(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293017 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.08

(22) Дата подачи заявки
2021.04.21

(51) Int. Cl. ***C07D 417/14*** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 333/46 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ГАЛОГЕНИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ И ДРУГИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **20170641.3**
(32) **2020.04.21**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2021/060338**
(87) **WO 2021/214117 2021.10.28**

(71) Заявитель:
АйОЭмЭкс ТЕРАПЬЮТИКС АГ (DE)

(72) Изобретатель:
Зеннхенн Петер, Биссингер Штефан, Лоферер Ханнес, Банкрофт Давид, Михелс Тилльманн, Кандельваль Низит (DE)

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

(57) Изобретение относится к ингибиторам киназы, в частности к ингибиторам протеинкиназ, включая семейство SIK CSF1R, ABL/BCR-ABL, SRC, HCK, PDGFR, KIT и/или их мутанты. Несмотря на структурное сходство с дазатинибом, ингибиторы киназы по изобретению отличаются друг от друга; обладая определенным классом галогенированных гетероарилов. Такие ингибиторы киназы могут демонстрировать одно или несколько определенных свойств, отличных от дазатиниба, и другие структурно подобные ингибиторы киназы. Ингибиторы киназы по настоящему изобретению или содержащие их фармацевтические композиции можно использовать для лечения нарушения или состояния, такого как пролиферативное нарушение, например лейкоз или солидная опухоль. В частности, эти и другие структурно подобные ингибиторы киназы могут быть использованы при лечении пролиферативного заболевания, такого как острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL), характеризующийся (помимо прочего) присутствием белка MEF2C, хромосомной транслокации человека на 11q23 и/или слитого онкобелка KMT2A. Ингибиторы киназы или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут применяться местно для модулирования пигментации кожи у субъекта, например, для обеспечения защиты от УФ-излучения и снижения риска развития рака кожи.

202293017 A1

202293017 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576128EA/032

ГАЛОГЕНИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ И ДРУГИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

[1] Изобретение относится к ингибиторам киназы, в частности к ингибиторам протеинкиназ, включая семейство SIK, CSF1R, ABL/BCR-ABL, SRC, HCK, PDGFR, KIT и/или их мутанты. Несмотря на структурное сходство с дазатинибом, ингибиторы киназы по изобретению отличаются друг от друга; обладая определенным классом галогенированных гетероарилов. Такие ингибиторы киназы могут проявлять одно или несколько определенных свойств, отличных от дазатиниба и других структурно сходных ингибиторов киназы. Ингибиторы киназы по изобретению или содержащие их фармацевтические композиции можно использовать для лечения нарушения или состояния, такого как пролиферативное нарушение, например, лейкоз или солидная опухоль. В частности, эти и другие структурно подобные ингибиторы киназы могут быть использованы при лечении пролиферативного нарушения, такого как острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL), характеризующийся (*помимо прочего*) присутствием белка MEF2C, хромосомной транслокации человека на 11q23 и/или слитого онкобелка KMT2A. Ингибиторы киназы или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут применяться местно для модулирования пигментации кожи у субъекта, например, для обеспечения защиты от УФ-излучения и снижения риска развития рака кожи.

[2] Ингибитор киназы представляет собой ингибитор фермента, который блокирует действие киназы. Частичный, не ограничивающий перечень киназ включает ABL, AKT, BCR-ABL, BLK, BRK, c-KIT, c-MET, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, cRAF1, CSF1R, CSK, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERK, PAK, FES, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, FGR, FIT-1, FPS, FRK, FYN, HCK, IGF-1R, INS-R, JAK, KDR, LCK, LYN, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ROS, SIK1, SIK2, SIK3, SRC, TIE, TIE2, TRK и ZAP70. Киназы представляют собой ферменты, которые добавляют фосфатную группу к белку или другой органической молекуле, и было показано, что они являются ключевыми регуляторами большинства клеточных функций, включая передачу сигналов, пролиферацию, дифференциацию, метаболизм, выживание, апоптоз, подвижность, репарация повреждений ДНК клеток и т. д. Фосфорилирование, в частности, нарушение регуляции передачи сигналов из-за дефектного контроля фосфорилирования белков, связано с широким спектром заболеваний; такие как заболевания, связанные с аберрантной активностью (например, повышенной активностью) киназы. Такие заболевания включают, но не ограничены ими, пролиферативные заболевания (например, рак, доброкачественные новообразования, патологический ангиогенез, воспалительные заболевания и аутоиммунные заболевания), а также аллергии и нарушения ЦНС.

[3] Протеин-тирозинкиназы (РТК) представляют собой ферменты, которые в

сочетании с ATP в качестве субстрата фосфорилируют остатки тирозина в пептидах и белках. PTK включают, среди прочего, рецепторные протеинтирозинкиназы (RPTK), включая членов семейства киназ эпидермального фактора роста (например, HER1 и HER2), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и киназы, которые играют роль в ангиогенезе (например, TIE2 и KDR); и, кроме того, не рецепторные протеин-тирозинкиназы, включая членов семейств киназ SYK, JAK и SRC (например, киназы SRC, HCK, FYN, LYN, LCK и BLK). Протеин-серин/треонинкиназы (STK) представляют собой ферменты, которые фосфорилируют атом кислорода боковой цепи серина или треонина в пептидах и белках. STK включают, среди прочего, AKT1, киназы Aurora, BRAF, киназы MAP, PLK1, SIK1, SIK2 и SIK3.

[4] Было показано, что ингибирование протеинкиназ и, следовательно, фосфорилирования субстратного пептида или белка, полезно при лечении многих заболеваний. Например, афатиниб, ингибитор ERBB, полезен при лечении немелкоклеточного рака легкого; акситиниб, ингибитор VEGFR, PDGFR и c-KIT, полезен при лечении почечно-клеточной карциномы; бозутиниб, ингибитор ABL/BCR-ABL, полезен при лечении хронического миелогенного лейкоза; кабозантиниб, ингибитор c-MET и VEGFR2, полезен при лечении рака щитовидной железы; кризотиниб, ингибитор ALK, HGFR и c-MET, полезен при лечении немелкоклеточного рака легкого; дазатиниб, ингибитор ABL/BCR-ABL, SRC и c-KIT, полезен при лечении хронического миелогенного лейкоза; эрлотиниб, ингибитор EGFR, полезен при лечении немелкоклеточного рака легкого и рака поджелудочной железы; гефитиниб, ингибитор EGFR, полезен при лечении немелкоклеточного рака легкого; иматиниб, ингибитор ABL/BCR-ABL, полезен при лечении хронического миелогенного лейкоза; лапатиниб, ингибитор HER2, полезен при лечении рака молочной железы; нилотиниб, ингибитор ABL/BCR-ABL, полезен при лечении хронического миелогенного лейкоза; пазопаниб, ингибитор VEGFR, PDGFR и c-KIT, полезен при лечении почечно-клеточной карциномы и саркомы мягких тканей; палбоциклиб, ингибитор CDK4 и CDK6, полезен при лечении ER-положительного и HER2-отрицательного рака молочной железы; понатиниб, ингибитор ABL/BCR-ABL, BEGFR, PDGFR, FGFR, EPH, SRC, c-KIT, RET, TIE2 и FLT3, полезен при лечении хронического миелогенного лейкоза и острого лимфобластного лейкоза; регорафениб, ингибитор RET, VEGFR и PDGFR, полезен при лечении колоректального рака и гастроинтестинальной стромальной опухоли; рибоциклиб, ингибитор циклина D1/CDK4 и CDK6, полезен при лечении HR-положительного, HER2-отрицательного распространенного или метастатического рака молочной железы; руксолитиниб, ингибитор JAK, полезен при лечении миелофиброза; сорафениб, ингибитор VEGFR, PDGFR, BRAF и c-KIT, полезен при лечении почечно-клеточной карциномы и гепатоцеллюлярной карциномы; сунитиниб, ингибитор VEGFR и PDGFR, полезен при лечении почечно-клеточной карциномы, гастроинтестинальной стромальной опухоли и нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы; тофацитиниб, ингибитор JAK, полезен при лечении ревматоидного артрита; вандетаниб, ингибитор VEGFR, EGFR, RET

и BRK, полезен при лечении рака щитовидной железы; и вемурафениб, ингибитор BRAF, полезен при лечении злокачественной меланомы.

[5] Ввиду большого количества киназ и связанных с ними заболеваний постоянно существует потребность в новых ингибиторах, селективных в отношении различных киназ, которые могли бы быть полезны при лечении родственных заболеваний; в частности, сохраняется потребность в новых ингибиторах киназы, фармацевтических композициях/составах и их применении (в том числе, в схемах лечения) для лечения заболеваний, связанных с аберрантной активностью одной или нескольких киназ; в частности, сохраняется потребность в новых ингибиторах киназы: (a) для использования при лечении пролиферативных нарушений, таких как острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL), которые характеризуются (*среди прочего)* присутствием белка - энхансера миоцитов фактора 2C (MEF2C), хромосомной транслокации человека в 11q23 и/или слитого онкобелка лизинметилтрансферазы 2A (KMT2A); или (b) которые являются альтернативой существующему ингибитору киназы, такому как дазатиниб.

[6] Одним из конкретных ингибиторов киназы является дазатиниб (N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамид, моногидрат; фигура 1A), продаваемый компанией Bristol-Myers Squibb под торговой маркой SPRYCEL, который показан для лечения взрослых пациентов с: (i) недавно диагностированным хроническим миелогенным лейкозом (CML), положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) в хронической фазе; (ii) CML с хронической, ускоренной или (миелоидной или лимфоидной) бластной фазой (Ph+) с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии, включая иматиниб; и (iii) острым лимфобластным лейкозом с филадельфийской хромосомой (Ph+ ALL) с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии. В ЕС, дазатиниб также показан для лечения детей с недавно диагностированным Ph+ CML в хронической фазе (Ph+ CML-CP) или Ph+ CML-CP с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии, включая иматиниб, и в США он показан для педиатрических пациентов с Ph+ CML в хронической фазе.

[7] Примечательно, что, несмотря на многочисленные исследования, проведенные с дазатинибом, он не показан в США или Европе для лечения какого-либо рака, кроме CML или Ph+ ALL; в частности, по состоянию на сентябрь 2018, дазатиниб не показан ни для какой солидной опухоли. Действительно, многочисленные клинические испытания дазатиниба для изучения его возможного применения для лечения солидных опухолей были прекращены досрочно (например, из-за проблем с токсичностью) или не дали убедительных или даже обнадеживающих результатов. Например, согласно информации на сайте clincialtrials.gov от 09 сентября 2018, дазатиниб только один раз достиг фазы 3 тестирования солидных опухолей: в одном исследовании против кастрационно-резистентного рака предстательной железы в комбинации с доцетакселом, исследовании «READY» (NCT00744497), но дазатиниб не смог улучшить общую выживаемость по сравнению с одним доцетакселом в этом исследовании (Araujo et al. 2013, Lancet Oncol.

14:13017), несмотря на некоторые предположения о его активности в отношении наивного по химиотерапии кастрационно-резистентного рака простаты в более ранних исследованиях (например, Araujo et al. 2012, Cancer 118:63). Несмотря на несколько испытаний против других видов рака, таких как рак молочной железы, кожи, поджелудочной железы, головного мозга или легких, дазатиниб не показал удовлетворительной эффективности или переносимости и не был доведен до фазы 3 испытаний ни по одному из этих видов рака. В частности, совсем недавно дазатиниб не показал повышения общей выживаемости в комбинации с гемцитабином по сравнению с монотерапией гемцитабином в двойном слепом исследовании фазы 2 у пациентов с местнораспространенной неоперабельной поджелудочной железой (Evens et al. 2017, Annal. Onc. 28:354). Однако в последнее время некоторые специализированные исследования, направленные на выбор «таргетной» терапии для пациентов с определенными видами рака (включая солидные опухоли), экспрессирующими определенные мишени для лекарственных средств, потенциально могут тестировать дазатиниб в зависимости от целевого профиля пациентов. Например, (i) исследование «TAPUR» («The Targeted Agent and Profiling Utilization Registry», https://www.tapur.org, NCT02693535) включает дазатиниб в одну из возможных групп лечения на основе одной или нескольких из следующих мишеней: BCR-ABL, SRC, KIT, PDGFRB, EPHA2, FYN, LCK, YES1; и (ii) исследование Австралийского института меланомы (NCT02645149), в котором участвовали пациенты с неоперабельной метастатической меланомой III стадии или IV стадии BRAF и NRAS дикого типа, у которых имеется прогрессированиие, или которые не могут получать стандартную терапию (как правило, иммунотерапию), включая дазатиниб в качестве одной из возможных терапий в зависимости от мутации(ий) KIT, обнаруженной в раке пациента. Дазатиниб также является одним из возможных направлений исследования BMS «FRACTION-Lung» фазы 2 (NCT02750514), в котором он может быть протестирован в комбинации с иммуноонкологическим лекарственным средством ниволумаб у пациентов с запущенным немелкоклеточным раком легкого. В других группах этого исследования, ниволумаб используется в комбинации с другими иммуноонкологическими лекарственными средствами.

[8] Соответственно, существует особая потребность в новых ингибиторах киназы, пригодных для лечения рака, особенно солидных опухолей, лечение которых дазатинибом не показано, и/или рака, для которого дазатиниб не показал многообещающих результатов. В частности, существует потребность в новых ингибиторах киназы, пригодных для лечения одного или нескольких видов рака, таких как рак молочной железы, легких (например, немелкоклеточный), рак поджелудочной железы или предстательной железы (например, кастрационно- или гормонорезистентный), а также меланомы.

[9] Существует также особая потребность в новых ингибиторах киназы, пригодных для лечения пролиферативных заболеваний, таких как острый лейкоз смешанного фенотипа (MPAL, также известный как лейкоз смешанного происхождения «MLL»),

которые характеризуются (*среди прочего)* присутствием белка MEF2C (такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок MEF2C в качестве активного фактора транскрипции), хромосомной транслокацией человека в 11q23 и/или слитым онкобелоком KMT2A.

[10] Острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL), также известный как «лейкоз смешанного происхождения» (MLL), представляет собой очень агрессивный рак крови, который преимущественно возникает у детей и, в отличие от других типов острых лейкозов у детей, имеет неблагоприятный прогноз (обзор Slany 2009, Haematologica 94:984). Одна форма MPAL характеризуется реаранжировкой BCR/ABL. MPAL с t(9;22)(q34;q11.2) (или реаранжировкой BCR/ABL1) рассматривается как отдельный объект (Arber et al 2016, Blood 127:2391). Транслокация t(9;22)(q34;q11.2 приводит к образованию слитого гена BCR/ABL1, расположенного на филадельфийской хромосоме (Ph), что вызывает конститутивно активную тирозинкиназу BCR/ABL1. Другая форма MPAL характеризуется присутствием слитых белков лизинметилтрансферазы 2A (KMT2A) (также известных как слитые белки MLL1), которые являются результатом хромосомных транслокаций, влияющих на ген KMT2A (также известный как ген MLL1) в 11q23. Эта реаранжировка KMT2A/MLL является вторым наиболее частым генетическим повреждением в MPAL (MPAL MLL+). Эти события трансляции 11q23 сопоставляют амино-конец гистонметилтрансферазы KMT2A с множеством различных (транслокационных) партнеров по слиянию, которые разрушают нормальную функцию гистонметилтрансферазы KMT2A и заменяют ее гетерологичными функциями, обеспечиваемыми (транслокацией) партнером по слиянию. Полученные в результате белковые химеры являются регуляторами транскрипции, которые берут под контроль другие гены, обычно контролируемые KMT2A. В частности, фактор транскрипции MEF2C может контролироваться KMT2A и описан как онкоген при острых лейкозах у детей. Экспрессия MEF2C связана с реаранжировкой слитого гена KMT2A при AML (Schwieger et al 2009, Blood 114:2476), и экспрессия MEF2C определяет подмножество пациентов с AML с плохим исходом выживания (Lazlo et al 2015, J Hematol & Oncol 8:115).

[11] Тарумото и соавторы (2018, Mol Cell 69:1017) показали, что активность MEF2C при AML обусловлена SIK3-фосфорилированием HDAC4, и что нокаут SIK3 или химическое ингибирование низкомолекулярным соединением HG-9-91-01 сильно снижает жизнеспособность нескольких MPAL-ассоциированных клеточных линий AML (включая MOLM-13 и MV4-11); поскольку цитоплазматическое удержание SIK3-фосфорилированного HDAC4 регулирует активность MEF2C через профилактику действия расположенного в ядре (не фосфорилированного) HDAC4 в качестве репрессивного кофактора MEF2C, фактора транскрипции генов выживания/поддержания опухоли, связанных с пролиферацией AML (фигура 19). Действительно, недавние исследования показали, что ингибирование SIK3 низкомолекулярным соединением YKL-05-099, вводимым внутрибрюшинно, подавляло прогрессирование AML in vivo (Tarumoto

et al. 2020, Blood 135:56). Однако по-прежнему необходимы дополнительные ингибиторы SIK3, в частности, с лекарственными свойствами, и особенно те, которые можно вводить перорально, для лечения пролиферативных нарушений (таких как MPAL), особенно тех, которые связаны с SIK3-управляемой MEF2C-контролируемой экспрессией генов выживания рака.

[12] Также остается потребность в новых ингибиторах киназы, пригодных для лечения миелоидного или лимфобластного рака, такого как лейкоз, предпочтительно, пригодных для лечения одного или нескольких Ph+ лейкозов, таких как CML и/или ALL.

[13] Дазатиниб описан как ингибитор следующих киназ в наномолярных концентрациях: BCR-ABL, семейства SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2 и PDGFR-бета; где особое значение для показаний дазатиниба при лейкозе Ph+ имеет ингибирование гибридной протеинкиназы BCR-ABL.

[14] Киназа BCR-ABL напрямую связана с присутствием специфической генетической аномалии в хромосоме 22 раковых клеток лейкоза (в частности, клеток CML); известной как «филадельфийская хромосома» (или филадельфийская транслокация). Эта взаимная транслокация генетического материала между хромосомой 9 и хромосомой 22 сопоставляет ген ABL1 хромосомы 9 с геном BCR хромосомы 22, что приводит к кодирующей последовательности слитого белка, известного как «BCR-ABL»: протеин-тирозинкиназе, которая «всегда включена», заставляя клетку бесконтрольно делиться. Подавляющее большинство случаев CML и 20-30% случаев ALL относятся к Ph+. Первый селективный ингибитор BRC-ABL, иматиниб (STI571), продаваемый компанией Novartis под названием «GLEEVEC/GLIVEC», считался прорывом в лечении Ph+ лейкоза. Однако, несмотря на увеличение общей выживаемости, резистентность к лекарственным препаратам, развившаяся во время лечения иматинибом, привела ученых к открытию, что большинство таких случаев резистентности возникает из-за появления мутаций BCR-ABL, особенно аминокислотных замен в киназном домене, полученном из ABL (для обзора, см. Rossari & Orciuolo, 2018, J. Hemat, Oncol, 11:84, полностью включенные в настоящий документ посредством ссылки).

[15] Анализ мутационного статуса BCR-ABL и вероятности выживания пациентов, получавших иматиниб, показал, что мутации в фосфатазной петле (P-петле) ABL-положения BCR-ABL киназы были наиболее частыми, но что (более редкие) мутации за пределами P-петли (в частности, мутации внутри киназного домена) были связаны со снижением общей выживаемости пациентов с CML, получавших иматиниб (Jabbour et al. 2006, Leukemia 20:1767). С тех пор был идентифицирован и описан ряд возникающих мутаций BCR-ABL (см. Таблицу 1 из Manley et al. 2005, Biochem. Biophys. Acta 1754:3; и Таблицу 1 из Rossari & Orciuolo 2018, где также описаны мутации других киназы-мишеней дазатиниба; обе эти таблицы специально включены в настоящий документ посредством ссылки). В частности, обнаружены следующие мутации в ATP-связывающей области BCR-ABL (с положениями, указанными для белка ABL дикого типа): V299L, F311L, T315I, T315A, F317L и F317V. Действительно, дазатиниб изначально

разрабатывался как ингибитор BCR-ABL «второго поколения» для терапии второй линии CML, который стал резистентным к иматинибу, предположительно, из-за появления той или иной из этих мутаций. Основываясь на исследованиях моделирования, прогнозируется, что дазатиниб связывается с несколькими конформациями киназы ABL, и считается, что это объясняет, почему некоторые мутации ABL, изменяющие конформацию, ингибируются дазатинибом, но не иматинибом. Действительно, ретроспективный анализ, сравнивающий развитие мутаций во время терапии первой линии дазатинибом или иматинибом, показал, что при лечении дазатинибом возникало меньше разных сайтов мутации (4 разных сайта) по сравнению с лечением иматинибом (12 разных сайтов) (Hughes et al. 2015, Leukemia 29:1832, в частности, фигура 1 оттуда). Важно, однако, что: (i) общая доля пациентов, у которых развилась мутация любого типа, была примерно одинаковой (17/259 пациентов, получавших дазатиниб, и 18/260 пациентов, получавших иматиниб); (ii) большинство сайтов мутаций, возникающих при лечении дазатинибом, находились в АТР-связывающей области (3/4 сайтов мутаций); и (iii) наиболее распространенной мутацией, возникающей во время лечения дазатинибом (11/17), была мутация T315I в так называемом остатке «привратника», который все еще придает резистентность к ингибированию дазатинибом BCR-ABL киназы. Конкретный набор мутантов BCR-ABL, которые можно протестировать против ингибиторов киназы, представлен «Панелью дикого типа и мутантов» киназы ProQinase ABL1 и включает белок дикого типа ABL1 (аминокислоты P118-S525) и мутантные формы, которые представляют собой наиболее распространенные резистентные к иматинибу мутантные формы BCR-ABL: G250E, Q252H, Y253F, E255K, T315I, F317I, M351T и H396P (www.proqinase.com).

[16] Мутация T315I является одной из наиболее часто возникающих мутаций BCR-ABL: она возникает в 2-20% случаев CML (Nicolini et al. 2009, Blood 114:5271). То, что такая мутация резистентна к ингибированию дазатинибом, является одним из потенциальных недостатков дазатиниба в качестве ингибитора киназы, что стимулировало разработку ингибитора BCR-ABL «третьего поколения», известного как понатиниб (продаваемый Incyte & Takeda под торговой маркой ICLUSIG). Однако, хотя понатиниб действительно сильно ингибирует мутацию T315I киназы BCR-ABL (IC50 in vitro 2,0 нМ), известно, что он является более беспорядочным ингибитором киназы, чем дазатиниб, а также ингибирует ряд других киназ, в том числе с концентрациями IC50 in vitro от 0,1 до 20 нМ, по меньшей мере, для членов семейств киназ VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH и SRC, а также KIT, RET, TIE2 и FLT3. Кроме того, в октябре 2013 года продажи понатиниба в США были временно приостановлены из-за «риска образования опасных для жизни тромбов и серьезного сужения кровеносных сосудов». Эта приостановка была частично отменена в декабре 2013 года, когда для понатиниба была выпущена пересмотренная информация о назначении, новое «Предупреждение в черной рамке» и «Стратегия оценки и снижения рисков» для лучшей оценки рисков и преимуществ использования лекарственного средства. Кроме того, цена понатиниба в США (он может стоить 138000

долларов в год) подвергалась критике. Соответственно, у понатиниба обнаруживаются существенные недостатки, так что по-прежнему сохраняется потребность в новых ингибиторах киназы, в частности, в тех, которые потенциально могут более эффективно, безопасно, легко и/или дешево лечить Ph+ лейкоз (или другие виды рака); и/или которые являются более селективными в отношении SRC, ABL/BCR-ABL и/или LCK, чем другие ингибиторы киназы, такие как дазатиниб или понатиниб.

[17] Однако по сравнению с иматинибом, дазатиниб не обладает особой специфичностью в отношении BCR-ABL и связывается со значительным числом других киназ и/или ингибирует их (см.: фигуру 3 из Bantscheff et al. 2007, Nat. Biotech. 25:1035; дополнительно, фигуру 2 из Anastassiadis et al. 2012, Nat. Biotech. 29:1039). В частности, описано, что по сравнению с иматинибом, дазатиниб в большей степени связывается и/или ингибирует множество других киназ, включая: BTK, CSK, EPHB2, EPHB4, FYN, GAK, KIT, LYN, QIK, QSK, RIPK2, SRC, TEC, TESK2, YES и ZAK. В частности, показано, что дазатиниб является значительным ингибитором индуцируемых солью киназ со значениями IC50 <3 нМ, <3 нМ и 18 нМ для трех членов семейства SIK1, SIK2 и SIK3, соответственно (Ozanne et al. 2015, Biochem. J. 465:271; также как описано в совместно рассматриваемой PCT/EP 2018/060172). Действительно, учитывая, что дазатиниб является менее селективным ингибитором киназы, это является еще одним потенциальным недостатком, и это селективное снижение может быть причинно связано со значительными проблемами токсичности, возникающими при лечении пациентов дазатинибом, в частности, с повышенной частотой тромбоцитопении (Wei et al. 2010, J.Hemat.Oncol., 3:47).

[18] Как описано выше, дазатиниб является мощным ингибитором KIT, и этот рецептор тирозинкиназы становится все более интересной мишенью для лечения некоторых видов рака (Babei et al. 2016, Drug Des. Dev. Thera., 10:2443), не в последнюю очередь из-за того, что мутации в гене KIT были обнаружены при таких видах рака, как лейкоз, рак яичников и меланома. Также известно, что дазатиниб также может ингибировать, по меньшей мере, наиболее распространенную мутацию KIT при меланоме (Woodman et al. 2009, J. Clin. Onc. 27:9019). Однако ингибирование KIT и, в частности, относительная активность некоторых ингибиторов тирозинкиназы против FLT3 и KIT, было связано с миелодепрессией и другими побочными эффектами, такими как депигментация волос (Galanis and Levis 2015: Haematologica 100:e89). Действительно, лечение дазатинибом связано с тяжелой миелодепрессией (см. ниже).

[19] Солеиндуцируемые киназы (SIK) составляют подсемейство серинтирозинкиназ, принадлежащих к семейству киназ, активируемых аденозинмонофосфатом (AMPK). К настоящему времени идентифицированы три члена (SIK1, -2 и -3). Аминокислотная гомология SIK1 с SIK2 и SIK3 составляет 78% и 68%, соответственно, в киназном домене. Клонирование SIK1 (также известного как SIK и SNF1LK), обильно экспрессируемого в надпочечниках крыс, получавших диету с высоким содержанием соли, привело к последующему клонированию SIK2 (также известного как

QIK, KIAA0781 и SNF1LK2), в основном экспрессируемого в жировой ткани, и довольно распространенного SIK3 (также известного как QSK, KIAA0999 или L19) (Katoh et al. 2004, Mol. Cell. Endocrinol. 217:109). Три SIK имеют схожую структуру с N-концевым киназным доменом (каталитическим доменом), средним убиквитин-ассоциированным доменом (который считается важным для фосфорилирования с помощью LKB1) и длинной С-концевой последовательностью (которая считается сайтом для дальнейшего фосфорилирования PKA). Однако, существуют очень разные роли, вовлеченные в различные SIK. Например, различные SIK участвуют в таких разнообразных биологических процессах, как реакция остеоцитов на паратиреоидный гормон (Wein et al. 2016, Nature Commun. 7:13176), на индукцию SIK1 гастрином и ингибирование миграции клеток аденокарциномы желудка (Selvik et al. 2014, PLoS ONE 9:e112485). Другие потенциальные роли солеиндуцируемых киназ (в частности, SIK3), описаны в WO 2018/193084A1 (для настоящего заявителя и опубликованной 25 октября 2018), кроме того, SIK3 представляет собой ген, участвующий в резистентности опухолевых клеток к клеточно-опосредованным иммунным ответам, в частности, резистентности опухолевых клеток к TNF. Недавно было продемонстрировано, что SIK (в частности, SIK3) также регулируют опосредованную TGFbeta транскрипционную активность и апоптоз, при этом Hutchinson et al (2010, Cell Death and Disease 11:49) показали, что экспрессия или активность SIK3 приводит к резистентности к опосредованному TGFbeta апоптозу.

[20] В частности, помимо участия в различных воспалительных ответах (Clark et al 2014; Sundberg et al 2016) и онкологии, особенно в сенсибилизации опухолевых клеток к иммунным ответам (WO2018/193084A1), с 2011 г. известно, что ингибирование SIK2 способствует меланогенезу в клетках меланомы B16F10 (Kumagai et al. 2011, PLoS ONE 6(10): e26148). Впоследствии было описано, что путь пигментации, в том числе в эксплантатах кожи человека, можно эффективно индуцировать (местным) лечением ингибиторами SIK, в том числе структурно связанными с YKL-05-099 (Mujahid et al. 2017, Cell Reports 19:2177). Действительно, с использованием таких результатов, впоследствии были предприняты попытки заявить о способах усиления (появления) пигментации кожи у субъекта путем местного введения в кожу субъекта эффективного количества ингибитора SIK (WO2018/160774), включая использование ингибиторов киназы, ранее известных как ингибиторы SIK (WO2016/023014).

[21] Киназа, известная как рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R), связывается со своим лигандом CSF1, и результирующая передача сигнала ниже приводит к дифференциации и выживанию миелоидных клеток, которые экспрессируют рецептор CSF1R. В частности, передача сигналов CSF1-CSF1R важна для дифференциации макрофагов в более супрессивный фенотип M2 (Lenzo et al. 2012, Immunol Cell Bio 90:429). Действительно, присутствие макрофагов CSF1R+ в опухолях коррелирует с плохой выживаемостью при различных показаниях, включая рак желудка, рак молочной железы, рак яичников, рак мочевого пузыря и т. д. (Zhang et al. 2012, PLoS One 7:e50946t). Следовательно, таргетирование CSF1R с помощью антител или низкомолекулярных

ингибиторов привлекает все большее внимание при лечении рака путем устранения или повторного обучения супрессивных макрофагов M2. PLX3397 является одним из таких ингибиторов, таргетирующих CSF1R, и находится в стадии клинической разработки против меланомы, глиобластомы, AML и т. д. (Cannarile et al 2017, J Immunotherapy Cancer 5:53).

[22] Киназа, известная как киназа гемопоэтических клеток (HCK), является членом семейства SRC цитоплазматических тирозинкиназ (SFK) и экспрессируется в клетках миелоидных и B-лимфоцитарных клеточных линий. Чрезмерная активация HCK связана с несколькими типами лейкоза и увеличивает пролиферацию и выживаемость клеток за счет физической связи с онкогенными слитыми белками и функциональных взаимодействий с рецепторными тирозинкиназами. Повышенная активность HCK также наблюдается при многих солидных злокачественных опухолях, включая рак молочной железы и толстой кишки, и коррелирует со снижением выживаемости пациентов. HCK усиливает секрецию факторов роста и провоспалительных цитокинов из миелоидных клеток и способствует поляризации макрофагов в сторону альтернативно активированного фенотипа, способствующего заживлению ран и развитию опухоли. В опухолеассоциированных макрофагах, HCK стимулирует образование подосом, которые облегчают деградацию внеклеточного матрикса, что усиливает инвазию иммунных и эпителиальных клеток. Благодаря функциональной кооперации между HCK и *добросовестными* онкогенными тирозинкиназами, чрезмерная активация HCK также может снижать эффективность лекарственных средств и способствовать химиорезистентности, в то время как генетическая абляция HCK приводит к минимальным физиологическим последствиям у здоровых мышей. Таким образом, учитывая его известную кристаллическую структуру, HCK представляет собой привлекательную терапевтическую мишень как для прямого ингибирования роста раковых клеток, так и для косвенного сдерживания источника вызывающих опухоль изменений в микроокружении опухоли (Poh et al 2015, Oncotarget 6:15742).

[23] Следовательно, по-прежнему сохраняется потребность в новых ингибиторах киназ, в частности в тех, которые проявляют лекарственные свойства (особенно те, которые подходят для перорального введения) и которые ингибируют одну или несколько киназ, включая любые из тех, которые выбраны из SIK3, ABL/BCR-ABL, SRC, HCK, PDGFR, KIT и/или CSF1R, и/или которые демонстрируют профиль киназ, отличный от киназ, ингибируемых, в частности, дазатинибом. Например, новые ингибиторы киназ, которые: (i) более специфичны в отношении ключевых киназ, связанных с заболеванием (например, ABL/BCR-ABL, SRC, LCK, HCK, PDGFR CSFR1 и/или EPHA2, EPHA4, ACK1 и/или KIT), по сравнению с другими киназами, чем специфичность, демонстрируемая дазатинибом к одной или нескольким таким другим киназам; (ii) ингибируют ключевые киназы, связанные с заболеванием или побочным эффектом, по профилю, отличному от профиля дазатиниба (например, KIT и/или FLT3); и/или (iii) ингибируют один или несколько мутантов киназы, связанной с заболеванием, в частности мутант, резистентный

к одному или другому ингибитору киназы, такой как мутанты ABL/BCR-ABL или KIT.

[24] Кроме того, хотя дазатиниб метаболизируется в организме человека главным образом ферментом цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), он также является зависимым от времени ингибитором CYP3A4. Действительно, дозировка дазатиниба должна быть значительно снижена (например, со 100 мг в сутки до 20 мг в сутки), если пациент одновременно принимает сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол), так как они могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови до потенциально небезопасного уровня. Грейпфрутовый сок также может повышать концентрацию дазатиниба в плазме, и его также следует избегать. Соответственно, сохраняется потребность в новых ингибиторах киназы, которые демонстрируют характер ингибирования цитохрома P450 (например, CYP3A4), отличный от дазатиниба.

[25] Важно отметить, что дозу и введение дазатиниба следует прекратить (или уменьшить) при возникновении миелодепрессии. Действительно, миелодепрессия описана как одно из «Предупреждений и мер предосторожности» в Информации о назначении дазатиниба в США, поскольку лечение дазатинибом связано с *тяжелой* (NCI CTC степень 3 или 4) тромбоцитопенией, нейтропенией и анемией. Кроме того, что он вызывает тромбоцитопению у людей, во всех клинических исследованиях с дазатинибом: (i) тяжелые кровоизлияния в центральную нервную систему (ЦНС) (в том числе со смертельным исходом) возникают у 1% пациентов; (ii) тяжелое желудочно-кишечное кровотечение, в том числе со смертельным исходом, возникает у 4% пациентов и, как правило, требует прерывания лечения и переливания крови; и (iii) другие случаи тяжелого кровотечения возникают у 2% пациентов.

[26] Кроме того, «Предупреждения и меры предосторожности» в отношении дазатиниба включают следующие: (x) он связан с задержкой жидкости, о *тяжелой* задержке жидкости сообщалось у 10% пациентов в клинических испытаниях; (y) он может удлинять реполяризацию желудочков сердца (интервал QT), и до 1% пациентов с CML в клинических испытаниях испытали удлинение интервала QT; и (z) нежелательные реакции со стороны сердца были зарегистрированы у 5,8% из 258 пациентов, принимавших дазатиниб, включая 1,6% пациентов с кардиомиопатией, застойной сердечной недостаточностью, диастолической дисфункцией, фатальным инфарктом миокарда и дисфункцией левого желудочка. Действительно, известно, что дазатиниб является ингибитором hERG (Pharmacological/Toxicity Review and Evaluation of NDA 21-986, стр. 31). hERG («ген альфа-субъединицы калиевого канала» человека) представляет собой ионный канал, который способствует электрической активности сердца и координирует его биение. Когда способность этого канала проводить электрический ток через клеточную мембрану подавляется или нарушается (например, введением лекарственного средства), это может привести к «синдрому удлиненного интервала QT», который может быть потенциально фатальным. Соответственно, остается потребность в

новых ингибиторах киназ, которые демонстрируют ингибирование hERG, отличное от дазатиниба. Например, было бы выгодно создать новые ингибиторы киназ, которые демонстрируют более высокую IC50 для hERG, чем у дазатиниба.

[27] Действительно, первичные метаболические пути дазатиниба включают те, которые следуют за модификациями хлор/метилфенильных или пиперазинильных групп дазатиниба (например, Christopher et al. 2008, Drug Metab & Disp 36:1357), особенно фигура 4 оттуда). В частности, CYP3A4-опосредованное образование реактивных эпоксидных и хинониминовых промежуточных соединений может образовываться в виде реакционноспособных метаболитов дазатиниба, которые могут ковалентно связывать биомолекулы, такие как белки CYP (Duckett & Cameron 2010, Expert Opin Drug Metab Toxicol 6): 1175), которые могут способствуют наблюдаемой токсичности дазатиниба у человека и/или приводят к лекарственным взаимодействиям с другими субстратами CYP (например, симвастином).

[28] Соответственно, сохраняется потребность в дополнительных ингибиторах киназы, которые демонстрируют профиль метаболита, отличный от дазатиниба (например, у людей), и особенно, в дополнительных ингибиторах киназы, которые имеют один или несколько основных метаболических путей, отличных от таковых у дазатиниба (особенно у дазатиниба после модификаций в его хлор/метилфенильных и/или пиперазинильных группах).

[29] По сравнению с другими ингибиторами BCR-ABL, дазатиниб имеет чрезвычайно короткий период полужизни: общий средний конечный период полувыведения составляет всего 3-5 часов (раздел 12.3 «Фармакокинетика» Полной информации по медицинскому применению). В противоположность этому: период полувыведения иматиниба составляет примерно 18 часов; средний период полувыведения бозутиниба в терминальной фазе составляет 22,5 часа; кажущийся период полувыведения нилотиниба составляет примерно 17 часов; среднее геометрическое конечного периода полувыведения понатиниба составляет примерно 24 часа. Не ограничиваясь какой-либо теорией, короткий период полужизни дазатиниба, показанного для приема один раз в сутки, может объяснять ограниченную активность, связанную с более низкими концентрациями препарата in vivo в конце дня, и/или побочными эффектами, связанными с пиковыми/более высокими in vivo концентрациями лекарственных средств вскоре после дозирования. Соответственно, остается потребность в новых ингибиторах киназ, обладающих более длительным периодом полувыведения (например, по сравнению с дазатинибом). Например, предпочтительным ингибитором киназы может быть ингибитор, более стабильный, чем дазатиниб, например, проявляющий более длительный период полувыведения в анализе стабильности в плазме и/или микросомах печени.

[30] Дополнительные меры предосторожности, нежелательные явления и другую информацию о назначении дазатиниба можно найти в соответствующей Сводке характеристик продукта (SmPC) из Полной информации о назначении, которую можно найти на соответствующем веб-сайте EMA и FDA (соответственно показано ниже, доступ

от 20 августа 2018 г., и содержание каждого из них полностью включено в настоящий документ посредством ссылки):

(i) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf; и

(ii) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021986s7s8lbl.pdf.

[31] Были синтезированы многочисленные варианты дазатиниба, и было показано, что in vitro они обладают биохимической ингибирующей активностью в отношении одной или нескольких киназ и/или антипролиферативным действием на клетки. В частности, такие варианты были синтезированы: (i) в фазе открытия дазатиниба, чтобы понять и описать его взаимосвязь структура-активность (SAR) (Lombardo et al 2004, J Med Chem 47:6658; Das et al 2006, J Med Chem 49:6819); и (ii) чтобы предоставить альтернативные ингибиторы киназ и/или лекарственные препараты-кандидаты (например, WO 2006/081172 и WO 2008/033746). Описанные в настоящем документе варианты дазатиниба несут фенильную группу в карбоксамиде. Эти описания демонстрируют другие положения и значительный диапазон заместителей, которые могут быть замещены в них, что дает соединения, которые являются ингибиторами киназы и/или обладают клеточной антипролиферативной активностью (фигура 8).

[32] В WO 2018/193084 (поданной заявителем и опубликованной 25 октября 2018) описан вариант дазатиниба, содержащий пиридинильную группу, и его применение. В одновременно находящейся на рассмотрении заявке PCT/EP2019/078751 (поданной заявителем) описаны дополнительные варианты дазатиниба, несущие другие гетероциклические группы, и, в частности, варианты, которые содержат тиазолильную группу. Beutner et al (2018, Org Lett 20:4218) описывает способ образования сложных амидных связей, в том числе, связей с некоторыми пиридинами, пиразинами и пиримидинами. Pennington et al (2017, J Med Chem 60:3552) описывает, что замена группы CH атомом N в ароматических и гетероароматических кольцевых системах может влиять на молекулярные и физиологические свойства. Однако эмпирически было показано, что такая замена приводит к повышению эффективности статистически не более чем случайно: анализ спаренных молекулярных пар (MMPA) внутренних данных в Abbott (Hajduk & Sauer 2008, J Med Chem 51: 553) показал, что, как и в случае с большинством заместителей, существует примерно равная вероятность увеличения или уменьшения эффективности за счет замены групп CH и атомов N. Действительно, этот анализ также показал, что вероятность достижения 10-кратного увеличения эффективности с такими заменами составляет менее 1 из 10, и вероятность достижения 100-кратного увеличения составляет менее 1 из 100; что совпадает с вероятностями, наблюдаемыми при исследовании влияния таких замен на улучшение аффинности связывания (Hu et al 2014, F1000Research 3:36; de la Vega de Leon et al 2014, MedChemComm 5:64).

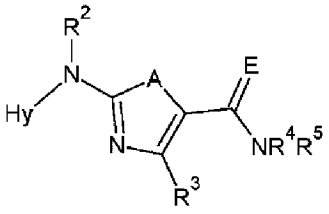
[33] Соответственно, одним из объектов настоящего изобретения является предоставление одного или нескольких ингибиторов киназы (например, ингибиторов киназы SIK3, ABL/BCR-ABL, SRC, HCK, PDGFR, KIT и/или CSF1R), обладающих одним

или несколькими свойствами (например, теми, которые показаны в анализах in vitro и/или in vivo), которые решают одну или несколько из этих или других проблем. В других объектах, настоящее изобретение предлагает альтернативный и/или улучшенный ингибитор киназы по сравнению с дазатинибом (или тот или иной ингибитор киназы, такой как описан в настоящем документе). Например, ингибитор киназы, который может демонстрировать одно или несколько функциональных (например, киназную селективность), ADMET, ФК и/или фармакологических свойств, которые отличаются и/или улучшаются по сравнению с дазатинибом (или одним или другим ингибитором киназы, таким, как описаны в настоящем документе), было бы выгодным. В частности, было бы выгодно предложить ингибиторы одной или нескольких киназ семейства SIK, которые обладают лекарственными свойствами, и особенно те, которые можно вводить перорально, для применения при лечении пролиферативного нарушения (такого как MPAL), характеризующегося, *кроме прочего*, за счет присутствия белка MEF2C (такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок MEF2C в качестве активного фактора транскрипции), хромосомной транслокации человека в положении 11q23 и/или слитого онкобелка KMT2A. Задача, лежащая в основе настоящего изобретения, решается с помощью объекта, описанного или определенного где-либо в настоящем документе, например, с посредством объекта из прилагаемой формулы изобретения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[34] В целом и посредством краткого описания, основные аспекты настоящего изобретения могут быть суммированы следующим образом:

[35] В **первом аспекте,** настоящее изобретение предлагает **соединение,** выбранное из группы, состоящей из ингибитора киназы формулы:



(Ia),

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации; где Ну, R^2, R^3, R^4, R^5, A и E являются такими, как определено в настоящем документе.

[36] Во **втором аспекте,** настоящая заявка предлагает **фармацевтическую композицию,** содержащую соединение по первому аспекту и, необязательно, фармацевтически приемлемый эксципиент.

[37] В **третьем аспекте**, в настоящей заявке предложено соединение по первому аспекту или **фармацевтическая композиция** по второму аспекту для **применения в терапии**.

[38] В **родственном аспекте,** настоящее изобретение предлагает **способ лечения** заболевания, нарушения или состояния у субъекта, включающий введение субъекту

соединения по первому аспекту или фармацевтической композиции по второму аспекту, необязательно, где заболевание, нарушение или состояние связано с киназой.

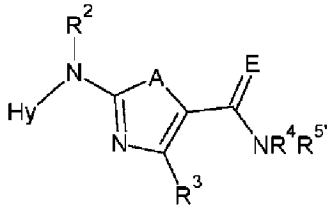
[39] В **четвертом аспекте,** в настоящей заявке предложено **соединение** по первому аспекту **для применения,** или **фармацевтическая композиция** по второму аспекту **для применения** при лечении пролиферативного нарушения у субъекта (в частности, у пациента-человека).

[40] В **родственном аспекте,** настоящее изобретение **предлагает способ лечения** пролиферативного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту соединения по первому аспекту или фармацевтической композиции по второму аспекту.

[41] В **пятом аспекте,** в настоящей заявке предложено **соединение для применения** или **фармацевтическая композиция для применения** при лечении пролиферативного нарушения у субъекта, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции субъекту, где соединение выбрано из следующих соединений: (a) - (c), или фармацевтическая композиция содержит такое соединение и, необязательно, фармацевтически приемлемый эксципиент:

(a) соединение по первому аспекту;

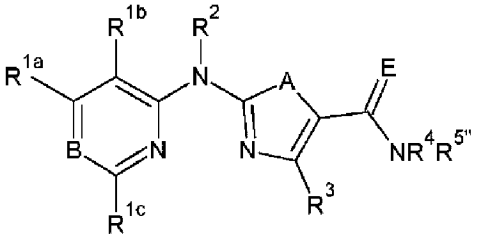
(b) соединение, имеющее следующую формулу:



(Ib)

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченые изотопами, пролекарства и их комбинации, где Hy, R^2, R^3, R^4, $R^{5'}$, A и E являются такими, как определено в настоящем документе; и

(c) соединение, имеющее следующую формулу (Ic):



(Ic)

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации, где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, $R^{5''}$, A, B и E имеют значения, указанные в настоящем документе;

и где пролиферативное нарушение выбрано из одного или нескольких из (α)-(γ):

(α) пролиферативное нарушение, характеризующееся (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующееся) присутствием белка фактора энхансера миоцитов 2C (MEF2C), такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок

MEF2C, в качестве активного фактора транскрипции; предпочтительно, когда пролиферативное нарушение дополнительно характеризуется присутствием фосфорилированного белка гистондеацетилазы 4 (HDAC4), такого как белок HDAC4, фосфорилированный SIK3; и/или

(β) пролиферативное нарушение, характеризующееся (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующееся): (i) присутствием хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствие реаранжировки гена лизинметилтрансферазы 2A (*KMT2A)*; (iii) присутствие слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) присутствие мутации в гене протоонкогена K-RAS GTPase (KRAS) и/или в гене фактора транскрипции 1 семейства RUNX (RUNX1); и/или

(γ) острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL).

[42] В **родственном аспекте,** настоящее изобретение предлагает **способ лечения** пролиферативного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту соединения или фармацевтической композиции, как определено в пятом аспекте, где пролиферативное нарушение такое, как определено в пятом аспекте.

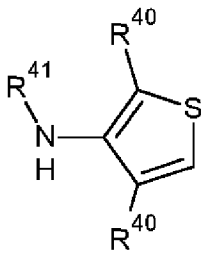
[43] В **дополнительном аспекте,** в настоящей заявке предложен **способ определения** того, что субъект, страдающий пролиферативным нарушением, подходит для лечения соединением или фармацевтической композицией, как определено в пятом аспекте, где способ включает определение в биологическом образце, который был получен от указанного субъекта:

(X) присутствия белка MEF2C, такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок MEF2C, в качестве активного фактора транскрипции; предпочтительно, когда пролиферативное нарушение дополнительно характеризуется присутствием фосфорилированного белка HDAC4, такого как белок HDAC4, фосфорилированный SIK3; и/или

(Y) (i) наличия хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) наличия реаранжировки гена KMT2A; (iii) наличия слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) наличия мутации в гене KRAS и/или в гене RUNX1, где присутствие указанного белка, транслокации, реаранжировки, онкобелка и/или мутации в биологическом образце указывает на то, что субъект подходит для лечения соединением или фармацевтической композицией.

[44] В **другом аспекте,** изобретение относится к **способу усиления пигментации кожи** (или усиления появления пигментации кожи) у субъекта, где способ включает введение субъекту (например, эффективного) количества ингибитора киназы, используемого в пятом аспекте (или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение).

[45] В **другом** аспекте, в настоящей заявке предложено **промежуточное соединение,** выбранное из соединения, имеющего формулу (Id):



(Id)

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченые изотопами и их комбинации, где R^{40} и R^{41} имеют значения, указанные в настоящем документе.

[46] В **еще одном** аспекте, в настоящей заявке предложен **способ получения** соединения, включающего амидную группу, где способ включает стадию взаимодействия промежуточного соединения по изобретению с соответствующей карбоновой кислотой и, необязательно, удаление аминозащитной группы.

[47] В настоящем документе **описаны** другие **дополнительные аспекты** изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[48] На чертежах показано:

[49] **Фигура 1**: показывает химическую структуру: (A) дазатиниба (соединение A8), N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида; (B) ингибитора киназы B3, N-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида; (C) некоторых других ингибиторов киназы формулы (Ib)/(Ic) C1-C13; (D) некоторых других ингибиторов киназы формулы (Ib)/(Ic) D1-D10; и (E) некоторых ингибиторов киназы формулы (Ia) E1-E16.

[50] **Фигура 2**: показывает (от A до E) ингибирующую активность ингибитора киназы формулы (Ib)/(Ic) (B3, левый столбец) по сравнению с дазатинибом (A8, правый столбец) в отношении киназ (A) ABL1; (B) SRC; (C) SIK1; (D) SIK2; и (E) SIK3; и показывает (в F-J) ингибирующую активность других ингибиторов киназы формулы (Ib)/(Ic) (C3, левый столбец; C12, правый столбец) в отношении киназ (F) ABL1; (G) SRC; (H) SIK1; (I) SIK2; и (J) SIK3. Концентрация соединения по оси X (M) и активность киназы по оси Y (%).

[51] **Фигура 3**: показывает селективность ингибирования киназы в виде% остаточной активности (при 1 мкМ соединения) B3 (ингибитора киназы формулы (Ib)/(Ic)), дазатиниба (A8) и C7 (другого ингибитора киназы формулы (Ib)/(Ic)): **** <25% остаточной активности; *** от 25% до <50% остаточной активности; ** от 50% до <75% остаточной активности; * >75% остаточной активности. Классификация семейств протеинкиназ (Manning et al. Science 6 December 2002: Vol. 298 no. 5600 pp. 1912-1934): AGC: содержит семейства PKA, PKG и PKC; CAMK: кальций/кальмодулинзависимые протеинкиназы; CK1: подобный казеинкиназе; CMGC: содержит семейства CDK, MAPK,

GSK3 и CLK; TK: Тирозинкиназа; TKL: подобный тирозинкиназе; STE: Гомологи киназ дрожжей Sterile 7, Sterile 11, Sterile 20. ## Конститутивно активная киназа.

[52] **Фигура 4**: показывает селективность ингибирования киназы (в% остаточной активности при 1 мкМ соединения) ингибитором киназы формулы (Ib)/(Ic), B3 (ось X) по сравнению с дазатинибом (A8; ось Y): (A) оси, показывающие полный диапазон остаточной активности; и (B) оси, показывающие диапазон от 0 до 50% остаточной активности.

[53] **Фигура 5**: показывает ингибирующую активность ингибитора киназы формулы (Ib)/(Ic) (B3, левый столбец) по сравнению с дазатинибом (A8, правый столбец) в отношении киназ (A) FLT3; (B) SYK; (C) KIT; и (D) LCK. Концентрация соединения по оси X (M) и активность киназы по оси Y (%).

[54] **Фигура 6**: показывает сенсибилизацию опухолевых клеток к TNF-атаке in vitro с помощью (A) ингибитора киназы B3; и (B) A8 (дазатиниба). Кружки: соединение (концентрация указана) плюс rHuTNF (10 нг/мл); квадраты: отдельное соединение (концентрация указана) без rHuTNF.

[55] **Фигура 7**: показывает относительную выживаемость опухолевых клеток (нормализованный RLU по цитотоксичности/жизнеспособности) некоторых ингибиторов киназ, описанных в PCT/EP2018/060172, в анализе с использованием M579-A2-luc, описанного в примере 9, в различных концентрациях либо отдельно (квадраты), либо в комбинации с 10 нг/мл TNF (кружки). Также показаны индикаторные ингибирующие активности соединения в отношении членов семейства SIK и родственных киназ ABL1 и SRC, показанные с индикаторами, использованными в таблице 3. (A) ингибитор pan-SIK и ABL1 и SRC, соединение B1; (B) ингибитор ABL1 и SRC, соединение B8. (C) ингибитор SIK1, SIK2 и ABL1 и SRC, соединение B4.

[56] **Фигура 8**: показывает: (A) клеточную антипролиферативную активность вариантов дазатиниба, взятую из таблицы 1 из Lombardo et al. 2004 (J Med Chem 47:6658), показывающей активность различных производных дазатиниба в отношении указанных клеточных линий. a Антипролиферативную активность определяют на основе конверсии тетразолиевого красителя после 72 ч воздействия соединения. Значения IC50 представлены как среднее значение, по меньшей мере, трех отдельных определений или как отдельные значения IC50 в случае менее трех измерений. Вариабельность вокруг среднего значения составляет <50%, если иное не указано значением SE в скобках; и (B) биохимическая и клеточная антипролиферативная активность вариантов дазатиниба из таблицы 4 из Das et al. 2006 (J Med Chem 49:6819). a n=3, разброс индивидуальных значений, <20%. b n=3, индивидуальные значения, <30%.

[57] **Фигура 9**: показывает селективность ингибирования киназы (в% остаточной активности при 1 мкМ соединения) ингибитором киназы формулы (Ib)/(Ic), C7 (ось Y) по сравнению с: (A) дазатинибом (A8; ось X); и (B) другим ингибитором киназы формулы (Ib)/(Ic), B3 (ось X). Пунктирными областями выделены группы киназ, которые по существу по-разному ингибируются применимыми соединениями.

[58] **Фигура 10**: показывает массу тела самок мышей C57Bl/6 после введения один раз в день (QD=A) и два раза в день (BID=B) различных концентраций 33 мг/кг (черные квадраты) и 100 мг/кг (серые ромбы) C7 через желудочный зонд, по сравнению с контрольными животными (серые квадраты). Оси X: дни после введения; оси Y: изменение массы тела (%). (C) Уровень C7 в плазме, измеренный ЖХМС/МС. A=33 мг/кг QD; B=100 мг/кг QD; C=33 мг/кг BID; D=100 мг/кг BID. Ось Y: концентрация C7 в плазме (нМ).

[59] **Фигура 11**: показывает (A) кинетику роста опухоли у мышей, которым имплантируют клетки MC38, после обработки носителем (черные квадраты), C7 100 мг/кг QD (серые шестиугольники), C7 100 мг/кг BID (серые треугольники) и A8 (дазатинибом) 30 мг/кг QD A8 (серые кружки); ось Y=средний объем опухоли (мм3). Планки погрешностей СОС. Ось X: дни. Статистическую значимость рассчитывают с помощью двустороннего анализа ANOVA, включая анализ множественных сравнений Тьюки. ***p<0,001; (B) Кинетика массы тела мышей в (A). Ось Y: среднее изменение массы тела (%).

[60] **Фигура 12**: показывает иммуноонкологическое действие C7, соединения формулы (Ib)/(Ic), на иммунные клетки, присутствующие в микроокружении опухоли. Внутриопухолевой иммунный инфильтрат рассчитывают как долю внутриопухолевых CD45+ клеток. Статистическую значимость рассчитывают с помощью одностороннего анализа ANOVA, включая анализ множественных сравнений Тьюки. (A) Ось Y: отношение CTL к клеткам Treg. (B) активированные CTL (CD25+CD69+); ось Y:% клеток CD45+. (C) Активированные CTL (гранзим B+); ось Y:% клеток CD45+. (D) Иммунодепрессивные M2-подобные опухолеассоциированные макрофаги (TAM) (CD206+MHC-II+); ось Y:% клеток CD45+; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,00.

[61] **Фигура 13**: показывает уничтожение клеток TNF, сенсибилизированных соединением C7. (A) TNF-индуцированный апоптоз клеток PANC-1. Клетки PANC-1 обрабатывают C7 в концентрации 370 нМ («ромбы»), 3333 нМ («квадраты») и только ДМСО («звезды») перед добавлением 100 нг/мл rHuTNF в течение 120 ч (+rHuTNF=открытые формы; -rHuTNF=твердые формы; открытые кружки 10 нг/мл rHuTNF (контроль). Гибель клеток оценивают с помощью микроскопии живых клеток в режиме реального времени, измеряя включение красителя YOYO-1 в ядро (площадь клеток YOYO-1+/лунку). Ось Y=гибель опухолевых клеток (мкм2/лунку). Оси X=время (ч); (B) Действие C7 на индуцированный TNF (100 нг/мл rMuTNF) апоптоз MC38 мыши (+rMuTNF=«ромбы»; -rMuTNF=«кружки»). Жизнеспособность клеток измеряют через 72 ч с использованием анализа CellTiter-Glo. Значения люциферазы нормализуют для клеток, обработанных rMuTNF без ингибитора (только ДМСО). Ось Y=жизнеспособность (%). Ось X=концентрация соединения (нМ).

[62] **Фигура 14**: показывает: (A) Действие соединения C7 на активность NFKB. Репортерные клетки PANC-1, экспрессирующие люциферазу под контролем промотора NFKB, обрабатывают различными концентрациями C7 перед добавлением 10 нг/мл

rHuTNF в течение 8 ч (+rHuTNF=«ромбы»; -rHuTNF=«кружки»). Активность люциферазы нормализуют по клеткам PANC-1, обработанным rHuTNF без ингибитора (только ДМСО). Ось Y=активность NFKB (%). Ось X=концентрация соединения (нМ); (B) действие соединения C7 на фосфорилирование HDAC4. Клетки PANC-1 обрабатывают C7 в различных концентрациях (в присутствии 10 нг/мл rHuTNF) в течение 3 ч. Целые клеточные лизаты анализируют в анализе Meso Scale Discovery (MSD) с антителами анти-HDAC4 захвата и анти-pHDAC4 обнаружения. Фосфорилирование HDAC4 нормализуют до необработанных клеток PANC-1 (только ДМСО). Ось Y=фосфорилирование HDAC4 (%). Ось X=концентрация соединения (нМ).

[63] **Фигура 15**: показывает: ингибирование роста соединением C7 клеточных линий WSU-NHL (A) и DOHH-2 (B), показывая GI50 примерно 8 нМ и 9 нМ, соответственно. Оси X: концентрация соединения (M); Оси Y: доля ингибирования роста (GI) через 96 ч.

[64] **Фигура 16**: показывает селективность ингибирования киназы (в% остаточной активности при 0,1 мкМ соединения) с помощью: (A) ингибиторов киназы формулы (Ia) **E9** (ось X) по сравнению с **E10** (ось Y); и (B) **C7** (ось X) по сравнению с ингибитором киназы формулы (Ia) **E4** (ось Y).

[65] **Фигура 17**: показывает дифференциальное ингибирование киназ MAP3K11 и NEK11 между соединением **C7** (ось X) и ингибитором киназы формулы (Ia) **E10** (ось Y:% остаточной активности) при: (A) концентрации соединения 1 мкМ; и (B) концентрации соединения 0,1 мкм.

[66] **Фигура 18**: показывает активность ингибиторов SIK3, описанных в настоящем документе, в отношении экспрессирующих MEF2C клеточных линий AML: (A) соединение **C7** в отношении панели клеточных линий AML, демонстрирующее сильный лизис таких клеточных линий, которые имеют фосфорилированный белок MEF2C; (B) сильнодействующее уничтожение клеток соединением **C7** против pMEF2C-положительной клеточной линии KASUMI-1; и (C) низкое уничтожение клеток соединением **C7** против pMEF2C-отрицательной клеточной линии HEL.

[67] **Фигура 19:** показывает схематический SIK3-опосредованный контроль экспрессии генов выживания/поддержания (a) с помощью фосфорилированного фактора транскрипции энхансера миоцитов 2C (MEF2C). Сверхэкспрессия MEF2C связана с присутствием слияния белка лизинметилтрансферазы 2A (KMT2A) (ранее известного как «MLL»; (b)), обычно вызванного транслокацией хромосомы человека в 11q23. Активность MEF2C контролируется присутствием в ядре HDAC4, действующего как репрессивный кофактор, сохранение которого в цитоплазме обусловлено его фосфорилированием SIK3. Попадание и присутствие в ядре (c) не фосфорилированного HDAC4 (и, следовательно, снижение экспрессии генов выживания/поддержания опухоли (a) за счет ингибирования активности фактора транскрипции MEF2C) могут быть вызваны ингибированием SIK3 соединением, описанным в настоящем документе (d).

[68] **Фигура 20**: показывают (A) кинетику роста опухоли у мышей, которым

имплантируют клетки MC38, и после лечения: (1) контролем: ratIgG2a 10 мг/кг (черные закрашенные квадраты), aPD-1 10 мг/кг 3q7d (светло-серые незакрашенные перечеркнутые кружки) и носителем (светло-серые перевернутые треугольники); и соединением **E10** 30 мг/кг BID (серые незакрашенные перевернутые треугольники), **E4** 40 мг/кг BID (темно-серые закрашенные кружки), **E9** 25 мг/кг BID (светло-серые закрашенные квадраты), **E9** 50 мг/кг BID (темно-серые закрашенные треугольники) и **C7** 100 мг/кг BID (светло-серые закрашенные ромбы). Ось Y=средний объем опухоли (мм3). Столбики погрешностей СОС. Статистическую значимость рассчитывают с помощью однофакторного анализа ANOVA, включая анализ множественных сравнений Тьюки. Ось X=дни. (B) Вероятность объема опухоли <1000 мм3 для мышей в (A). Ось Y: Вероятность появления опухолей объемом <= 1000 мм3 после лечения. Ось X: дни. Как для (A), так и для (B), контроли: ratIgG2a (a), aPD-1 10 мг/кг (b), носитель (c); и соединения: **C7** 100 мг/кг (d) BID, **E4** 40 мг/кг BID (e), **E9** 25 мг/кг BID (f), **E9** 50 мг/кг BID (g) и **E10** 30 мг/кг BID (h). (C)-(H) Кривые роста опухоли отдельных мышей; Ось Y: объем опухоли (мм3), ось X: дни. (C) **E9** 25 мг/кг BID; (D) **E9** 50 мг/кг BID; (E) **C7** 100 мг/кг BID; (F) aPD-1 10 мг/кг; (G) ratIgG2a 10 мг/кг и (H) носитель.

[69] **Фигура 21**: показывает иммуноонкологическое действие ингибиторов киназы формулы (Ia) на иммунные клетки, присутствующие в микроокружении опухоли. Внутриопухолевой иммунный инфильтрат рассчитывают как долю внутриопухолевых клеток CD45+. Статистическую значимость рассчитывают с помощью одностороннего анализа ANOVA, включая анализ множественных сравнений Тьюки. (A) CD3+ Т-клетки; (B) CD8+ Т-клетки; (C) активированные CTL (CD8+CD25+); (D) активированные CTL (CD8+гранзим B+); (E) регуляторные Т-клетки (CD25+, FoxP3+). Ось Y:% клеток CD45+. (F) CD11b+ миелоидные клетки; (G) Противоопухолевые опухолеассоциированные макрофаги M1 (TAM) (CD206-MHC-II+); (H) Иммунодепрессивные опухолеассоциированные макрофаги M2 (TAM) (CD206+MHC-II-); (I) mMDSC (Ly6C+); (J) gMDSC (Ly6G+). Оси Y:% клеток CD45+, *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. Оси X: A=ratIgG2a (10 мг/кг, 3q7d); B=aPD-1 (10 мг/кг, 3q7d); C=носитель (BID); 1=**C7** (100 мг/кг, BID); 2=**E4** (40 мг/кг, BID); 3=**E9** (25 мг/кг, BID); 4=**E9** (50 мг/кг, BID); 5=**E10** (30 мг/кг, BID).

[70] **Фигура 22**: показывает опосредованное TNF уничтожение клеток, индуцированное соединением **E9 (A)** или соединением **C7 (B)** в клонах MC38 с нокаутом SIK3 (треугольники) или в клонах MC38 дикого типа SIK3 (квадраты) в присутствии 5 нг/мл TNF. Ось Y=жизнеспособность, нормализованная по отсутствию TNF. Ось X=концентрация ингибитора в нМ.

[71] **Фигура 23**: показывает классификацию всех известных генов-партнеров транслокации слияния KMT2A (TPG) по заболеваниям (адаптировано из фигуры 3 из Meyer et al 2018). Все TPG сгруппированы по типу диагностированного заболевания. Такие гены диагностируют при ALL, t-ALL, t-AML, AML, T-ALL, MLL, билинейном остром лейкозе (BAL), MDS, t-MDS, хроническом миелогенном лейкозе (CML), t-CML,

ювенильном миеломоноцитарном лейкозе (JMML) и лимфоме. Гены на пересечении принадлежат к двум разным группам. TPG, выделенные жирным шрифтом, встречаются чаще всего.

[72] **Фигура 24**: показывает фармакокинетические кривые соединений формулы (Ia) **E4** (кружки), **E9** (перевернутые треугольники) и **E10** (ромбы) по сравнению с близкородственным соединением **C7** (квадраты) после перорального введения 30 мг/кг. Ось Y=общая концентрация соединений в плазме (нг/мл); ось X=время (ч).

[73] **Фигура 25**: показывает воспроизводимость экспериментов соединений формулы (Ia) и C7 против опухолевых клеток MC38 плюс TNF. Ось Y=EC50 лизиса опухолевых клеток (нМ).

[74] **Фигура 26**: показывает типовые кривые доза-ответ в зависимости от TNF для соединения **E9** по сравнению с близкородственным соединением **C7,** протестированного против различных линий опухолевых клеток мыши при различных концентрациях TNF (мыши) (концентрации rMuTNF: x=0 нг/мл, y=10 нг/мл и y=100 нг/мл). Вертикальные столбцы: нормализованная жизнеспособность без соединения при указанной концентрации rMuTNF. Левая колонка, соединение **E9,** правая колонка, соединение **C7,** против: MC38 (A); CT26 (B); и EMT6 (C). Оси Y=жизнеспособность (нормализованная до отсутствия соединения); оси X=концентрация соединения (нМ).

[75] **Фигура 27:** показывает превосходящее и более равномерное ингибирование роста опухоли в модели сингенной опухоли MC38 соединением **E9** (24 мг/кг BID) (A) по сравнению с дазатинибом (30 мг/кг QD) (B). Левая колонка=группа лечения соединением; и правая колонка=группа лечения носителем. Оси Y=объем опухоли (мм3); оси X=дни после инокуляции.

[76] **Фигура 28**: показывает: (A) и (B) действие соединения **E9** на активность NFKB. Репортерные клетки PANC-1 (A) или клетки MC38 (B), экспрессирующие люциферазу под контролем промотора NFKB, обрабатывают различными концентрациями **E9** перед добавлением 10 нг/мл rHuTNF в течение 8 ч (+rHuTNF=«ромбы», EC50s=405 нМ для PANC-1 и 389 нМ для MC38; -rHuTNF=«кружки»). Активность люциферазы нормализуют для клеток, обработанных rHuTNF без ингибитора (только ДМСО). Ось Y=активность NFKB (%). Ось X=концентрация соединения (нМ); планка «A» жизнеспособность без соединения и без TNF; полоса «B» жизнеспособность без соединения и с 10 нг/мл TNF; и (C) действие соединения **E9** на фосфорилирование HDAC4. Клетки PANC-1 обрабатывают **E9** в различных концентрациях (в присутствии 10 нг/мл rHuTNF) в течение 3 ч. Целые клеточные лизаты анализируют в анализе Meso Scale Discovery (MSD) с антителами анти-HDAC4 захвата и анти-pHDAC4 обнаружения. Фосфорилирование HDAC4 нормализуют для необработанных клеток PANC-1 (только ДМСО). Ось Y=фосфорилирование HDAC4 (%). Ось X=концентрация соединения (нМ).

[77] **Фигура 29**: изображает действие соединения **E9** и анти-PD-1 mAB (по отдельности или в комбинации) на рост опухоли in vivo (среднее +/- СОС) в модели

сингенной опухоли MC38. (A) оси Y=объем опухоли (мм3); оси X=дни после начала терапии. Носитель+анти-PD-1 mAB (квадраты), носитель+mIgG1e ctr (кружки), **E9+**анти-PD-1 mAB (перевернутые треугольники) и **E9+**mIgG1e ctr (треугольники). (B) Средняя общая выживаемость. Оси Y=вероятность выживания (%); оси X=дни после начала терапии. Носитель+анти-PD-1 mAB (серый/заштрихованный), носитель+mIgG1e ctr (черный/сплошной), **E9+**анти-PD-1 mAB (серый/сплошной) и **E9+**mIgG1e ctr (черный/заштрихованный). (C)-(D) Кривые роста опухоли отдельных мышей; ось Y: объем опухоли (мм3), ось X: дни после начала терапии. (C) **E9** 25 мг/кг BID; (D) aPD-1 2,5 мг/кг; (E) **E9** 50 мг/кг BID+aPD-1 2,5 мг/кг; и (F) носитель.

[78] **Фигура 30**: показывает: (A) и (B) действие соединения **E9** на рост опухоли in vivo (среднее значение +/- СОС) в модели опухоли с иммунным исключением (EMT6). Оси Y=объем опухоли (мм3); оси X=дни после начала лечения. (A) носитель BID (квадраты), **E9** 25 мг/кг BID (треугольники), **E9** 12,5 мг/кг BID (ромбы) и **E9 5** мг/кг BID (кружки). (B) носитель BID (квадраты), **E9** 25 мг/кг BID (треугольники), **E9** 25 мг/кг QD (перевернутые треугольники).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[79] Настоящее изобретение и его конкретные неограничивающие аспекты и/или варианты осуществления могут быть описаны более подробно следующим образом.

[80] Хотя настоящее изобретение может быть дополнительно описано более подробно, следует понимать, что это изобретение не ограничено конкретными методологиями, протоколами и реагентами, описанными в настоящем документе, поскольку они могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая в настоящем документе терминология предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, которое будет ограничено только тем, что описано, определено или иным образом раскрыто в настоящем документе, в частности, в любых представленных в виде списка вариантах осуществления или прилагаемой формуле изобретения.

[81] В настоящем документе, некоторые элементы настоящего изобретения описаны более подробно. Эти элементы перечислены вместе с конкретными вариантами осуществления, однако следует понимать, что их можно комбинировать любым образом и в любом количестве для создания дополнительных вариантов осуществления. Разнообразно описанные примеры и предпочтительные варианты осуществления не должны толковаться как ограничивающие настоящее изобретение только явно описанными вариантами осуществления. Следует понимать, что это описание этой заявки поддерживает и охватывает варианты осуществления, которые объединяют явно описанные варианты осуществления с любым количеством описанных и/или предпочтительных элементов. Кроме того, любые перестановки и комбинации всех описанных элементов в этой заявке следует считать описанными в описании настоящей заявки, если контекст не указывает иное. Например, если в одном варианте осуществления соединения по изобретению L представляет собой связь, и в другом варианте

осуществления соединения по изобретению R^3 представляет собой H, то в предпочтительном варианте осуществления соединения по изобретению, L представляет собой связь, и R^3 представляет собой H, или если в одном варианте осуществления соединения по изобретению субъектом является взрослый человек, и в другом варианте осуществления соединения по изобретению пролиферативным нарушением является рак предстательной железы, то в предпочтительном варианте осуществления применения соединения по изобретению, субъектом является взрослый человек, и пролиферативным нарушением является рак предстательной железы.

Общие определения

[82] Если не указано иное, все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно понимает специалист в данной области техники.

[83] Предпочтительно, термины, используемые в настоящем документе, определены так, как описано в "A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)", H.G.W. Leuenberger, B. Nagel, and H. Kölbl, Eds., Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basel, Switzerland, (1995).

[84] Практика настоящего изобретения будет использовать, если не указано иное, обычные способы химии, биохимии и методы рекомбинантной ДНК, которые объясняются в литературе в данной области техники (см., например, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, J. Sambrook et al. eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor 1989).

[85] Во всем этом описании и последующей формуле изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного члена, целого числа, стадии или группы членов, целых чисел или стадий, но не исключение любого другого члена, целого числа или стадии или группы членов, целых чисел или стадий. Термин «состоящий по существу из» означает исключение других элементов, целых чисел или стадий любого существенного значения или группы элементов, целых чисел или стадий любого существенного значения. Например, фармацевтическая композиция, состоящая по существу из членов/компонентов, как определено в настоящем документе (такая как соединение, как определено в любом из аспектов изобретения, и, необязательно, один дополнительный терапевтический агент), будет исключать дополнительные терапевтические агенты (помимо соединения, как определено в любом из аспектов изобретения и, необязательное, одного дополнительного терапевтического агента), но не исключает примеси (например, примеси из способа выделения и очистки) в следовых количествах (например, количество примеси (предпочтительно, количество всех присутствующих примесей в композиции), составляющих менее 5% масс., например, менее 4% масс., 3% масс., 2% масс., 1% масс., 0,5% масс., 0,4% масс., 0,3% масс., 0,2% масс., 0,1% масс., 0,05% масс., по отношению к общей композиции) и/или фармацевтически приемлемые эксципиенты (такие как носители, например, фосфатно-

солевой буфер, консерванты и подобные). Термин «состоящий из» означает исключение всех других членов, целых чисел или значимых стадий или группы членов, целых чисел или значимых стадий. Например, фармацевтическая композиция, состоящая из членов/компонентов, как определено в настоящем документе (например, соединения, как определено в любом из аспектов изобретения, одного эксципиента и, необязательно, одного дополнительного терапевтического агента), исключает любое другое соединение (включая второй или дополнительный эксципиент) в количестве более 2% масс. (например, любое другое соединение в количестве более 1% масс., более 0,5% масс., более 0,4% масс., более 0,3% масс., более 0,2% масс., более 0,1% масс., более 0,09% масс., более 0,08% масс., более 0,07% масс., более 0,06% масс., более 0,05% масс., более 0,04% масс., более 0,03% масс., более 0,02% масс., более 0,01% масс.) по отношению ко всей композиции. Термин «содержащий» включает термин «состоящий по существу из», который, в свою очередь, включает термин «состоящий из». Таким образом, при каждом появлении в настоящей заявке, термин «содержащий» может быть заменен термином «состоящий по существу из» или «состоящий из». Аналогичным образом, при каждом появлении в настоящей заявке, термин «состоящий по существу из» может быть заменен термином «состоящий из».

[86] При использовании в настоящем документе, «и/или» следует понимать как конкретное описание каждой из двух указанных функций или компонентов с другими или без них. Например, «X и/или Y» следует рассматривать как конкретное описание каждого из (i) X, (ii) Y и (iii) X и Y, как если бы каждый из них был описан в настоящем документе отдельно.

[87] В контексте настоящего изобретения, термины «примерно» и «примерно» используются взаимозаменяемо и обозначают интервал точности, который будет понятен специалисту в данной области техники для обеспечения технического эффекта рассматриваемого признака. Термин обычно указывает на отклонение от указанного числового значения на ±5%, ±4%, ±3%, ±2%, ±1%, ±0,9%, ±0,8%, ±0,7%, ±0,6%, ±0,5%, ±0,4%, ±0,3%, ±0,2%, ±0,1%, ±0,05% и, например, ±0,01%. Как будет понятно специалисту в данной области техники, конкретное такое отклонение числового значения для данного технического эффекта будет зависеть от характера технического эффекта. Например, природное или биотехническое воздействие, как правило, может иметь большее такое отклонение, чем техногенное или инженерно-техническое воздействие.

[88] Термины «a», «an» и «the» и аналогичные ссылки, используемые в контексте описания изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, если в настоящем документе не указано иное или не имеется явного противоречия контексту.

[89] Перечисление диапазонов значений в настоящем документе предназначено только для того, чтобы служить в качестве сокращенного способа ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон. Если в настоящем документе не указано иное, каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было приведено в

настоящем документе отдельно.

[90] Все способы, описанные в настоящем документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в настоящем документе или иным образом явно не противоречит контексту.

[91] Использование любых и всех примеров или иллюстративной формулировки (например, «такой как»), представленных в настоящем документе, предназначено только для лучшей иллюстрации изобретения и не налагает ограничения на объем изобретения, заявленного иным образом. Никакая формулировка в описании не должна толковаться как указывающая на какой-либо не заявленный элемент, существенный для практического применения изобретения.

[92] Несколько документов цитируются по всему тексту этой спецификации. Каждый из цитируемых в настоящем документе документов (включая все патенты, заявки на патенты, научные публикации, спецификации производителя, инструкции и т. д.), как *выше*, так и *ниже,* настоящим полностью включены посредством ссылки. Ничто в данном документе не должно быть истолковано как признание того, что изобретение не имеет права предшествовать такому описанию в силу предшествующего изобретения.

[93] Термины «по [настоящему] изобретению», «в соответствии с [настоящим] изобретением», «согласно [настоящему] изобретению» и подобные, используемые в настоящем документе, предназначены для обозначения всех аспектов и вариантов осуществления изобретения, описанных и/или заявленных в настоящем документе.

[94] Следует понимать, что применение принципов настоящего изобретения к конкретной проблеме или среде, и включение вариантов настоящего изобретения или его дополнительных признаков (таких как дополнительные аспекты и варианты осуществления) будет находиться в пределах возможностей специалиста в данной области техники в свете идей, содержащихся в настоящем документе.

[95] Если контекст не требует иного, описания и определения признаков, изложенные выше или ниже, не ограничиваются каким-либо конкретным аспектом или вариантом осуществления изобретения, и в равной степени применяются ко всем описанным аспектам и вариантам осуществления.

[96] Термин «алкил» относится к монорадикалу насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью. Предпочтительно, алкильная группа содержит от 1 до 12 (например, от 1 до 10) атомов углерода, т.е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода), более предпочтительно, от 1 до 8 атомов углерода, например, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), пропил, изопропил (также называемый 2-пропил или 1-метилэтил), бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, втор-пентил, неопентил, 1,2-диметилпропил, изоамил, н-гексил, изогексил, втор-гексил, н-гептил, изогептил, н-октил, 2-этилгексил, н-нонил, н-децил, н-ундецил, н-додецил и подобные. «Замещенный алкил» означает, что один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной группой, например, 1, 2, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомов водорода алкильной группы замещены заместителем, отличным от водорода (когда замещено более одного атома водорода, заместители могут быть одинаковые или разные). Предпочтительно, заместитель, отличный от водорода, является заместителем 1 уровня, заместителем 2 уровня или заместителем 3 уровня, как указано в настоящем документе, таким как галоген, -OH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -CN, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или необязательно замещенный арил. Примеры замещенного алкила включают трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-гидроксиэтил, 2-аминоэтил, 2-(диметиламино)этил, арилалкил (также называемый «аралкил», например, бензил, хлор(фенил)метил, 4-метилфенилметил, (2,4-диметилфенил)метил, о-фторфенилметил, 2-фенилпропил, 2-, 3- или 4-карбоксифенилалкил) или гетероарилалкил (также называемый «гетероаралкил»).

[97] Термин «алкилен» относится к бирадикалу насыщенного линейного или разветвленного углеводорода. Предпочтительно, алкилен содержит от 1 до 12 (например, от 1 до 10) атомов углерода, т.е. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода), более предпочтительно, от 1 до 8 атомов углерода, например, от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкиленовых групп включают метилен, этилен (т.е. 1,1-этилен, 1,2-этилен), пропилен (т.е. 1,1-пропилен, 1,2-пропилен ($-CH(CH_3)CH_2-$), 2,2-пропилен ($-C(CH_3)_2-$) и 1,3-пропилен), изомеры бутилена (например, 1,1-бутилен, 1,2-бутилен, 2,2-бутилен, 1,3-бутилен, 2,3-бутилен (цис- или транс- или их смесь), 1,4-бутилен, 1,1-изобутилен, 1,2-изобутилен и 1,3-изобутилен), изомеры пентилена (например, 1,1-пентилен, 1,2-пентилен, 1,3-пентилен, 1,4-пентилен, 1,5-пентилен, 1,1-изопентилен, 1,1-втор-пентил, 1,1-неопентил), изомеры гексилена (например, 1,1-гексилен, 1,2-гексилен, 1,3-гексилен, 1,4-гексилен, 1,5-гексилен, 1,6-гексилен и 1,1-изогексилен), изомеры гептилена (например, 1,1-гептилен, 1,2-гептилен, 1,3-гептилен, 1,4-гептилен, 1,5-гептилен, 1,6-гептилен, 1,7-гептилен и 1,1-изогептилен), изомеры октилена (например, 1,1-октилен, 1,2-октилен, 1,3-октилен, 1,4-октилен, 1,5-октилен, 1,6-октилен, 1,7-октилен, 1,8-октилен и 1,1-изооктилен) и подобные. Неразветвленные алкиленовые группы, имеющие, по меньшей мере, 3 атома углерода и свободную валентность на каждом конце, также могут быть обозначены как кратные метилену (например, 1,4-бутилен также может называться тетраметиленом). Как правило, вместо использования окончания «илен» для алкиленовых групп, как указано выше, можно также использовать окончание «диил» (например, 1,2-бутилен также может называться бутан-1,2-диил). «Замещенный алкилен» означает, что один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкиленовой группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомов водорода алкиленовой группы замещены заместителем, отличным от водорода (когда замещено более одного атома водорода, заместители могут быть одинаковые или разные). Предпочтительно, заместитель, отличный от водорода, является заместителем 1 уровня, заместителем 2 уровня или заместителем 3 уровня, как указано в настоящем документе, таким как галоген или необязательно замещенный арил.

Примеры замещенного алкилена включают хлорметилен, дихлорметилен, фторметилен и дифторметилен.

[98] Термин «алкенил» относится к монорадикалу ненасыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, имеющему, по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод. Как правило, максимальное число двойных связей углерод-углерод в алкенильной группе может быть равно целому числу, которое рассчитывается путем деления числа атомов углерода в алкенильной группе на 2, и, если число атомов углерода в алкенильной группе не четное, округляя результат деления в меньшую сторону до следующего целого числа. Например, для алкенильной группы, содержащей 9 атомов углерода, максимальное количество двойных связей углерод-углерод равно 4. Предпочтительно, алкенильная группа имеет от 1 до 6 (например, от 1 до 4), т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6, двойных связей углерод-углерод. Предпочтительно, алкенильная группа содержит от 2 до 12 (например, от 2 до 10) атомов углерода, т.е. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода), более предпочтительно, от 2 до 8 атомов углерода, например, от 2 до 6 атомов углерода или от 2 до 4 атомов углерода. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления, алкенильная группа содержит от 2 до 12 (например, от 2 до 10) атомов углерода и 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) двойных связей углерод-углерод, более предпочтительно, она содержит от 2 до 8 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 двойных связи углерод-углерод, например, от 2 до 6 атомов углерода и 1, 2 или 3 двойных связи углерод-углерод, или от 2 до 4 атомов углерода и 1 или 2 двойные связи углерод-углерод. Двойная(ые) связь(и) углерод-углерод может(гут) быть в цис (Z) или транс (E) конфигурации. Примеры алкенильных групп включают винил, 1-пропенил, 2-пропенил (т.е. аллил), 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 5-гептенил, 6-гептенил, 1-октенил, 2-октенил, 3-октенил, 4-октенил, 5-октенил, 6-октенил, 7-октенил, 1-ноненил, 2-ноненил, 3-ноненил, 4-ноненил, 5-ноненил, 6-ноненил, 7-ноненил, 8-ноненил, 1-деценил, 2-деценил, 3-деценил, 4-деценил, 5-деценил, 6-деценил, 7-деценил, 8-деценил, 9-деценил, 1-ундеценил, 2-ундеценил, 3-ундеценил, 4-ундеценил, 5-ундеценил, 6-ундеценил, 7-ундеценил, 8-ундеценил, 9-ундеценил, 10-ундеценил, 1-додеценил, 2-додеценил, 3-додеценил, 4-додеценил, 5-додеценил, 6-додеценил, 7-додеценил, 8-додеценил, 9-додеценил, 10-додеценил, 11-додеценил и подобные. Если алкенильная группа присоединена к атому азота, двойная связь не может быть альфа по отношению к атому азота. «Замещенный алкенил» означает, что один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкенильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомов водорода алкенильной группы замещены заместителем, отличным от водорода (когда замещено более одного атома водорода, заместители могут быть одинаковые или разные). Предпочтительно, заместитель, отличный от водорода, является заместителем 1 уровня,

заместителем 2 уровня или заместителем 3 уровня, как указано в настоящем документе, таким как галоген или необязательно замещенный арил. Примером замещенного алкенила является стирил (т.е. 2-фенилвинил).

[99] Термин «алкенилен» относится к бирадикалу ненасыщенного линейного или разветвленного углеводорода, имеющего, по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод. Как правило, максимальное число двойных связей углерод-углерод в алкениленовой группе может быть равно целому числу, которое рассчитывается путем деления числа атомов углерода в алкениленовой группе на 2, и, если число атомов углерода в алкениленовой группе нечетное, округляя результат деления в меньшую сторону до следующего целого числа. Например, для алкениленовой группы, содержащей 9 атомов углерода, максимальное число двойных связей углерод-углерод равно 4. Предпочтительно, алкениленовая группа имеет от 1 до 6 (например, от 1 до 4), т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 двойных связей углерод-углерод. Предпочтительно, алкениленовая группа содержит от 2 до 12 (например, от 2 до 10) атомов углерода, т.е. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода), более предпочтительно, от 2 до 8 атомов углерода, например, от 2 до 6 атомов углерода или от 2 до 4 атомов углерода. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления, алкениленовая группа содержит от 2 до 12 (например, от 2 до 10 атомов углерода) и 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (например, 1, 2, 3, 4 или 5 атомов двойных связей углерод-углерод, более предпочтительно, она содержит от 2 до 8 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 двойных связи углерод-углерод, например, от 2 до 6 атомов углерода и 1, 2 или 3 двойных связи углерод-углерод или от 2 до 4 атомов углерода и 1 или 2 двойные связи углерод-углерод. Двойная(ые) связь(и) углерод-углерод может(гут) быть в цис (Z) или транс (E) конфигурации. Примеры алкениленовых групп включают этен-1,2-диил, винилиден (также называемый этенилиден), 1-пропен-1,2-диил, 1-пропен-1,3-диил, 1-пропен-2,3-диил, аллилиден, 1-бутен-1,2-диил, 1-бутен-1,3-диил, 1-бутен-1,4-диил, 1-бутен-2,3-диил, 1-бутен-2,4-диил, 1-бутен-3,4-диил, 2-бутен-1,2-диил, 2-бутен-1,3-диил, 2-бутен-1,4-диил, 2-бутен-2,3-диил, 2-бутен-2,4-диил, 2-бутен-3,4-диил и подобные. Если алкениленовая группа присоединена к атому азота, двойная связь не может быть альфа по отношению к атому азота. «Замещенный алкенилен» означает, что один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкениленовой группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомов водорода алкениленовой группы замещены заместителем, отличным от водорода (когда замещено более одного атома водорода, заместители могут быть одинаковые или разные). Предпочтительно, заместитель, отличный от водорода, является заместителем 1 уровня, заместителем 2 уровня или заместителем 3 уровня, как указано в настоящем документе, таким как галоген или необязательно замещенный арил. Примерами замещенного алкенилена являются 1-фенилэтен-1,2-диил и 2-фенилэтен-1,2-диил.

[100] Термин «алкинил» относится к монорадикалу ненасыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, имеющего по меньшей мере одну тройную связь

углерод-углерод. Как правило, максимальное число тройных связей углерод-углерод в алкинильной группе может быть равно целому числу, которое рассчитывается путем деления числа атомов углерода в алкинильной группе на 2, и, если число атомов углерода в алкинильной группе нечетное, округляя результат деления в меньшую сторону до следующего целого числа. Например, для алкинильной группы, содержащей 9 атомов углерода, максимальное число тройных связей углерод-углерод равно 4. Предпочтительно, алкинильная группа имеет от 1 до 6 (например, от 1 до 4), т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6, более предпочтительно, 1 или 2 тройные связи углерод-углерод. Предпочтительно, алкинильная группа содержит от 2 до 12 (например, от 2 до 10) атомов углерода (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода), т.е. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода, более предпочтительно, от 2 до 8 атомов углерода, например, от 2 до 6 атомов углерода или от 2 до 4 атомов углерода. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления, алкинильная группа содержит от 2 до 12 (например, от 2 до 10) атомов углерода и 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (например, 1, 2, 3, 4 или 5 (предпочтительно, 1, 2 или 3)) тройных связей углерод-углерод, более предпочтительно, он содержит от 2 до 8 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 (предпочтительно 1 или 2) тройных связей углерод-углерод, например, от 2 до 6 атомов углерода и 1, 2 или 3 тройных связи углерод-углерод или от 2 до 4 атомов углерода и 1 или 2 тройных связи углерод-углерод. Примеры алкинильных групп включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил, 1-гептинил, 2-гептинил, 3-гептинил, 4-гептинил, 5-гептинил, 6-гептинил, 1-октинил, 2-октинил, 3-октинил, 4-октинил, 5-октинил, 6-октинил, 7-октинил, 1-нонинил, 2-нонинил, 3-нонинил, 4-нонинил, 5-нонинил, 6-нонинил, 7-нонинил, 8-нонинил, 1-децинил, 2-децинил, 3-децинил, 4-децинил, 5-децинил, 6-децинил, 7-децинил, 8-децинил, 9-децинил и подобные. Если алкинильная группа присоединена к атому азота, тройная связь не может быть альфа по отношению к атому азота. «Замещенный алкинил» означает, что один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкинильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомов водорода алкинильной группы замещены заместителем, отличным от водорода (когда замещено более одного атома водорода, заместители могут быть одинаковые или разные). Предпочтительно, заместитель, отличный от водорода, является заместителем 1 уровня, заместителем 2 уровня или заместителем 3 уровня, как указано в настоящем документе, таким как галоген или необязательно замещенный арил.

[101] Термин «алкинилен» относится к бирадикалу ненасыщенного линейного или разветвленного углеводорода, имеющего, по меньшей мере, одну тройную связь углерод-углерод. Как правило, максимальное число тройных связей углерод-углерод в алкиниленовой группе может быть равно целому числу, которое рассчитывается путем деления числа атомов углерода в алкиниленовой группе на 2, и, если число атомов углерода в алкиниленовой группе нечетное, округляя результат деления в меньшую

сторону до следующего целого числа. Например, для алкиниленовой группы, содержащей 9 атомов углерода, максимальное число тройных связей углерод-углерод равно 4. Предпочтительно, алкиниленовая группа имеет от 1 до 6 (например, от 1 до 4), т.е. 1, 2, 3, 4., 5 или 6 (например, 1, 2, 3 или 4), более предпочтительно, 1 или 2 тройные связи углерод-углерод. Предпочтительно, алкиниленовая группа содержит от 2 до 12 (например, от 2 до 10) атомов углерода, т.е. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода), более предпочтительно, от 2 до 8 атомов углерода, например, от 2 до 6 атомов углерода или от 2 до 4 атомов углерода. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления, алкиниленовая группа содержит от 2 до 12 (например, от 2 до 10) атомов углерода и 1, 2, 3, 4, 5 или 6 (например, 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода (предпочтительно 1, 2 или 3)) тройных связей углерод-углерод, более предпочтительно, он содержит от 2 до 8 атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 (предпочтительно 1 или 2) тройных связей углерод-углерод, например, от 2 до 6 атомов углерода и 1, 2 или 3 тройных связи углерод-углерод или от 2 до 4 атомов углерода и 1 или 2 тройных связи углерод-углерод. Примеры алкиниленовых групп включают этин-1,2-диил, 1-пропин-1,3-диил, 1-пропин-3,3-диил, 1-бутин-1,3-диил, 1-бутин-1,4-диил, 1-бутин-3,4-диил, 2-бутин-1,4-диил и подобные. Если алкиниленовая группа присоединена к атому азота, тройная связь не может быть альфа по отношению к атому азота. «Замещенный алкинилен» означает, что один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкиниленовой группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомов водорода алкиниленовой группы замещены заместителем, отличным от водорода (когда замещено более одного атома водорода, заместители могут быть одинаковые или разные). Предпочтительно, заместитель, отличный от водорода, является заместителем 1 уровня, заместителем 2 уровня или заместителем 3 уровня, как указано в настоящем документе, таким как галоген или необязательно замещенный арил.

[102] Термин «арил» или «ароматическое кольцо» относится к монорадикалу ароматического циклического углеводорода. Предпочтительно, арильная группа содержит от 3 до 14 (например, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, например, 5, 6 или 10) атомов углерода, которые могут быть расположены в одном кольце (например, фенил) или в двух или нескольких конденсированных кольцах (например, нафтил). Примеры арильных групп включают циклопропенил, циклопентадиенил, фенил, инденил, нафтил, азуленил, флуоренил, антрил и фенантрил. Предпочтительно, «арил» относится к моноциклическому кольцу, содержащему 6 атомов углерода, или к ароматической бициклической системе колец, содержащей 10 атомов углерода. Предпочтительными примерами являются фенил и нафтил. Арил не включает фуллерены. «Замещенный арил» означает, что один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с арильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомов водорода арильной группы замещены заместителем, отличным от водорода (когда замещено более одного атома водорода, заместители могут

быть одинаковые или разные). Предпочтительно, заместитель, отличный от водорода, является заместителем 1 уровня, заместителем 2 уровня или заместителем 3 уровня, как указано в настоящем документе, таким как галоген, -CN, нитро, -OR^{11} (например, -OH), -SR^{11} (например, -SH), -$N(R^{12})(R^{13})$ (например, -NH_2), алкил (например, C_{1-6} алкил), алкенил (например, C_{2-6} алкенил) и алкинил (например, C_{2-6} алкинил). Примеры замещенного арила включают бифенил, 2-фторфенил, 2-хлор-6-метилфенил, анилинил, 3-нитрофенил, 4-гидроксифенил, метоксифенил (т.е. 2-, 3- или 4-метоксифенил) и 4-этоксифенил.

[103] Термин «гетероарил» или «гетероароматическое кольцо» означает арильную группу, как определено выше, в которой один или несколько атомов углерода в арильной группе замещены гетероатомами (такими как O, S или N). Предпочтительно, гетероарил относится к пяти- или шестичленному ароматическому моноциклическому кольцу, в котором 1, 2 или 3 атома углерода замещены одинаковыми или разными гетероатомами O, N или S. Альтернативно, он означает ароматическую бициклическую или трициклическую кольцевую систему, в которой 1, 2, 3, 4 или 5 атомов углерода замещены одинаковыми или разными гетероатомами O, N или S. Предпочтительно, в каждом кольце гетероарильной группы максимальное число атомов O равно 1, максимальное число атомов S равно 1, и максимальное общее число атомов O и S равно 2. Например, 3-14-членный гетероарил включает моноциклический гетероарил (например, 5- или 6-членный), бициклический гетероарил (например, 9- или 10-членный) и трициклический гетероарил (например, 13- или 14-членный). Примеры гетероарильных групп включают фуранил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (1,2,5- и 1,2,3-), пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил (1,2,3- и 1,2,4-), тетразолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил (1,2,3- и 1,2,5-), пиридил (также называемый пиридинил), пиримидинил, пиразинил, триазинил (1,2,3-, 1,2,4- и 1,3,5-), бензофуранил (1- и 2), индолил, изоиндолил, бензотиенил (1- и 2-), 1H-индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, индоксазинил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, хинолинил, изохинолинил, бензодиазинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензотриазинил (1,2,3- и 1,2,4-бензотриазинил), пиридазинил, феноксазинил, тиазолопиридинил, пирролотиазолил, фенотиазинил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксатиинил, пирролизинил, индолизинил, индазолил, пуринил, хинолизинил, фталазинил, нафтиридинил (1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8- и 2,6-), циннолинил, птеридинил, карбазолил, фенантридинил, акридинил, перимидинил, фенантролинил (1,7-, 1,8-, 1,10-, 3,8- и 4,7-), феназинил, оксазолопиридинил, изоксазолопиридинил, пирролооксазолил и пирролопирролил. Примеры 5- или 6-членных гетероарильных групп включают фуранил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (1,2,5- и 1,2,3-), пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил (1,2,3- и 1,2,4-), тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил (1,2,3- и 1,2,5), пиридил, пиримидинил, пиразинил, триазинил (1,2,3-, 1,2,4- и 1,3,5-) и пиридазинил. «Замещенный гетероарил» означает, что один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с гетероарильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомов водорода

гетероарильной группы замещены заместителем, отличным от водорода (когда замещено более одного атома водорода, заместители могут быть одинаковые или разные). Предпочтительно, заместитель, отличный от водорода, представляет собой заместитель 1 уровня, заместитель 2 уровня или заместитель 3 уровня, как указано в настоящем документе, например, галоген, CN, нитро, $-OR^{11}$ (например, -OH), $-SR^{11}$ (например, -SH), $-N(R^{12})(R^{13})$ (например, $-NH_2$), алкил (например, C_{1-6} алкил), алкенил (например, C_{2-6} алкенил) и алкинил (например, C_{2-6} алкинил). Примеры замещенного гетероарила включают 2,4-диметилпиридин-3-ил, 2-метил-4-бромпиридин-3-ил, 3-метил-2-пиридин-2-ил, 3-хлор-5-метилпиридин-4-ил, 4-хлор-2-метилпиридин-3-ил, 3,5-диметилпиридин-4-ил, 2-метилпиридин-3-ил, 2-хлор-4-метилтиен-3-ил, 1,3,5-триметилпиразол-4-ил, 3,5-диметил-1,2-диоксазол-4-ил, 1,2,4-триметилпиррол-3-ил, 3-фенилпирролил, 2,3'-бифурил, 4-метилпиридил, 2- или 3-этилиндолил.

[104] Термин «циклоалкил» или «циклоалифатический» представляет собой циклические неароматические версии «алкила» и «алкенила», предпочтительно, с 3-14 атомами углерода, такими как 3-12 или 3-10 атомами углерода, т.е. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода), более предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклопропенил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил, циклооктенил, циклононил, циклононенил, циклодецил, циклодеценил и адамантил. Термин «циклоалкил» также включает его бициклические и трициклические варианты. Если образуются бициклические кольца, предпочтительно, чтобы соответствующие кольца были соединены друг с другом двумя соседними атомами углерода, однако, альтернативно, два кольца связаны через один и тот же атом углерода, т. е. они образуют спироциклическую систему или они образуют «мостиковые» кольцевые системы. Предпочтительные примеры циклоалкила включают C_{3-8}-циклоалкил, в частности циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, спиро[3,3]гептил, спиро[3,4]октил, спиро[4,3]октил, бицикло[4.1.0]гептил, бицикло[3.2.0]гептил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[5.1.0]октил и бицикло[4.2.0]октил. Циклоалкил не включает фуллерены. «Замещенный циклоалкил» означает, что один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с циклоалкильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомов водорода в циклоалкильной группе замещены заместителем, отличным от водорода (когда замещено более одного атома водорода, заместители могут быть одинаковые или разные). Предпочтительно, заместитель, отличный от водорода, является заместителем 1 уровня, заместителем 2 уровня или заместителем 3 уровня, как указано в настоящем документе, таким как галоген, -CN, нитро, $-OR^{11}$ (например, -OH), $-SR^{11}$ (например, -SH), $-N(R^{12})(R^{13})$ (например, $-NH_2$), =X (например, =O, =S или =NH), алкил (например, C_{1-6} алкил), алкенил (например, C_{2-6} алкенил) и алкинил (например, C_{2-6} алкинил). Примеры замещенного

циклоалкила включают оксоциклогексил, оксоциклопентил, фторциклогексил и оксоциклогексенил.

[105] Термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» означает циклоалкильную группу, как определено выше, в которой 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома углерода в циклоалкильной группе замещены гетероатомами (например, выбранными из группы, состоящей из O, S, S(O), $S(O)_2$, N, B, Si и P, предпочтительно, выбранными из группы, состоящей из O, S, $S(O)_2$ и N, более предпочтительно, выбранными из группы, состоящей из O, S и N). Если кольцо гетероциклильной группы содержит только один тип гетероатома, максимальное количество указанных гетероатомов в кольце указанной гетероциклильной группы может быть следующим: 2 атома O (предпочтительно, 1 атом O); 2 атома S (предпочтительно, 1 атом S); 4 атома N (например, 1, 2 или 3 атома N); 2 атома B (предпочтительно, 1 атом B); 1 атом Si; и/или 1 атом P. Если кольцо гетероциклильной группы содержит два или несколько типов гетероатомов, максимальное количество указанных гетероатомов в кольце указанной гетероциклильной группы может быть следующим: 1 атом O; 1 атом S; 2 атома N (предпочтительно, 1 атом N); 1 атом B; 1 атом Si; и/или 1 атом P, где максимальное общее количество гетероатомов в кольце указанной гетероциклильной группы составляет 4, и максимальное общее количество каждого гетероатома в кольце указанной гетероциклильной группы является следующим: 1 атом O; 1 атом S; 1 или 2 атома N; 1 атом B (предпочтительно, 0 атомов B); 1 атом Si (предпочтительно, 0 атомов Si); и/или 1 атом P (предпочтительно, 0 атомов P). В одном варианте осуществления, гетероатомы гетероциклильной группы выбраны из группы, состоящей из O, S и N. В этом варианте осуществления, предпочтительно, в каждом кольце гетероциклильной группы, максимальное количество атомов O равно 1, максимальное количество атомов S равны 1, и максимальное общее число атомов O и S равно 2. Например, 3-14-членный гетероциклил включает моноциклический гетероциклил (например, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероциклил, предпочтительно, 4-7-членный), бициклический гетероциклил (например, 8-, 9- или 10-членный) и трициклический гетероциклил (например, 12-, 13- или 14-членный). Если гетероциклильная группа содержит два или несколько колец, эти кольца либо представляют собой конденсированные (например, в хинолиниле или пуриниле), либо представляют собой спирогруппу, либо представляют собой мостиковую структуру, либо связаны двойной связью, либо представляют собой их комбинацию. Другими словами, незамещенная гетероциклильная группа не охватывает две гетероциклильные группы, связанные одинарной связью. Термин «гетероциклил» также включает частично или полностью гидрированные формы (такие как дигидро, тетрагидро, гексагидро, октагидро, декагидро, додекагидро и т.д. или пергидроформы) вышеуказанных гетероарильных групп. Примеры гетероциклильных групп включают азетидинил, морфолино, изохроманил, хроманил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил, триазининанил (1,2,3-, 1,2,4- и 1,3,5-), ди- и тетрагидрофуранил, ди- и тетрагидротиенил, ди- и тетрагидрооксазолил, ди- и тетрагидроизоксазолил, ди- и

тетрагидрооксадиазолил (1,2,5- и 1,2,3-), дигидропирролил, дигидроимидазолил, дигидропиразолил, ди- и тетрагидротриазолил (1,2,3- и 1,2,4-), ди- и тетрагидротиазолил, ди- и тетрагидротиазолил, ди- и тетрагидротиадиазолил (1,2,3- и 1,2,5-), ди- и тетрагидропиридил, ди-, тетра- и гексагидропиримидинил, ди- и тетрагидропиразинил, ди- и тетрагидротриазинил (1,2,3-, 1,2,4- и 1,3,5-), ди-, тетра-, гекса- и октагидробензофуранил (1- и 2-), ди-, тетра-, гекса- и октагидроиндолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроизоиндолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидробензотиенил (1- и 2), ди-, тетра-, гекса- и октагидро-1Н-индазол ил, ди-, тетра-, гекса- и октагидробензимидазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидробензоксазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроиндоксазинил, ди-, тетра-, гекса- и октагидробензизоксазолил, ди-, тетра -, гекса- и октагидробензотиазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидробензизотиазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидробензотриазолил, ди-, тетра-, гекса-, окта- и декагидрохинолинил, ди-, тетра-, гекса-, окта- и декагидроизохинолинил, ди-, тетра-, гекса-, окта- и декагидробензодиазинил, ди-, тетра-, гекса-, окта- и декагидрохиноксалинил, ди-, тетра-, гекса-, окта- и декагидрохиназолинил, ди-, тетра-, гекса-, окта- и декагидробензотриазинил (1,2,3- и 1,2,4-), ди-, тетра- и гексагидропиридазинил, ди-, тетра-, гекса-, окта-, дека- и додекагидрофеноксазинил, ди-, тетра-, гекса- и октагидротиазолопиридинил (такой как 4,5,6-7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридинил или 4,5,6-7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридинил, например, 4,5,6-7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридин-2-ил или 4,5,6-7-тетрагидро[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-ил), ди-, тетра- и гексагидропирролотиазолил, ди-, тетра-, гекса-, окта- и декагидрофенотиазинил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроизобензофуранил, ди-, тетра-, гекса- и октагидрохроменил, ди-, тетра-, гекса-, окта-, дека и додекагидроксантенил, ди-, тетра-, гекса-, окта-, дека- и додекагидрофеноксатиинил, ди-, тетра- и гексагидропирролизинил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроиндолизинил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроиндазолил, ди-, тетра-, гекса-, и октагидропуринил, ди-, тетра-, гекса- и октагидрохинолизинил, ди-, тетра-, гекса-, окта- и декагидрофталазинил, ди-, тетра-, гекса-, окта- и декагидронафтиридинил (1,5-, 1, 6-, 1,7-, 1,8- и 2,6-), ди-, тетра-, гекса-, окта- и декагидроциннолинил, ди-, тетра-, гекса-, окта- и декагидроптеридинил, ди-, тетра-, гекса-, окта-, дека- и додекагидрокарбазолил, ди-, тетра-, гекса-, окта-, дека-, додека- и тетрадекагидрофенантридинил, ди-, тетра-, гекса-, окта-, дека-, додека- и тетрадекагидроакридинил, ди-, тетра-, гекса-, окта-, дека- и додекагидроперимидинил, ди-, тетра-, гекса-, окта-, дека-, додека- и тетрадекагидрофенантролинил (1,7-, 1,8-, 1,10-, 3,8- и 4,7-), ди-, тетра-, гекса-, окта-, дека-, додека- и тетрадекагидрофеназинил, ди-, тетра-, гекса- и октагидрооксазолопиридинил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроизоксазолопиридинил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроциклопентапирролил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроциклопентпиразолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроциклопентаимидазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроциклопентатиазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроциклопентаоксазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидропирролопирролил, ди-, тетра-, гекса- и октагидропирролопиразил, ди-, тетра-,

гекса- и октагидропирролимидазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидропирролотиазолил (например, 5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d][1,3]тиазолил), ди-, тетра-, гекса- и октагидропирролооксазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидропиразолопиразолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидропиразолимидазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидропиразолотиазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидропиразолооксазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроимидазоимидазолил, ди-, тетра -, гекса- и октагидроимидазотиазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидроимидазооксазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидротиазолотиазолил, ди-, тетра-, гекса- и октагидротиазолооксазолил, и ди-, тетра-, гекса- и октагидрооксазолооксазолил. Типовые 5- или 6-членные гетероциклильные группы включают морфолино, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, ди- и тетрагидрофуранил, ди- и тетрагидротиенил, ди- и тетрагидрооксазолил, ди- и тетрагидроизоксазолил, ди- и тетрагидрооксадиазолил (1,2,5- и 1,2,3-), дигидропирролил, дигидроимидазолил, дигидропиразолил, ди- и тетрагидротриазолил (1,2,3- и 1,2,4-), ди- и тетрагидротиазолил, ди- и тетрагидроизотиазолил, ди- и тетрагидротиадиазолил (1,2,3- и 1,2,5-), ди- и тетрагидропиридил, ди-, тетра- и гексагидропиримидинил, ди- и тетрагидропиразинил, ди- и тетрагидротриазинил (1,2,3-, 1,2,4- и 1,3,5) и триазинанил (1,2,3-, 1,2,4- и 1,3,5-). «Замещенный гетероциклил» означает, что один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с гетероциклильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомов водорода гетероциклильной группы замещены заместителем, отличным от водорода (когда замещено более одного атома водорода, заместители могут быть одинаковые или разные). Предпочтительно, заместитель, отличный от водорода, является заместителем 1 уровня, заместителем 2 уровня или заместителем 3 уровня, как указано в настоящем документе, таким как галоген, -CN, нитро, $-OR^{11}$ (например, -OH), $-SR^{11}$ (например, -SH), $-N(R^{12})(R^{13})$ (например, $-NH_2$), =X (например, =O, =S или =NH), алкил (например, C_{1-6} алкил), алкенил (например, C_{2-6} алкенил) и алкинил (например, C_{2-6} алкинил).

[106] Выражение «частично гидрированная форма» ненасыщенного соединения или группы, используемое в настоящем документе, означает, что часть ненасыщенности была удалена путем формального добавления водорода к исходно ненасыщенному соединению или группе без удаления всех ненасыщенных групп. Фраза «полностью гидрированная форма» ненасыщенного соединения или группы используется в настоящем документе взаимозаменяемо с термином «пергидро» и означает, что вся ненасыщенность была удалена путем формального добавления водорода к исходно ненасыщенному соединению или группе. Например, частично гидрированные формы 5-членной гетероарильной группы (содержащие 2 двойные связи в кольце, такие как фуран) включают дигидроформы указанной 5-членной гетероарильной группы (такие как 2,3-дигидрофуран или 2,5-дигидрофуран), тогда как тетрагидроформа указанной 5-членной гетероарильной группы (например, тетрагидрофуран, т.е. ТГФ) представляет собой

полностью гидрированную (или пергидро) форму указанной 5-членной гетероарильной группы. Аналогичным образом, для 6-членной гетероарильной группы, имеющей 3 двойные связи в кольце (такой как пиридил), частично гидрированные формы включают ди- и тетрагидроформы (такие как ди- и тетрагидропиридил), тогда как гексагидроформа (такая как пиперидинил в случае гетероарилпиридила) представляет собой полностью гидрированное (или пергидро) производное указанной 6-членной гетероарильной группы. Следовательно, гексагидроформа арила или гетероарила может считаться частично гидрированной формой по настоящему изобретению только в том случае, если арил или гетероарил содержит, по меньшей мере, 4 ненасыщенных группы, состоящих из двойных и тройных связей между кольцевыми атомами.

[107] Термин «ароматический», используемый в контексте углеводородов, означает, что вся молекула должна быть ароматической. Например, если моноциклический арил гидрирован (частично или полностью), полученная гидрированная циклическая структура классифицируется как циклоалкил для целей настоящего изобретения. Аналогичным образом, если би- или полициклический арил (такой как нафтил) гидрируют, то полученная гидрогенизированная би- или полициклическая структура (такая как 1,2-дигидронафтил) классифицируется как циклоалкил для целей настоящего изобретения (даже если одно кольцо, например, в 1,2-дигидронафтиле, все еще является ароматическим). Аналогичное различие проводится в настоящей заявке между гетероарилом и гетероциклилом. Например, индолинил, т.е. дигидровариант индолила, классифицируется как гетероциклил для целей настоящего изобретения, поскольку только одно кольцо бициклической структуры является ароматическим, и один из атомов кольца представляет собой гетероатом.

[108] Термин «полициклический», используемый в настоящем документе, означает, что структура имеет два или несколько (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10), предпочтительно, 2, 3, 4 или 5, более предпочтительно, 2, 3 или 4 кольца. Следовательно, согласно изобретению, термин «полициклический» не охватывает моноциклические структуры, в которых структуры содержат только одно кольцо. Примерами полициклических групп являются конденсированные структуры (такие как нафтил или антрил), спиросоединения, кольца, связанные одинарными или двойными связями (такие как бифенил), и мостиковые структуры (такие как борнил). Примерами полициклических структур являются указанные выше арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы, которые имеют, по меньшей мере, два кольца.

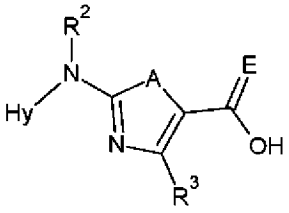
[109] Термин «галоген», или «гало», или «гал» означает фтор, хлор, бром или йод.

[110] Термин «азидо» означает $-N_3$.

[111] Термин «N-оксид» означает оксид амина или амин-N-оксид, который представляет собой химическое соединение, содержащее функциональную группу $(R^n)_3N^+$-O-, т.е. ковалентно-координационную связь N-O, где R^n независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных,

арильных, гетероарильных, циклоалкильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода связанный с алкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, гетероарильной, циклоалкильной или гетероциклильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) независимо выбранными R^{30}, где R^{30} предпочтительно является заместителем 1 уровня, заместителем 2 уровня или заместителем 3 уровня, как указано в настоящем документе.

[112] Используемый в настоящем документе термин «карбоновая кислота» относится к соединению, содержащему, по меньшей мере, одну карбоксигруппу (-COOH) или тиокарбоксильную группу (-CSOH) (предпочтительно, соединение, содержащее, по меньшей мере, одну карбоксигруппу (-COOH), и в контексте примеров 1.1 и 1.2, только соединение, содержащее, по меньшей мере, одну карбоксигруппу (-COOH)). Термин «соответствующая карбоновая кислота», используемый в настоящем документе, относится к (тио)карбоновой кислоте, которая при взаимодействии с другим соединением (таким как промежуточное соединение, например, промежуточное соединение по изобретению) приводит к желаемому соединению (например, соединению, имеющему амидную или тиоамидную связь). Например, если желательно получить соединение формулы (Ia) с использованием промежуточного соединения формулы (Id), соответствующая кислота может иметь следующую формулу (Ie):



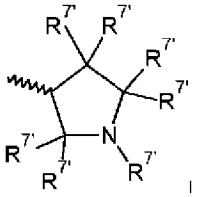
(Ie)

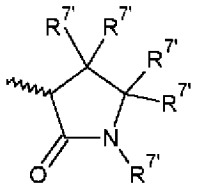
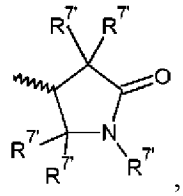
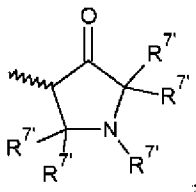
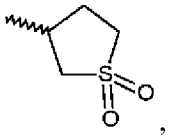
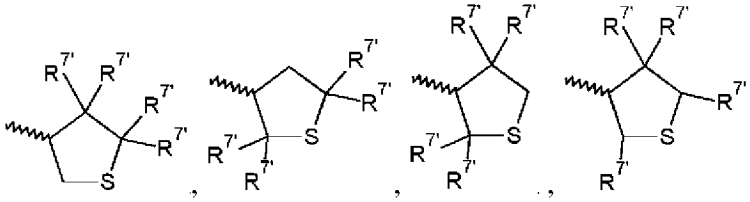
где Hy, R^2, R^3, A и E имеют значения, указанные в настоящем документе (в частности, в отношении формул (Ia), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)). Например, если желательно получить соединение формулы (Ia), где E представляет собой S, предпочтительно использовать промежуточное соединение формулы (Id), и соответствующая кислота может иметь указанную выше формулу (Ie), где E представляет собой S. Если в другом варианте осуществления, желательно получить соединение формулы (Ia), где E представляет собой O, предпочтительно использовать промежуточное соединение формулы (Id), и соответствующая кислота может иметь вышеуказанную формулу (Ie), где E представляет собой O.

[113] Используемый в настоящем документе термин «примесь» относится к любому постороннему материалу (в частности, химическим веществам), который может присутствовать в композиции, содержащей желаемое соединение (например, композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, такое как соединение формулы (Ia)). Примеси могут встречаться в природе, могут быть добавлены во время синтеза и/или очистки желаемого соединения, или они могут образовываться во время синтеза и/или очистки желаемого соединения. Примеры примесей включают один или

несколько исходных материалов, один или несколько растворителей, одно или несколько промежуточных соединений или реагентов, один или несколько продуктов разложения любого из вышеперечисленных или желаемого соединения, один или несколько остатков защитных групп после снятия защиты, и их комбинации.

[114] Выражение «по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 замещен одним или несколькими атомами F», как используется в настоящем документе (и подобные выражения), означает, что R^6 замещен (i) по меньшей мере, одним атомом F и/или (ii) группой, содержащей один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с фрагментом, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомов F. Примеры групп, несущих один или несколько атомов F, включают алкильную группу, несущую один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1, или 2, или 3) атомов F, такую как C_{1-3} алкил, несущий один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, или до 6, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2 или 3) атомов F, например, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$. Дополнительные типовые группы, несущие один или несколько атомов F, включают F-замещенные алкоксигруппы (т.е. -O(алкил), такой как -O(C_{1-3}алкил)) или F-замещенные алкиламиногруппы (т.е. -NH(алкил) или -N(алкил)$_2$, такой как -NH(C_{1-3} алкил) или -N(C_{1-3} алкил)$_2$), где алкильная (например, C_{1-3} алкильная) группа алкокси- и моноалкиламиногрупп и, по меньшей мере, одна из алкильных (например, C_{1-3} алкильных) групп диалкиламиногрупп замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10 или до 7, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1, или 2, или 3) атомами F.

[115] Как описано в другом месте в настоящем документе, для формулы (Ic) $R^{5"}$ представляет собой $-LR^{6"}$, и $R^{6"}$ представляет собой гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными $R^{7'}$. В связи с этим, выражение «любые два $R^{7'}$, которые связаны с одним и тем же атомом $R^{6"}$, могут объединяться вместе с образованием =O", как используется в настоящем документе, означает, что два монорадикала (т.е. $R^{7'}$) при замещении всего 2 атомами водорода, связанными только с одним кольцевым атомом $R^{6"}$, могут образовать бирадикал =O. Например, согласно изобретению, $R^{6"}$ представляет собой  (где ~~~ представляет собой связь, посредством которой $R^{6"}$ связан с остатком соединения)

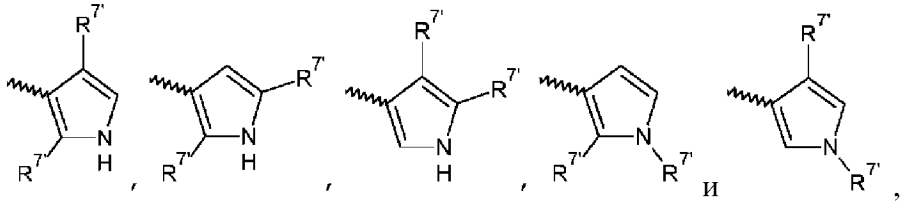
охватывает не только (1) возможность того, что каждая из групп $R^{7'}$ является монорадикалом, независимо выбранным из конкретных групп, указанных в настоящем документе (например, метила или Cl), но также (2) возможность того, что любые две группы $R^{7'}$, связанные с одним и тем же атомом $R^{6''}$, объединяются с образованием бирадикала =O, в результате чего получается группа $R^{6''}$, имеющая формулу  ,  , или  , где остальные группы $R^{7'}$ являются монорадикалами. Аналогичным образом, если $R^{6''}$ представляет собой 3-тетрагидротиенил, замещенный четырьмя $R^{7'}$, такой замещенный $R^{6''}$ охватывает следующие формулы:  ,  и т.д. Подобные термины, такие как «любые два R^{30}, которые связаны в одним и тем же атомом углерода циклоалкильной или гетероциклильной группы могут объединяться вместе с образованием $=X^{1''}$, как используется в настоящем документе, следует интерпретировать аналогичным образом. В этом отношении, следует понимать, что в тех вариантах осуществления, где любые два $R^{7'}$, которые связаны с одним и тем же атомом $R^{6''}$, могут соединяться вместе с образованием =O, $R^{6''}$ изначально (т.е. без модификации =O) должен быть гетероциклическим кольцом (поскольку в гетероароматическом кольце нет кольцевого атома углерода с двумя свободными валентностями). Точно так же, если любые два R^{30}, которые связаны с одним и тем же атомом группы, могут соединяться вместе с образованием $=X^{1}$, эта группа изначально (т.е. без модификации $=X^{1}$) должна быть циклоалифатическим или гетероциклическим кольцом (поскольку в (гетеро)ароматическом кольце нет атома углерода в кольце, имеющего две свободные валентности).

[116] Выражение «одна группа $R^{7'}$ связана с кольцевым атомом $R^{6'}$ в положении 2 относительно кольцевого атома, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения», используемое в настоящем документе (и подобные выражения), означает что, по меньшей

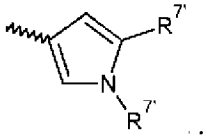
мере, один из двух кольцевых атомов, непосредственно примыкающих к кольцевому атому, которым $R^{6'}$ присоединен к остальной части соединения, несет одну группу $R^{7'}$. Другими словами, по меньшей мере, одно из орто-положений $R^{6'}$ относительно кольцевого атома, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения (т.е. «ил положение» $R^{6'}$), несет $R^{7'}$ группу. Например, применяя приведенное выше выражение к случаю, когда $R^{6'}$ представляет собой 3-пиридил (таким образом, положение ил представляет собой кольцевой углерод в положении 3 относительно кольцевого атома азота), замещенный одним $R^{7'}$, следует, что эта группа $R^{7'}$ находится в положении 2 или 4 3-пиридильной группы, как показано в следующих формулах:



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^{6} связан с остатком соединения. Кроме того, в случае, если $R^{6'}$ замещен более чем одной (например, двумя или тремя) группами $R^{7'}$, выражение «одна группа $R^{7'}$ связана с атомом кольца $R^{6'}$ в положении 2 относительно кольцевого атома, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения», используемый в настоящем документе (и аналогичные выражения), охватывает ситуацию, когда каждый из двух кольцевых атомов, непосредственно примыкающих к кольцевому атому, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения, несет одну группу $R^{7'}$ (т.е. $R^{6'}$, являющийся k-членным кольцом, несет по одной группе $R^{7'}$ в каждом из положений 2 и k по отношению к кольцевому атому, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения, т.е. $R^{6'}$ замещен в обоих своих орто-положениях). Например, в случае, если $R^{6'}$ представляет собой 3-пирролил (таким образом, положение ил представляет собой кольцевой углерод в положении 3 относительно кольцевого атома азота), замещенный двумя группами $R^{7'}$, выражение «одна группа $R^{7'}$ связана с кольцевым атомом $R^{6'}$ в положении 2 относительно кольцевого атома, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения», включает следующие структуры:



но исключает следующую структуру:

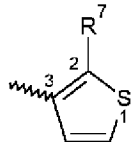


.

[117] Используемый в настоящем документе термин «k-членное кольцо» означает,

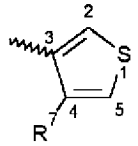
что кольцо имеет k атомов кольца. Например, для пиразолила, k равно 5; таким образом, относительно кольцевого атома (положение ил), через который пиразолильная группа связана с остатком соединения, орто-положениями являются положения 2 и 5, и положение k-1 является положением 4. Кроме того, для пиридинила, являющегося 6-одночленным гетероарилом, орто положения представляют собой положения 2 и 6, и положение k-1 представляет собой положение 5 относительно кольцевого атома (положение ил), через который пиридинильная группа связана с остатком соединения.

[118] Что касается R^6, представляющего собой 5-членный моноциклический гетероарил, который содержит, по меньшей мере, один атом S в кольце, выражение «один R^7 присоединен к атому C в кольце в положении 2 относительно атома в кольце, через который R^6 связан с остатком соединения», используемое в настоящем документе (и подобные выражения), предпочтительно означает, что одна группа R^7 связана с кольцевым атомом C R^6, который (i) непосредственно примыкает к кольцевому атому, через который R^6 присоединен к остальной части соединения и (ii) получает меньший номер при нумерации кольцевых атомов R^6 (например, начиная с номера «1» для кольцевого атома S и продолжая таким образом, чтобы номер кольцевого атома, через который R^6 присоединен к остальной части соединения (т.е. «ил» положение R^6), находился как можно ниже). Другими словами, относительно положения ил R^6, этот кольцевой атом C двух «орто» положений R^6 предпочтительно несет группу R^7, которая находится между атомом кольца S и положением ил R^6 при рассмотрении кратчайшего пути между атомом кольца S и положением ил. Например, применяя приведенное выше выражение к случаю, когда R^6 представляет собой 3-тиенил (таким образом, положение ил представляет собой кольцевой углерод в положении 3 относительно кольцевого атома S), замещенный одним R^7, следует, что эта группа R^7 находится в положении 2 3-тиенильной группы, как показано в следующей формуле:

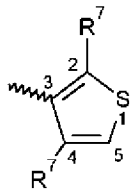


где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения. Аналогичным образом, в отношении R^6, являющегося 5-членным моноциклическим гетероарилом, который содержит, по меньшей мере, один кольцевой атом S, выражение «один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения», используемое в настоящем документе (и подобные выражения), предпочтительно, означает, что одна группа R^7 связана с кольцевым атомом C из R^6, который (i) непосредственно примыкает к кольцевому атому, через который R^6 присоединен к остатку соединения и (ii) получает более высокий номер при нумерации кольцевых атомов R^6 (например, начиная с номера «1» для кольцевого атома S и продолжая таким образом,

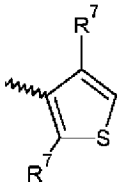
чтобы номер положения ил R^6 был как можно ниже). Другими словами, относительно положения ил R^6, этот атом C в кольце предпочтительно несет группу R^7, которая не лежит между кольцевым атомом S и положением ил R^6 при рассмотрении кратчайшего пути между кольцевым атомом S и положением ил. Например, применяя приведенное выше выражение («одна группа R^7 присоединена к кольцевому атому C в положении 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения») к случаю, когда R^6 представляет собой 3-тиенил (таким образом, положение ил представляет собой кольцевой углерод в положении 3 относительно кольцевого атома S), замещенный одним R^7, следует, что эта группа R^7 находится в положении 4 3-тиенильной группы, как показано в следующей формуле:

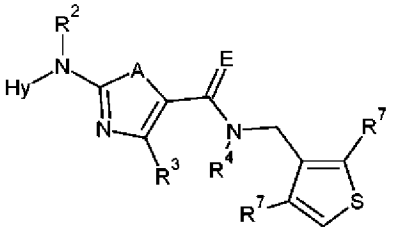


где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения. Кроме того, в отношении того, что R^6 представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, который содержит, по меньшей мере, один атом S в кольце, выражение «один R^7 присоединен к атому C в кольце в положении 2 относительно атома в кольце, через который R^6 связан с остатком соединения и один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения», как используется в настоящем документе (и подобные выражения) предпочтительно означает, что к каждому из двух атомов C в кольце R^6, которые непосредственно примыкают к кольцевому атому, через который R^6 присоединен к остальной части соединения, с которым связан R^7. Например, применяя приведенное выше выражение («один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 2 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, и один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения») к случаю, когда R^6 представляет собой 3-тиенил (таким образом, положение ил представляет собой кольцевой углерод в положении 3 относительно кольцевого атома S), замещенный, по меньшей мере, двумя группами R^7, следует, что эти группы R^7 находятся в положениях 2 и 4 3-тиенильной группы, как показано в следующей формуле:

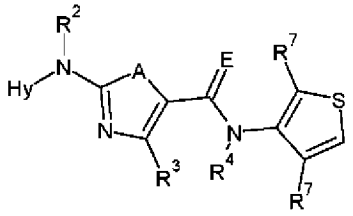


где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

[119] Выражение « ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения», как используется в настоящем документе, относится к связи, посредством которой R^6 соединяется с остатком соединения (т.е. присоединяется либо к (i) L в случае, когда L не является связью, либо к (ii) атому азота карбокс(тио)амидной группы -C(=E)N(R^4) формулы (Ia), (Ib) или (Ic), в случае, если L представляет собой связь). Например, если R^6 представляет собой  и L представляет собой (i) метилен или (ii) связь, соединение формулы (Ia) имеет следующую структуру (A1) и (A2), соответственно:



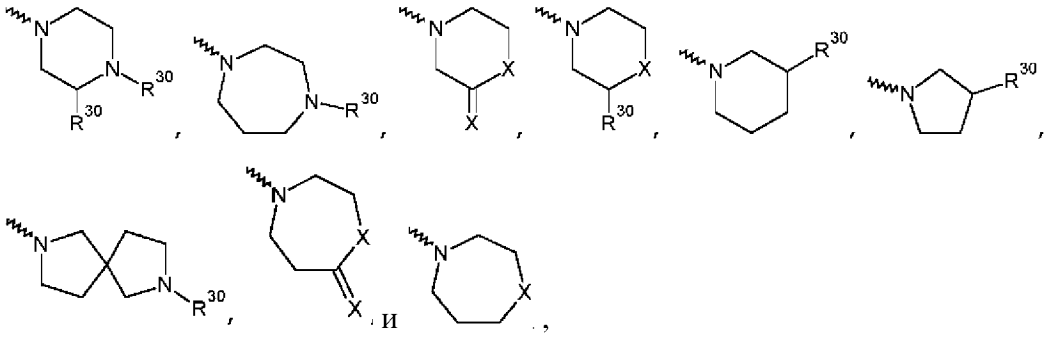
(A1)



(A2)

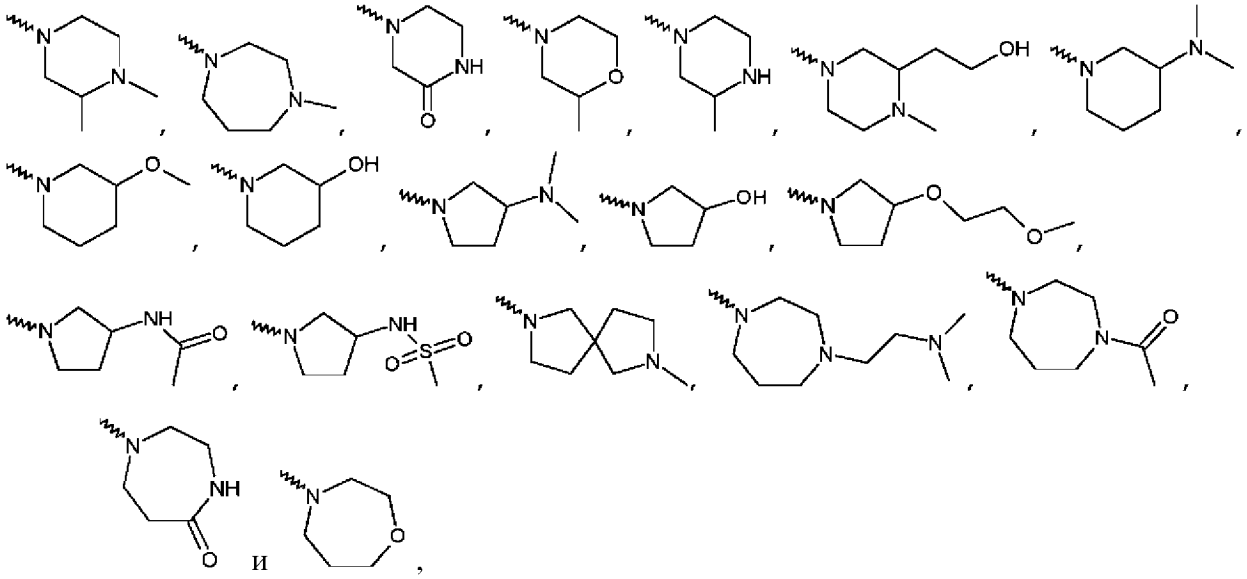
Подобные термины, такие как « ~~~ представляет собой связь, посредством которой Ну связывается с остатком соединения» или « ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^{1a} связывается с остатком соединения», используемые в настоящем документе, следует интерпретировать аналогичным образом.

[120] Термин «несимметричный», используемый в настоящем документе (например, в связи с R^{1a}), предпочтительно означает, что рассматриваемая часть, в частности, несимметричная циклоалкильная или гетероциклильная группа, относительно ее точки присоединения к остатку соединения, сама по себе несимметричная (например, 1,4-оксазепан-4-ил) и/или имеет несимметричный характер замещения (например, 3-оксопиперазин-1-ил или 3-метилпиперазин-1-ил). Например, относительно точки присоединения к остальной части соединения, симметричная группа имеет плоскость симметрии (как в 4-метилпиперазиниле), тогда как несимметричная группа не имеет плоскости симметрии. Несимметричная группа может иметь асимметричный атом (например, хиральный атом C), например, в 2-метилморфолин-4-иле, но не обязательно имеет асимметричный атом (например, в 3-оксопиперазин-1-иле). Примеры несимметричных групп включают следующие:



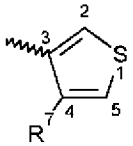
где R^{30} и X имеют значения, указанные в настоящем документе; и ~~~ представляет собой связь, посредством которой несимметричная группа связана с остатком соединения.

[121] Конкретные группы, которые несимметричны, включают следующие:



где R^{30} и X имеют значения, указанные в настоящем документе; и ~~~ представляет собой связь, посредством которой несимметричная группа связана с остатком соединения.

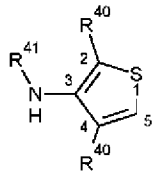
[122] Выражение «соседние кольцевые атомы», используемое в настоящем документе, как и «кольцевой атом C и кольцевой атом S являются соседними кольцевыми атомами», предпочтительно означает, что эти два кольцевых атома имеют общую связь и, таким образом, непосредственно связаны друг с другом. Например, в структуре, показанной ниже (т.е. 3-тиенильная группа, которая замещена R^7 в положении 4), кольцевой атом C в положении 2 и кольцевой атом S являются соседними кольцевыми атомами, тогда как кольцевой атом C в положении 4 и кольцевой атом S разделены кольцевым атомом C:



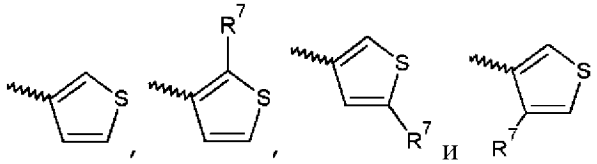
где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком

соединения.

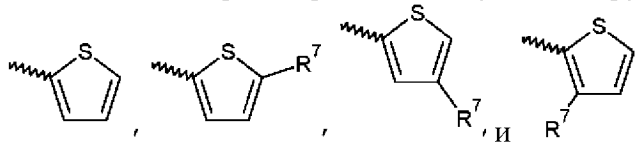
[123] Аналогично, выражение «R^{40}, связанный с кольцевым атомом C, смежным с кольцевым атомом S», как используется в настоящем документе, предпочтительно означает, что кольцевой атом C, к которому присоединен R^{40}, и кольцевой атом S являются соседними атомами. Например, в структуре, показанной ниже, R^{40}, связанный с кольцевым атомом C, смежным с кольцевым атомом S, представляет собой R^{40}, связанный с кольцевым атомом C в положении 2 (поскольку этот кольцевой атом C находится рядом с кольцевым атомом S), тогда как R^{40}, связанный с кольцевым атомом C в положении 4, представляет собой R^{40}, связанный с кольцевым атомом C, отделенным от кольцевого атома S (или не смежным с ним) (т. е. кольцевой атом C в положении 4 и кольцевой атом S разделены кольцевым атомом C (в положении 5)):



[124] Выражение «кольцевой атом S в R^6 не является смежным с кольцевым атомом, через который R^6 связан с остатком соединения», используемое в настоящем документе, предпочтительно означает, что кольцевой атом S в R^6 отделен от кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения (т.е. из положения ил R^6), по меньшей мере, одним атомом кольца. Например, в случае, если R^6 представляет собой тиенил, необязательно замещенный одним R^7, выражение «кольцевой атом S в R^6 не является смежным с кольцевым атомом, через который R^6 связан с остатком соединения», охватывает следующие структуры:

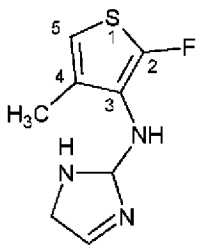


но исключает, среди прочего, следующие структуры:



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

[125] В соответствии с номенклатурой IUPAC, нумерация замещенной гетероциклильной группы предпочтительно начинается с гетерокольцевого атома и продолжается таким образом, чтобы количество заместителей было как можно меньше. Например, соединение, показанное ниже, имеет следующую нумерацию атомов кольца и следующее название:



N-(2-фтор-4-метилтиофен-3-ил)-2,5-дигидро-1H-имидазол-2-амин

[126] Термин «необязательно замещенный» означает, что один или несколько (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атом(ов) водорода могут быть замещены группой (т.е. заместителем 1 уровня), отличной от водорода, такой как алкил (предпочтительно, C_{1-6} алкил), алкенил (предпочтительно, C_{2-6} алкенил), алкинил (предпочтительно, C_{2-6} алкинил), арил (предпочтительно, 6-14-членный арил), гетероарил (предпочтительно, 3-14-членный гетероарил), циклоалкил (предпочтительно, 3-14-членный циклоалкил), гетероциклил (предпочтительно, 3-14-членный гетероциклил), галоген, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{71}$, $-N(R^{72})(R^{73})$, $-S(O)_{0-2}R^{71}$, $-S(O)_{1-2}OR^{71}$, $-OS(O)_{1-2}R^{71}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{71}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, $-N(R^{71})S(O)_{1-2}R^{71}$, $-NR^{71}S(O)_{1-2}OR^{71}$, $-NR^{71}S(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, $-OP(O)(OR^{71})_2$, $-C(=X^1)R^{71}$, $-C(=X^1)X^1R^{71}$, $-X^1C(=X^1)R^{71}$ и $-X^1C(=X^1)X^1R^{71}$, и/или любые два заместителя 1 уровня, которые связаны с одним и тем же атомом углерода циклоалкильной или гетероциклильной группы, могут соединяться вместе с образованием $=X^1$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, гетероарильных, циклоалкильных и гетероциклильных групп заместителя 1 уровня сами могут быть замещены одним или несколькими (например, одним, двумя или тремя) заместителями (т.е. заместителем 2 уровня), выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 6-14-членного арила, 3-14-членного гетероарила, 3-14-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, галогена, $-CF_3$, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{81}$, $-N(R^{82})(R^{83})$, $-S(O)_{0-2}R^{81}$, $-S(O)_{1-2}OR^{81}$, $-OS(O)_{1-2}R^{81}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{81}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, $-N(R^{81})S(O)_{1-2}R^{81}$, $-NR^{81}S(O)_{1-2}OR^{81}$, $-NR^{81}S(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, $-OP(O)(OR^{81})_2$, $-C(=X^2)R^{81}$, $-C(=X^2)X^2R^{81}$, $-X^2C(=X^2)R^{81}$ и $-X^2C(=X^2)X^2R^{81}$, и/или любые два заместителя 2 уровня, которые связаны с одним и тем же атомом углерода циклоалкильной или гетероциклильной группы, являющейся заместителем 1 уровня, могут соединяться вместе с образованием $=X^2$, где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, 6-14-членной арильной, 3-14-членной гетероарильной, 3-14-членной циклоалкильной, 3-14-членной гетероциклильной группы заместителя 2 уровня необязательно замещена одним или несколькими (например, одним, двумя или тремя) заместителями (т.е. заместителем 3 уровня), независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, $-CF_3$, -CN, азидо, $-NO_2$, -OH, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-3}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-3}$

алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-3} алкила)$_z$ и -N(C_{1-3} алкила)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-3} алкила)$_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, и/или любые два заместителя 3 уровня, которые связаны с одним и тем же атомом углерода 3-14-членной циклоалкильной или гетероциклильной группы, являющейся заместителем 2 уровня, могут соединяться вместе с образованием =O, =S, =NH или =N(C_{1-3} алкила);

в которой

каждый из R^{71}, R^{72} и R^{73} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-7-членного циклоалкила, 5- или 6-членного арила, 5- или 6-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклила, где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, 3-7-членной циклоалкильной, 5- или 6-членной арильной, 5- или 6-членной гетероарильной и 3-7-членной гетероциклильной группы необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -CF_3, -CN, азидо, -NO_2, -OH, -O(C_{1-3} алкила), -OCF_3, =O, -S(C_{1-3} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$NHS(O)_2$(C_{1-3} алкила), -$S(O)_2NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-3} алкила), -$C(=O)NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-3} алкила)$_z$ и -N(C_{1-3} алкила)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-3} алкила)$_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил;

каждый из R^{81}, R^{82} и R^{83} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 5- или 6-членного арила, 5- или 6-членного гетероарила и 3-6-членного гетероциклила, где каждая из C_{1-4} алкильной, C_{2-4} алкенильной, C_{2-4} алкинильной, 3-6-членной циклоалкильной, 5- или 6-членной арильной, 5- или 6-членной гетероарильной и 3-6-членной гетероциклильной группы необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -CF_3, -CN, азидо, -NO_2, -OH, -O(C_{1-3} алкила), -OCF_3, =O, -S(C_{1-3} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$NHS(O)_2$(C_{1-3} алкила), -$S(O)_2NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-3} алкила), -$C(=O)NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-3} алкила)$_z$ и -N(C_{1-3} алкила)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-3} алкила)$_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил; и

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из O, S и N(R^{84}), где R^{84} представляет собой H или C_{1-3} алкил.

[127] Типовые заместители 1 уровня предпочтительно выбраны из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 6-14-членного (например, 6-10-членного) арила, 3-14-членного (например, 5- или 6-членного) гетероарила, 3-14-членного (например, 3-7-членного) циклоалкила, 3-14-членного (например, 3-7-членного) гетероциклила, галогена, -CN, азидо, -NO_2, -OR^{71}, -N(R^{72})(R^{73}), -$S(O)_{0-2}R^{71}$, -$S(O)_{1-2}OR^{71}$, -$OS(O)_{1-2}R^{71}$, -$OS(O)_{1-2}OR^{71}$, -$S(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, -$OS(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, -$N(R^{71})S(O)_{1-2}R^{71}$, -$NR^{71}S(O)_{1-2}OR^{71}$, -$C(=X^1)R^{71}$, -$C(=X^1)X^1R^{71}$, -$X^1C(=X^1)R^{71}$ и -$X^1C(=X^1)X^1R^{71}$,такие как C_{1-4}

алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, 6-членный арил, 5- или 6-членный гетероарил, 3-7-членный циклоалкил, 3-7-членный (например, 5- или 6-членный) гетероциклил, галоген, -CF_3, -CN, азидо, -NO_2, -OH, -O(C_{1-3} алкил), -S(C_{1-3} алкил), -NH_2, -NH(C_{1-3} алкил), -N(C_{1-3} алкил)$_2$, -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкил), -S(O)$_2$NH$_{2-z}$(C_{1-3} алкил)$_z$, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-3} алкил), -C(=O)NH$_{2-z}$(C_{1-3} алкил)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкил), -NHC(=NH)NH$_{z-2}$(C_{1-3} алкил)$_z$ и -N(C_{1-3} алкил)C(=NH)NH$_{2-z}$(C_{1-3} алкил)$_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил; где X^1 независимо выбран из O, S, NH и N(CH_3); и каждый из R^{71}, R^{72} и R^{73} является таким, как определено выше, или, предпочтительно, независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, 5- или 6-членного циклоалкила, 5- или 6-членного арила, 5- или 6-членного гетероарила и 5- или 6-членного гетероциклила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -CF_3, -CN, азидо, -NO_2, -OH, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -S(O)$_2$NH$_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-3} алкила), -C(=O)NH$_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=NH)NH$_{z-2}$(C_{1-3} алкила)$_z$ и -N(C_{1-3} алкила)C(=NH)NH$_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил. Конкретные примеры заместителей 1 уровня независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, фенила, имидазолила, тиазолила, циклопентила, циклогексила, дигидротиазолила, тиазолидинила, галогена, -CF_3, -CN, -OH, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-3} алкила), -C(=O)NH$_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=NH)NH$_{z-2}$(C_{1-3} алкила)$_z$ и -N(C_{1-3} алкила)C(=NH)NH$_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил. Особенно предпочтительные заместители 1 уровня независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, фенила, тиазолидинила, галогена (такого как F, Cl или Br), -NH_2, -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила) и -NHC(=NH)NH$_{z-2}$(C_{1-3} алкила)$_z$, где z равно 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил.

[128] Типовые заместители 2 уровня предпочтительно выбраны из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, 6- или 10-членного арила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного циклоалкила, 5- или 6-членного гетероциклила, галогена, =O, =S, -CF_3, -CN, азидо, -NO_2, -OH, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -S(O)$_2$NH$_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-3} алкила), -C(=O)NH$_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=NH)NH$_{z-2}$(C_{1-3} алкила)$_z$ и -N(C_{1-3} алкила)C(=NH)NH$_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил. Конкретные примеры заместителей 2 уровня независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5-

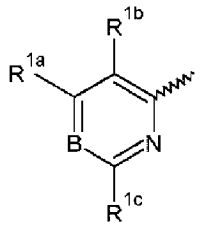
или 6-членного циклоалкила, 5- или 6-членного гетероциклила, галогена,=O, =S, $-CF_3$, -CN, -OH, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_{1-3}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-3}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-3}$ алкила$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил. Особенно предпочтительные заместители 2 уровня независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, фенила, =O и =S.

[129] Типичные заместители 3 уровня предпочтительно выбраны из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, фенила, галогена, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, $-C(=O)OH$ и $-C(=O)OCH_3$, где z равно 0, 1 или 2, и C_{1-3} алкил представляет собой метил, этил, пропил или изопропил. Особенно предпочтительные заместители 3 уровня выбраны из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, галогена (такого как F, Cl или Br) и $-CF_3$, такого как галоген (например, F, Cl или Br) и $-CF_3$.

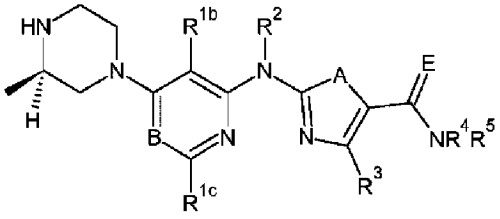
[130] Термин «необязательный» или «необязательно», используемый в настоящем документе, означает, что описанное впоследствии событие, обстоятельство или условие может происходить или не происходить, и что описание включает случаи, когда указанное событие, обстоятельство или условие происходят, и случаи, когда они не происходят.

[131] «Изомеры» представляют собой соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но отличающиеся структурой («структурные изомеры») или геометрическим (пространственным) расположением функциональных групп и/или атомов («стереоизомеры»). «Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, которые являются не накладываемыми друг на друга зеркальными отображениями. «Рацемическая смесь» или «рацемат» содержит пару энантиомеров в равных количествах и обозначается префиксом (±). «Диастереомеры» представляют собой стереоизомеры, которые не накладываются друг на друга и не являются зеркальными отображениями друг друга. «Таутомеры» представляют собой структурные изомеры одного и того же химического вещества, которые спонтанно и обратимо взаимопревращаются друг в друга, даже будучи чистыми, за счет миграции отдельных атомов или групп атомов; т. е. таутомеры находятся в динамическом химическом равновесии друг с другом. Примером таутомеров являются изомеры кето-енольной таутомерии. «Конформеры» представляют собой стереоизомеры, которые могут быть взаимно превращены только за счет вращения вокруг формально одинарных связей, и включают, в частности, те, которые приводят к различным трехмерным формам (гетеро)циклических колец, таким как формы циклогексана кресло, полукресло, ванна и скрученная ванна.

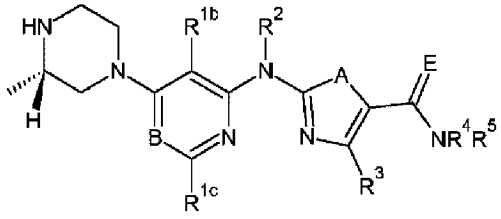
[132] В случае если структурная формула, показанная в настоящей заявке, может быть интерпретирована как включающая более одного изомера, указанная структурная формула, если явно не указано иное, охватывает все возможные изомеры и, следовательно, каждый отдельный изомер. Например, соединение формулы (Ia), где Ну представляет собой:



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой Ну связывается с остатком соединения; и R^{1a} представляет собой 3-метилпиперазинил, включает оба изомера, например, изомер, имеющий следующую формулу (B1), и изомер, имеющий следующую формулу (B2):

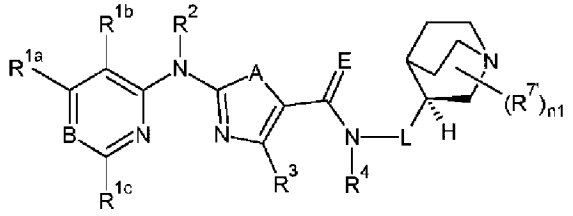


(B1)

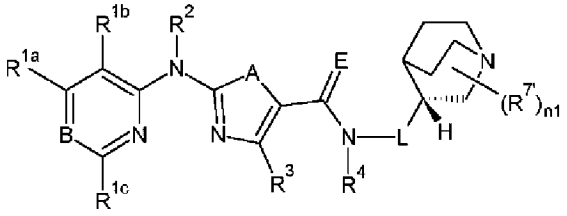


(B2)

Кроме того, соединение формулы (Ic), где $R^{6''}$ представляет собой 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил (необязательно замещенный одной или несколькими группами $R^{7'}$), охватывает оба изомера, например, изомер, имеющий следующей формулы (B3) и изомер, имеющий следующую формулу (B4) (где n1 равно 0, 1, 2, 3 или более):



(B3)



(B4)

[133] «Полиморфизм», как упоминается в настоящем документе, означает, что твердый материал (такое как соединение) может существовать более чем в одной форме или кристаллической структуре, т.е. «полиморфных модификациях» или «полиморфных формах». Термины «полиморфные модификации», «полиморфные формы» и «полиморфы» используются в настоящем изобретении взаимозаменяемо. Согласно настоящему изобретению, эти «полиморфные модификации» включают кристаллические формы, аморфные формы, сольваты и гидраты. В основном причина существования различных полиморфных форм заключается в использовании различных условий в процессе кристаллизации, таких как следующие:

• эффекты растворителя (упаковка кристалла может быть разной в полярных и неполярных растворителях);

• некоторые примеси ингибируют модель роста и способствуют росту метастабильных полиморфов;

• уровень пересыщения, при котором материал кристаллизуется (при котором, как правило, чем выше концентрация над растворимостью, тем больше вероятность

метастабильного образования);

• температура, при которой проводится кристаллизация;

• геометрия ковалентных связей (различия, приводящие к конформационному полиморфизму);

• изменение условий перемешивания.

[134] Полиморфные формы могут иметь различные химические, физические и/или фармакологические свойства, включая, помимо прочего, температуру плавления, кристаллическую и дифракционную рентгенограмму, химическую активность, растворимость, скорость растворения, давление паров, плотность, гигроскопичность, текучесть, стабильность, компактность и биодоступность. Полиморфные формы могут самопроизвольно превращаться из метастабильной формы (нестабильной формы) в стабильную форму при определенной температуре. Согласно правилу Оствальда, обычно первым кристаллизуется не самый стабильный, а наименее стабильный полиморф. Таким образом, полиморфизм может влиять на качество, эффективность, безопасность, технологичность и/или производство химического соединения, такого как соединение по настоящему изобретению. Часто выбирают наиболее стабильный полиморф соединения (такой как соединение по настоящему изобретению) из-за минимальной возможности превращения в другой полиморф. Однако полиморфная форма, которая не является наиболее стабильной полиморфной формой, может быть выбрана по причинам, отличным от стабильности, например, по растворимости, скорости растворения и/или биодоступности.

[135] Используемый в настоящем документе термин «кристаллическая форма» материала означает, что мельчайшие компоненты (т.е. атомы, молекулы или ионы) указанного материала образуют кристаллические структуры. «Кристаллическая структура», как упоминается в настоящем документе, означает уникальное трехмерное расположение атомов или молекул в кристаллической жидкости или твердом теле и характеризуется структурой, набором атомов, расположенных определенным образом, и решеткой, демонстрирующей дальний порядок и симметрию. Решетка представляет собой массив точек, периодически повторяющихся в трех измерениях, и паттерны расположены в точках решетки. Субъединицей решетки является элементарная ячейка. Параметрами решетки являются длины ребер элементарной ячейки и углы между ними. Свойства симметрии кристалла воплощены в его пространственной группе. Для описания кристаллической структуры необходимы следующие параметры: химическая формула, параметры решетки, пространственная группа, координаты атомов и число заполнения положений точек.

[136] Используемый в настоящем документе термин «аморфная форма» материала означает, что мельчайшие компоненты (т.е. атомы, молекулы или ионы) указанного материала расположены не в решетке, а случайным образом. Таким образом, в отличие от кристаллов, в которых существуют ближний порядок (постоянные расстояния до ближайших соседних атомов) и дальний порядок (периодическое повторение основной

решетки), в аморфной форме существует только ближний порядок.

[137] Используемый в настоящем документе термин «комплекс соединения» относится к соединению более высокого порядка, которое образуется путем ассоциации соединения с одной или несколькими другими молекулами. Примеры комплексов соединения включают, но не ограничены ими, сольваты, кластеры и хелаты указанного соединения.

[138] Используемый в настоящем документе термин «сольват» относится к комплексу присоединения растворенного вещества в растворителе (таком как органический растворитель (например, алифатический спирт (такой как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол), ацетон, ацетонитрил, эфир и подобные), вода или смесь двух или нескольких из этих жидкостей), где аддитивный комплекс существует в форме кристалла или смешанного кристалла. Количество растворителя, содержащегося в аддитивном комплексе, может быть стехиометрическим или нестехиометрическим. «Гидрат» представляет собой сольват, в котором растворителем является вода.

[139] В соединениях, меченных изотопами, один или несколько атомов заменены соответствующим атомом, имеющим такое же число протонов, но отличающимся числом нейтронов. Например, атом водорода может быть заменен атомом дейтерия. Примеры изотопов, которые можно использовать в соединениях по настоящему изобретению, включают дейтерий, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{32}P, ^{32}S, ^{35}S, ^{36}Cl и ^{125}I.

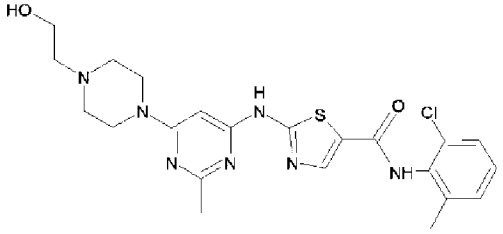
[140] Выражение «аминозащитная группа», используемое в настоящем документе, предпочтительно относится к любой группе, с помощью которой аминогруппа, содержащаяся в соединении, может быть переведена в менее реакционноспособную (т.е. защищенную) аминогруппу. Предпочтительно, аминозащитные группы могут быть включены в соответствующее соединение в мягких условиях хемоселективным и/или региоселективным образом и/или с хорошими выходами. Кроме того, аминозащитные группы должны быть стабильными в условиях, которым подвергается защищенное соединение (например, в условиях желаемой реакции и/или в условиях очистки). Предпочтительно, аминозащитные группы должны минимизировать риск рацемизации стереогенного центра, когда они присутствуют в соединении. В одном варианте осуществления, аминозащитные группы должны быть удалены из защищенного соединения в мягких условиях и селективным образом, так чтобы соединение со снятой защитой было получено с высокими выходами. Примеры аминозащитных групп включают трет-бутилоксикарбонил (BOC), 9-флуоренилметоксикарбонил (FMOC), бензилоксикарбонил (Cbz), п-метоксибензилкарбонил (MOZ), ацетил (Ac), трифторацетил, бензоил (Bz), бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 3,4-диметоксифенил (DMPM), п-метоксифенил (PMP), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), трифенилметил (тритил; Tr), толуолсульфонил (тозил; Ts), *пара*-бромфенилсульфонил (брозил), 4-нитробензолсульфонил (нозил) и 2-нитрофенилсульфенил (Nps).

[141] Термин «период полужизни» относится к периоду времени, необходимому для элиминации половины активности, количества или числа молекул. В контексте

настоящего изобретения, период полужизни описанного в настоящем документе соединения (например, соединения формулы (Ia), (Ib) или (Ic)) указывает на стабильность указанного соединения.

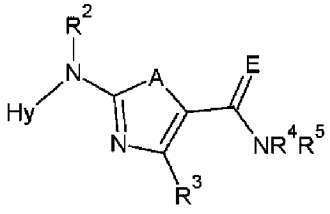
[142] Термины «субъект», «пациент», «индивидуум» или «животное» относятся к многоклеточным животным, таким как позвоночные. Например, позвоночные в контексте настоящего изобретения представляют собой млекопитающих, птиц (например, домашнюю птицу), рептилий, амфибий, костистых рыб и хрящевых рыб, в частности домашних животных из любых из вышеперечисленных, а также животных (в частности, позвоночных) содержащихся в неволе, таких как животные (в частности, позвоночные) в зоопарках. Млекопитающие в контексте настоящего изобретения включают, но не ограничены ими, людей, приматов, отличных от человека, домашних млекопитающих, таких как собаки, кошки, овцы, крупный рогатый скот, козы, свиньи, лошади и т. д., лабораторных млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, морские свинки и т. д., а также млекопитающих в неволе, такие как млекопитающие зоопарков. Используемый в настоящем документе термин «животное» также включает человека. Конкретные неограничивающие примеры птиц включают домашнюю птицу и включают таких птиц, как куры, индейки, утки, гуси, цесарки, голуби, фазаны и т.д.; в то время как конкретные неограничивающие примеры костистой или хрящевой рыбы включают рыбу, подходящую для выращивания в аквакультуре, и включают костистую рыбу, такую как лосось, форель, окунь, карп, сом и т. д.

[143] Соединение дазатиниб (также называемое в настоящем документе соединением A8) имеет следующую структуру:



Соединения

[144] В **первом аспекте** и, как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом описано в настоящем документе, настоящее изобретение предлагает **соединение,** выбранное из группы, состоящей из ингибитора киназы формулы:



(I)

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации;

в которой:

Hy представляет собой гетероарил или гетероциклил, который необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными R^{1e};

каждый R^{1e} независимо выбран из группы, состоящей из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d};

каждый из R^{1a} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-10} арила, 3-7-членного гетероарила, 3-7-членного гетероциклила, $-O(CH_2)_{0-2}$(C_{3-7} циклоалкила), $-O(CH_2)_{0-2}$(C_{6-10} арила), $-O(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероарила), $-O(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероциклила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(C_{3-7} циклоалкила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(C_{6-10} арила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероарила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероциклила), галогена, $-CF_3$, -CN, азидо, $-NO_2$, -OH, $-O$(C_{1-6} алкила), $-OCF_3$, $-S$(C_{1-6} алкила), $-NH_2$, $-NH$(C_{1-6} алкила), $-N$(C_{1-6} алкила)$_2$, $-NHS(O)_2$(C_{1-6} алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}$(C_{1-6} алкила)$_z$, $-C(=O)$(C_{1-6} алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O$(C_{1-6} алкила), $-C(=O)NH_{2-z}$(C_{1-6} алкила)$_z$, $-NHC(=O)$(C_{1-6} алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}$(C_{1-6} алкила)$_z$ и $-N$(C_{1-6} алкила)$C(=NH)NH_{2-z}$(C_{1-6} алкила)$_z$, где z равно 0, 1 или 2, и каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, C_{3-7} циклоалкильной, C_{6-10} арильной, 3-7-членной гетероарильной и 3-7-членной гетероциклильной группы необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, метила, этила, $-OCH_3$, $-SCH_3$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$;

R^2 представляет собой H;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждый из алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероциклильной и гетероарильной группы необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой $-L-R^6$;

L выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена, C_{2-6} алкинилена и $-(CH_2)_m-[Y-(CH_2)_n]_o-$, где m представляет собой целое число от 1 до 6, n представляет собой целое число от 0 до 3, o представляет собой целое число от 1 до 3, где, если n равно 0, то o равно 1; Y независимо выбран из O, S и $-N(R^{13})-$; и каждая из C_{1-6}

алкиленовой, C_{2-6} алкениленовой, C_{2-6} алкиниленовой, $-(CH_2)_m-$ и $-(CH_2)_n-$ групп необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30};

R^6 представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, который содержит, по меньшей мере, один атом S в кольце и который замещен одним или несколькими независимо выбранными R^7;

R^7 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}, где, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 замещен с одним или несколькими атомами F;

A выбран из группы, состоящей из S, O, NR^8 и $C(R^9)_2$;

R^8 выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила и гетероарила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

R^9 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

X независимо выбран из группы, состоящей из O, S и $N(R^{14})$;

E представляет собой O или S;

R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, или R^{12} и R^{13} могут соединяться вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием группы $-N=CR^{15}R^{16}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила,

циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и -OR^{11}, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

каждый из R^{15} и R^{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и -$NH_yR^{20}{}_{2-y}$, или R^{15} и R^{16} могут соединяться вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием кольца, которое необязательно замещено одним или несколькими независимо выбранными R^{30}, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

y представляет собой целое число от 0 до 2;

R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}; и

R^{30} представляет собой заместитель 1 уровня и в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила, галогена, -CN, азидо, -NO_2, -OR^{71}, -$N(R^{72})(R^{73})$, -$S(O)_{0-2}R^{71}$, -$S(O)_{1-2}OR^{71}$, -$OS(O)_{1-2}R^{71}$, -$OS(O)_{1-2}OR^{71}$, -$S(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, -$OS(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, -$N(R^{71})S(O)_{1-2}R^{71}$, -$NR^{71}S(O)_{1-2}OR^{71}$, -$NR^{71}S(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, -$OP(O)(OR^{71})_2$, -$C(=X^1)R^{71}$, -$C(=X^1)X^1R^{71}$, -$X^1C(=X^1)R^{71}$ и -$X^1C(=X^1)X^1R^{71}$, и/или любые два R^{30}, которые связаны с одним и тем же атомом углерода циклоалкильной или гетероциклильной группы, могут соединяться вместе с образованием $=X^1$, где каждая из алкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, гетероарильной, циклоалкильной и гетероциклильной групп, являющихся заместителем 1 уровня, необязательно замещена одним или несколькими заместителями 2 уровня, где указанный заместитель 2 уровня в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-14-членного арила, 3-14-членного гетероарила, 3-14-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, галогена, -CF_3, -CN, азидо, -NO_2, -OR^{81}, -$N(R^{82})(R^{83})$, -$S(O)_{0-2}R^{81}$, -$S(O)_{1-2}OR^{81}$, -$OS(O)_{1-2}R^{81}$, -$OS(O)_{1-2}OR^{81}$, -$S(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, -$OS(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, -$N(R^{81})S(O)_{1-2}R^{81}$, -$NR^{81}S(O)_{1-2}OR^{81}$, -$NR^{81}S(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, -$OP(O)(OR^{81})_2$, -$C(=X^2)R^{81}$, -$C(=X^2)X^2R^{81}$, -$X^2C(=X^2)R^{81}$ и -$X^2C(=X^2)X^2R^{81}$, и/или любые два заместителя 2 уровня, которые связаны с одним и тем же атомом углерода циклоалкильной или гетероциклильной группы, являющейся заместителем 1 уровня, могут объединяться вместе с образованием $=X^2$, где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, 3-14-членной арильной, 3-14-членной гетероарильной, 3-14-членной циклоалкильной, 3-14-членной гетероциклильной группы, являющейся заместителем 2 уровня, необязательно замещена одним или несколькими заместителями 3 уровня, где указанный заместитель 3 уровня в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3}алкила, галогена, -CF_3, -CN, азидо, -NO_2, -OH, -O(C_{1-3}

алкила), -OCF_3, -S(C_{1-3} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$NHS(O)_2$(C_{1-3} алкила), -$S(O)_2NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-3} алкила), -$C(=O)NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -$NHC(=NH)NH_{z-2}$(C_{1-3} алкила)$_z$ и -N(C_{1-3} алкила)$C(=NH)NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, и/или любые два заместителя 3 уровня, которые связаны с одним и тем же атомом углерода 3-14-членной циклоалкильной или гетероциклильной группы, являющейся заместителем 2 уровня, могут соединяться вместе с образованием =O, =S, =NH, или =N(C_{1-3} алкила);

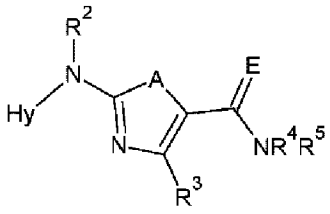
в которой

каждый из R^{71}, R^{72} и R^{73} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-7-членного циклоалкила, 5- или 6-членного арила, 5- или 6-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклила, где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, 3-7-членной циклоалкильной, 5- или 6-членной арильной, 5- или 6-членной гетероарильной и 3-7-членной гетероциклильной группы необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -CF_3, -CN, азидо, -NO_2, -OH, -O(C_{1-3} алкила), -OCF_3, =O, -S(C_{1-3} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$NHS(O)_2$(C_{1-3} алкила), -$S(O)_2NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-3} алкила), -$C(=O)NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -$NHC(=NH)NH_{z-2}$(C_{1-3} алкила)$_z$ и -N(C_{1-3} алкила)$C(=NH)NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил;

каждый из R^{81}, R^{82} и R^{83} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 5- или 6-членного арила, 5- или 6-членного гетероарила и 3-6-членного гетероциклила, где каждая из C_{1-4} алкильной, C_{2-4} алкенильной, C_{2-4} алкинильной, 3-6-членной циклоалкильной, 5- или 6-членной арильной, 5- или 6-членной гетероарильной и 3-6-членной гетероциклильной группы необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, --CF_3, -CN, азидо, -NO_2, -OH, -O(C_{1-3} алкила), -OCF_3, =O, -S(C_{1-3} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$NHS(O)_2$(C_{1-3} алкила), -$S(O)_2NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-3} алкила), -$C(=O)NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -$NHC(=NH)NH_{z-2}$(C_{1-3} алкила)$_z$ и -N(C_{1-3} алкила)$C(=NH)NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и **каждый C_{1-3}** алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил; и

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из O, S и N(R^{84}), где R^{84} представляет собой H или C_{1-3} алкил.

[145] В одном варианте осуществления, ингибитор киназы имеет формулу (IIa):



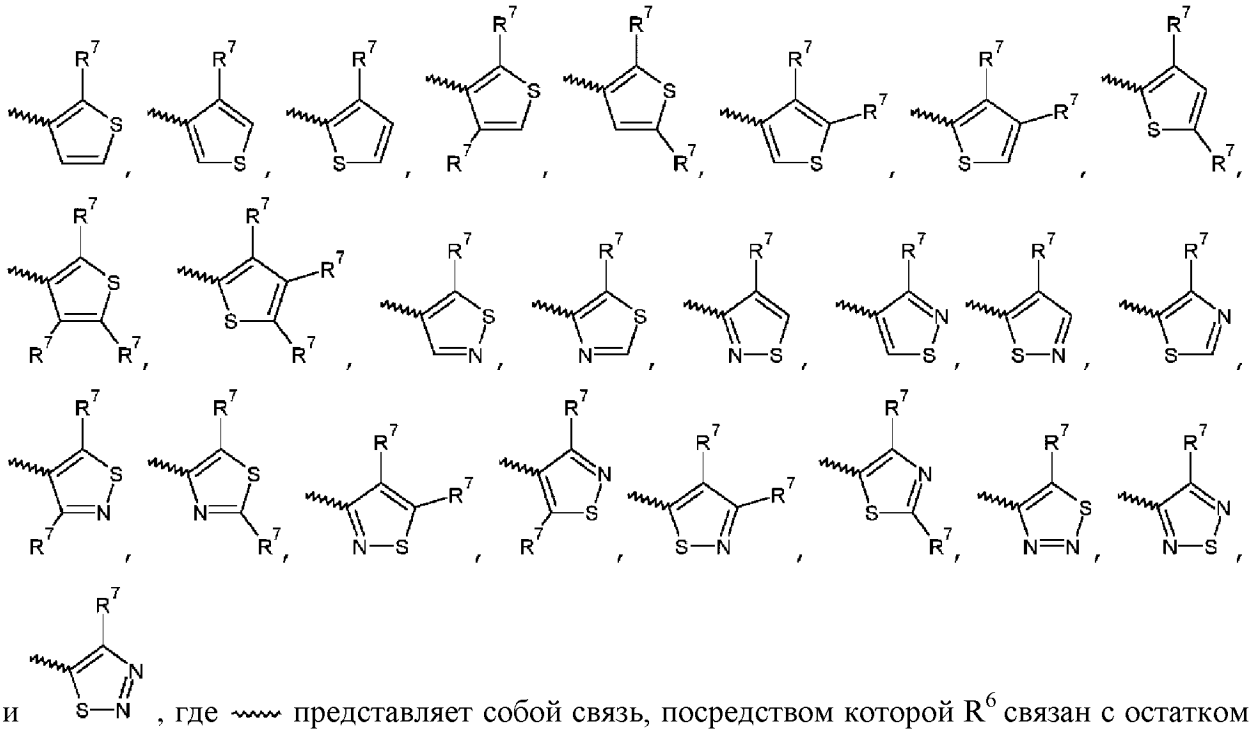
(IIa)

где Hy, R^2, R^3, R^4, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^5 представляет собой -L-R^6, где L имеет значение, определенное выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже, и R^6 представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, который содержит, по меньшей мере, один атом S в кольце и который замещен одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с 5-членной моноциклической гетероарильной группой, например, 1, 2 или 3, предпочтительно, 2) независимо выбранными R^7, где R^7 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, -NO_2, -OR^{11}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})(OR^{11})$, -$S(O)_{0-2}R^{11}$, -$S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$OS(O)_{1-2}R^{11}$, -$OS(O)_{1-2}OR^{11}$, -$S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$P(O)(OR^{11})_2$, -$OP(O)(OR^{11})_2$, -$C(=X)R^{11}$, -$C(=X)XR^{11}$, -$XC(=X)R^{11}$ и -$XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероциклильной или гетероарильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2), независимо выбранными R^{30}, где, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один R^7 замещен одним или несколькими атомами F.

[146] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IIa) Hy, R^2, R^3, R^4, A, E, L и R^7 независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^6 выбран из группы, состоящей из тиенила, тиазолила, и тиадиазолила, каждый из которых замещен одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с 5-членной моноциклической гетероарильной группой, например, 1, 2 или 3), независимо выбранными R^7. Например, R^6 может быть выбран из группы, состоящей из тиенила и тиазолила, каждый из которых замещен одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с 5-членной моноциклической гетероарильной группой, например, 1, 2 или 3) независимо выбранными R^7. Предпочтительно, R^6 представляет собой тиенил, замещенный одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с 5-членной моноциклической гетероарильной группой, например, 1, 2 или 3, предпочтительно 2), независимо выбранными R^7.

[147] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (IIa) (включая ингибиторы формулы (Ia)), предпочтительно, чтобы кольцевой атом R^6, через который R^6 связан с остатком соединения, представлял собой атом C.

[148] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (IIa) (включая варианты формулы (Ia)), предпочтительно, чтобы R^6 был выбран из группы, состоящей из



и , где 〰 представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

[149] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (IIa) (включая варианты формулы (Ia)), предпочтительно, чтобы кольцевой атом S R^6 не был смежным с кольцевым атомом, через который R^6 связан с остатком соединения.

[150] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IIa), Hy, R^2, R^3, R^4, A, E, L и R^7 независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^6 представляет собой тиенил или тиазолил, предпочтительно тиенил, каждый из которых замещен, по меньшей мере, двумя R^7; в этом варианте осуществления, более предпочтительно, чтобы R^6 был замещен двумя R^7, которые отличаются друг от друга.

[151] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (IIa) (включая ингибиторы формулы (Ia)), предпочтительно, чтобы один R^7 (в частности, R^7, который представляет собой F, и/или R^7, который замещен одним или несколькими атомами F) был присоединен к кольцевому атому C в положении 2 или 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения. В тех случаях, когда R^6 замещен, по меньшей мере, двумя группами R^7, предпочтительно, чтобы

одна из групп R^7 (в частности, R^7, который представляет собой F, и/или R^7, который замещен одним или несколькими атомами F) была присоединена к одному из атомов кольца C в положениях 2 и 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, и одна из групп R^7 была присоединена к другому из атомов кольца C в положениях 2 и 5 относительно кольцевого атома, которым R^6 связан с остатком соединения.

[152] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IIa), Hy, R^2, R^3, R^4, A, E, L и R^6 независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из алкила, $-OR^{11}$ и $-N(R^{12})(R^{13})$, где каждая из алкильных групп и групп R^{11} и, по меньшей мере, одна из групп R^{12} и R^{13} была замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной группой, группой R^{11}, R^{12} или R^{13}, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомами F.

[153] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IIa), Hy, R^2, R^3, R^4, A, E, L и R^6 независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере один, из R^7 выбран из группы, состоящей из алкила, -O(алкила), -NH(алкила) и $-N(\text{алкила})_2$, где алкильная группа алкила, -O(алкила) и -NH(алкила)) и, по меньшей мере, одна из алкильных групп $-N(\text{алкила})_2$ замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомами F.

[154] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IIa), Hy, R^2, R^3, R^4, A, E, L и R^6 независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из $C_{1\text{-}3}$ алкила, $-O(C_{1\text{-}3}\text{ алкила})$, $-NH(C_{1\text{-}3}\text{ алкила})$ или $-N(C_{1\text{-}3}\text{ алкила})_2$, где алкильная группа $C_{1\text{-}3}$ алкила, $-NH(C_{1\text{-}3}\text{ алкила})$ и $-O(C_{1\text{-}3}\text{ алкила})$ и, по меньшей мере, одна из алкильных групп $-N(C_{1\text{-}3}\text{ алкила})_2$ замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с $C_{1\text{-}3}$ алкильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или до 6, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или от 1 до 2) атомами F.

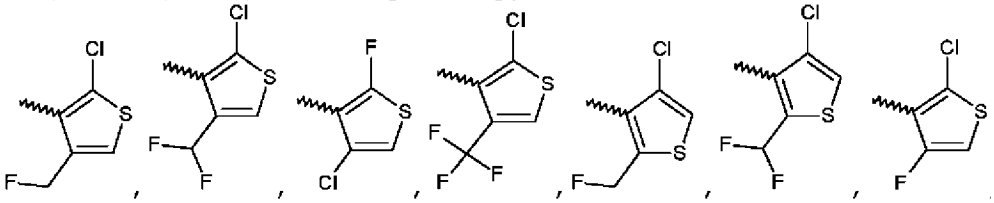
[155] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IIa), Hy, R^2, R^3, R^4, A, E, L и R^6 независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой $C_{1\text{-}3}$ алкил, где алкильная группа $C_{1\text{-}3}$ алкила

замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с C_{1-3} алкильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или до 6, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) атомами F.

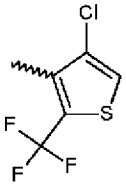
[156] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IIa), Hy, R^2, R^3, R^4, A, E, L и R^6 независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$ и $-CHF_2$.

[157] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IIa), Hy, R^2, R^3, R^4, A, E, L и R^6 независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^6 замещен, по меньшей мере, двумя R^7, где один R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, и один R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CH_2(hal)$, $-CH(hal)_2$ и $-C(hal)_3$, более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из Cl, Br, F, CH_3, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$. Например, в одном варианте осуществления, один R^7 выбран из группы, состоящей из CH_2F, $-CHF_2$ и $-CF_3$, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$ и $-CHF_2$, и один R^7 представляет собой Cl. В альтернативном варианте осуществления, один R^7 представляет собой F, и один R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CH_2(hal)$, $-CH(hal)_2$ и $-C(hal)_3$, более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из Cl, Br, F, CH_3, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$; более предпочтительно, один R^7 представляет собой F и один R^7 представляет собой Cl. В этих вариантах осуществления, предпочтительно, чтобы одна из этих двух групп R^7 была присоединена к одному из атомов кольца C в положениях 2 и 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, и другая из этих двух групп R^7 была присоединена к другому кольцевому атому C в положениях 2 и 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения.

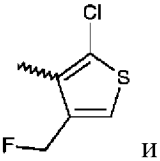
[158] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IIa), Hy, R^2, R^3, R^4, A, L и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в особенно в отношении формул (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^6 выбран из группы, состоящей из:



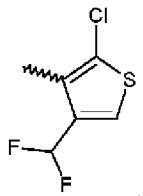
и

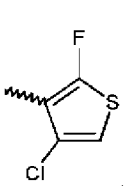
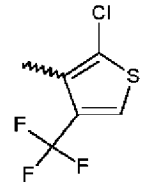


, более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из:



и

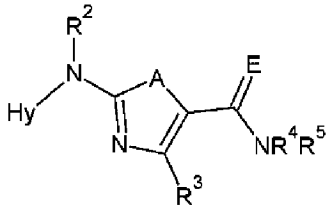


, или выбран из группы, состоящей из:  и  , где в каждом случае ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

[159] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (IIa) (включая ингибиторы формулы (Ia)), L может быть выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена, C_{2-6} алкинилена и $-(CH_2)_m-[Y-(CH_2)_n]_o-$, где m равно 1, 2 или 3, n равно 0, 1 или 2, o равно 1, 2 или 3, где, если n равно 0, тогда o равно 1; Y независимо выбран из O, S и NH, где каждая из C_{1-6} алкиленовой, C_{2-6} алкениленовой, C_{2-6} алкиниленовой, $-(CH_2)_m-$ и $-(CH_2)_n-$ групп необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}. Например, в любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (IIa) (включая ингибиторы формулы (Ia)), L может быть выбран из группы, состоящей из связи; C_1 алкилена, необязательно замещенного одним R^{30}; C_2 алкилена (в частности, 1,2-этилена или 1,1-этилена), необязательно замещенного одним R^{30}; C_3 алкилена (в частности, триметилена), необязательно замещенного одним R^{30}; C_4 алкилена (в частности, тетраметилена или 2,4-бутандиила), необязательно замещенного одним R^{30}; $-(CH_2)_mO-$; и $-(CH_2)_mNH-$, где m равно 1, 2 или 3. В частности, в любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (IIa) (включая варианты формулы (Ia)), L может быть выбран из группы, состоящей из связи; C_1 алкилена, необязательно замещенного одним R^{30}; C_2 алкилена (в частности, 1,2-этилена или 1,1-этилена), необязательно замещенного одним R^{30}; $-(CH_2)O-$; и $-(CH_2)NH-$; предпочтительно, где L выбран из группы, состоящей из связи, $-(CH_2)-$ и $-(CH_2)_2-$.

[160] Наиболее предпочтительно, в любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (IIa) (включая варианты формулы (Ia)), L представляет собой связь (т.е. R^5 представляет собой R^6).

[161] В одном варианте осуществления, ингибитор киназы имеет формулу (IIIa):

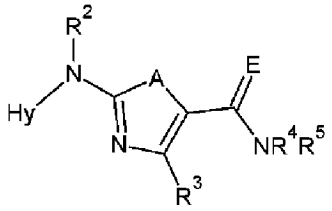


(IIIa)

где Hy, R^2, R^3, R^4 и R^5 независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia) и/или (IIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), E представляет собой O или S (предпочтительно O); и A выбран из группы, состоящей из S, O, NH, $N(C_{1-6}$ алкила) и $C(C_{1-6}$ алкила)$_2$. В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (IIIa) (включая ингибиторы формул (Ia) и (IIa)), E представляет собой O или S (предпочтительно O); и A может представлять собой S, O или $N(CH_3)_2$. В любом из

приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (IIIa) (включая ингибиторы формул (Ia) и (IIa)), предпочтительно, чтобы E представлял собой O или S (предпочтительно O); и A представлял собой S. В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (IIIa) (включая ингибиторы формул (Ia) и (IIa)), предпочтительно, чтобы E представлял собой O; и A представлял собой C.

[162] В одном варианте осуществления ингибитор киназы имеет формулу (IVa):



(IVa)

где Hy, R^2, R^4, R^5, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia), (IIa) и/или (IIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-6}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-6}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-6}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-6}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-6}$ алкила$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, где z равно 0, 1 или 2, и где каждая C_{1-6} алкильная, C_{2-6} алкенильная, C_{2-6} алкинильная, C_{3-6} циклоалкильная и фенильная группы необязательно замещены одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, C_{3-6} циклоалкильной или фенильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или выше до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или от 1 до 2), независимо выбранными R^{30}.

[163] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IVa), Hy, R^2, R^4, R^5, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ia), (IIa) и/ или (IIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, $-O(C_{1-4}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-4}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила), $-N(C_{1-4}$ алкила$)_2$, $-C(=O)(C_{1-4}$ алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-4}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-4}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-4}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-4}$ алкила$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-4}$ алкила$)_z$, где каждая из C_{1-4} алкильной, C_{3-6} циклоалкильной и фенильной группы необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, изопропила, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}NH(C_{1-3}$ алкила), $-(CH_2)_{1-3}N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-(CH_2)_{1-3}OH$ и $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкила); и где z равно 0, 1 или 2.

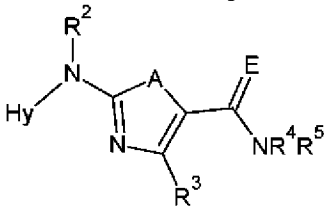
[164] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IVa), Hy, R^2, R^4, R^5, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении

формул (Ia), (IIa) и/ или (IIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, -O(C_{1-4} алкила), -OCF_3, -S(C_{1-4} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-4} алкила), -N(C_{1-4} алкила)$_2$, -C(=O)(C_{1-4} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-4} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-4} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-4} алкила)$_z$ и -N(C_{1-4} алкила)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, где фенильная группа необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, изопропила, -CN, -CF_3, -OCF_3, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3} алкила)$_z$, -$(CH_2)_{1-3}NH_2$, -$(CH_2)_{1-3}$NH(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$(CH_2)_{1-3}$OH и -$(CH_2)_{1-3}$O(C_{1-3} алкила); и где z равно 0, 1 или 2.

[165] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IVa), Hy, R^2, R^4, R^5, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ia), (IIa) и/ или (IIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^3 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, фенила и галогена.

[166] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (IVa), Hy, R^2, R^4, R^5, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ia), (IIa) и/ или (IIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^3 представляет собой H.

[167] В одном варианте осуществления ингибитор киназы имеет формулу (Va):

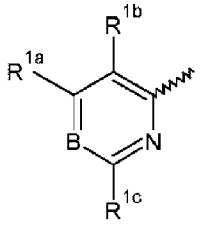


(Va)

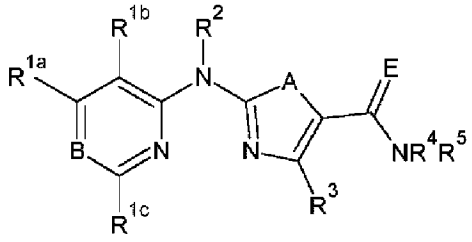
где R^2, R^3, R^4, R^5, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ia), (IIa), (IIIa) и/или (IVa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и Hy представляет собой 3-10-членный гетероарил или 3-10-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с 3-10-членной гетероарильной или 3-10-членной гетероциклильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2), независимо выбранными R^{1e}, где каждый R^{1e} независимо выбран из группы, состоящей из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d}; и каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо имеет значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)). Например, Hy может быть выбран из группы, состоящей из 5-6-членного моноциклического гетероарила, 5-6-членного моноциклического гетероциклила, 9-10-членного бициклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода,

связанных с 5-6-членной моноциклической гетероарильной, 5-6-членной моноциклической гетероциклильной, 9-10-членной моноциклической гетероциклильной, бициклической гетероарильной или 8-10-членной бициклической гетероциклильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) независимо выбранными R^{1e}, где каждый R^{1e} независимо выбран из группы, состоящей из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d}; и каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо имеет значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)). Предпочтительно, Ну представляет собой гетероарил или гетероциклил, который содержит, по меньшей мере, один кольцевой атом N и который необязательно замещен одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с гетероарильной или гетероциклильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2), независимо выбранными R^{1e}.

[168] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (Va), R^2, R^3, R^4, R^5, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ia), (IIa), (IIIa) и/или (IVa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)), и Ну представляет собой:



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой Ну связывается с остатком соединения, так что ингибитор киназы формулы (Va) имеет формулу (VIa):



(VIa)

где R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIIa) и/или (VIIIa)); и B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} имеет значения, указанные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIIa) и/или (VIIIa)).

[169] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (VIa), R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, R^5, A, B и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^{1a} выбран из группы, состоящей из алкила, -O(алкила), -S(алкила), -NH(алкила), $-N(алкила)_2$ и гетероциклила, где каждая из

алкильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими (например, 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной или гетероциклильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) независимо выбранными R^{30}. Предпочтительно, чтобы один или несколько независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, были независимо выбраны из заместителя 1 уровня, заместителя 2 уровня и заместителя 3 уровня, как указано в настоящем документе; более предпочтительно, один или несколько независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, $-OCH_3$, $-SCH_3$ циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-(CH_2)_{1-3}COOH$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

[170] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (VIa), R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, R^5, A, B и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^{1a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ и 3-11-членного гетероциклила, где 3-11-членная гетероциклильная группа необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из заместителя 1 уровня, заместителя 2 уровня и заместителя 3 уровня, как указано в настоящем документе; более предпочтительно, один или несколько независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-(CH_2)_{1-3}COOH$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

[171] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (VIa), R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, R^5, A, B и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в

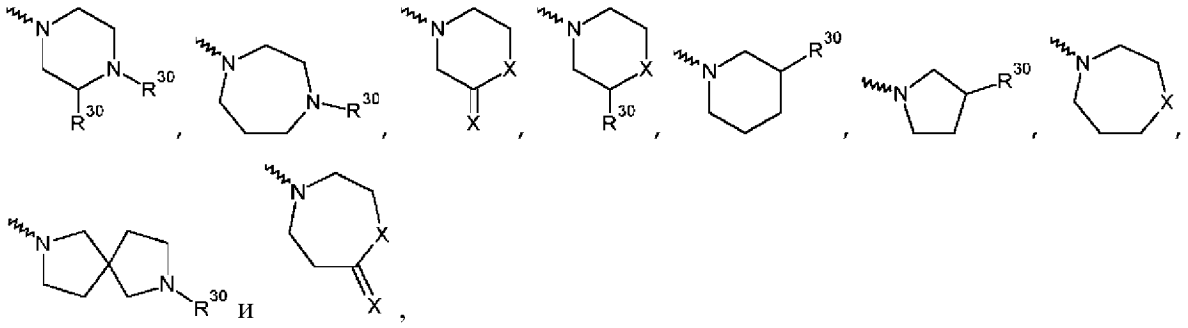
отношении формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^{1a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила), пиперазинила, пиперидинила, гексагидропиримидинила, гексагидропиридазинила, морфолинила, 1,2-оксазинанила, 1,3-оксазинанила, пирролидинила, имидазолидинила, пиразолидинила, диазепанила, оксазепанила, азаспирононанила, диазаспирононанила, азаспиродеканила, диазаспиродеканила, азаспироундеканил и диазаспироундеканила, где каждая из пиперазинильной, пиперидинильной, гексагидропиримидинильной, 1 оксазинанильной, 1,3-оксазинанильной, пирролидинильной, имидазолидинильной, пиразолидинильной, диазепанильной, оксазепанильной, азаспирононильной, диазаспирононильной, азаспиродецильной, диазаспиродецильной, азаспироундецильной и диазаспироундецильной группы необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из заместителя 1 - уровня, заместителя 2 уровня и заместителя 3 уровня, как указано в настоящем документе; более предпочтительно, один или несколько независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$COOH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

[172] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (VIa), R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, R^5, A, B и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^{1a} выбран из группы, состоящей из -NH(C_{1-3} алкила), пиперазинила, пиперидинила, морфолинила, пирролидинила, диазепанила, оксазепанила и диазаспиронила, где каждая из пиперазинильной, пиперидинильной, морфолинильной, пирролидинильной, диазепанильной, оксазепанильной и диазаспирононильной групп необязательно замещена одним или два независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, -OH, =O, -OCH_3, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(метокси)этокси, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила) и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

[173] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (VIa), R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, R^5, A, B и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в

отношении формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIIa) и/или (VIIIa)), и R^{1a} выбран из группы, состоящей из 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 3,4-диметилпиперазинила, 4-метил-1,4-диазепан-1-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2-метилморфолин-4-ила, 3-метилпиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин-1-ила, 3-(диметиламино)пиперидин-1-ила, 3-(метокси)пиперидин-1-ила, 3-(гидрокси)пиперидин-1-ила, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(гидрокси)пирролидин-1-ила, 3-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ила, 3-(ацетиламино)пирролидин-1-ила, 3-(метилсульфониламино)пирролидин-1-ила, 7-метил-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ила, 4-[2-(диметиламино)этил]-1,4-диазепан-1-ила, 4-(ацетил)-1,4-диазепан-1-ила, 5-оксо-1,4-диазепан-1-ила и 1,4 -оксазепан-4-ила.

[174] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)), R^{1a} может быть несимметричным. Например, R^{1a} может быть выбран из следующих групп:

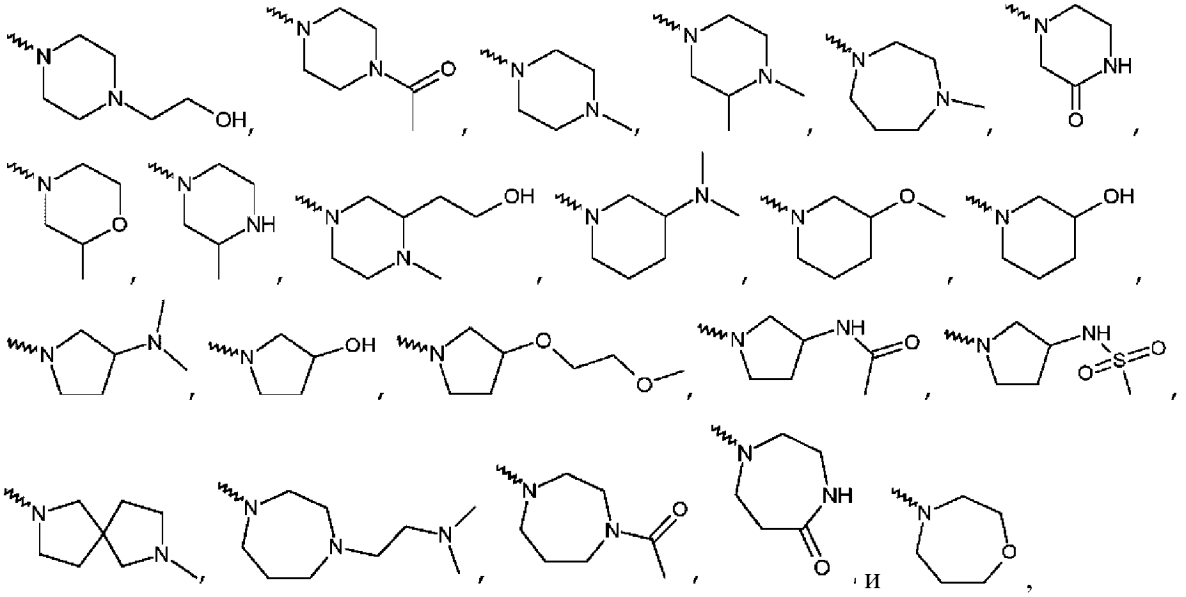


где R^{30} и X имеют значения, указанные в настоящем документе; и ~~~ представляет собой связь, посредством которой группа R^{1a} связана с остатком соединения. В одном варианте осуществления R^{1a} является несимметричным и выбран из группы, состоящей из 3,4-диметилпиперазинила, 4-метил-1,4-диазепан-1-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2-метилморфолина-4-ила, 3-метилпиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин-1-ила, 3-(диметиламино)пиперидин-1-ила, 3-(метокси)пиперидин-1-ила, 3-(гидрокси)пиперидин-1-ила, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(гидрокси)пирролидин-1-ила, 3-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ила, 3-(ацетиламино)пирролидин-1-ила, 3-(метилсульфониламино)пирролидин-1-ила, 7-метил-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ила, 4-[2-(диметиламино)этил]-1,4-диазепан-1-ила, 4-(ацетил)-1,4-диазепан-1-ила, 5-оксо-1,4-диазепан-1-ила и 1,4-оксазепан-4-ила.

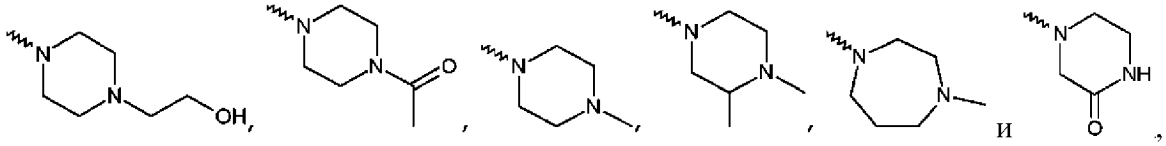
[175] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)), атом R^{1a}, через который R^{1a} связан с остатком соединения, может быть атомом, отличным от C; предпочтительно, атом R^{1a}, через который R^{1a} связан с остатком соединения, представляет собой атом N. В этом варианте осуществления, R^{1a} предпочтительно выбран из группы, состоящей из гетероциклила, гетероарила, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, -

$S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из гетероциклильных и гетероарильных групп связана с остатком соединения через атом, отличный от C, и необязательно замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с гетероциклильной или гетероарильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4 или от 1 до 3, или 1 или 2), независимо выбранными R^{30}. Например, R^{1a} может быть гетероциклилом, который содержит, по меньшей мере, один кольцевой атом N и который связан с остатком соединения через кольцевой атом N.

[176] В одном варианте осуществления ингибитора киназы формулы (VIa), R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, R^5, A, B и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)) или ниже, и R^{1a} выбран из группы, состоящей из:



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^{1a} связан с остатком соединения. Предпочтительно, R^{1a} выбран из группы, состоящей из:



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^{1a} связан с остатком соединения.

[177] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)), каждый из R^{1b} и R^{1c} может быть независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-

метиламино)этила, 2-(метокси)этила, $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, фенила, пиридинила, пиразолила, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из фенильной, пиридинильной, пиразолильной, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси групп необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из метила, этила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2. Предпочтительно, по меньшей мере, один из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, $-NH_{2-z}(CH_3)_z$ и фенила, где z равно 0, 1 или 2. В одном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой H; и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, предпочтительно, метил. В альтернативном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, предпочтительно, метил; и R^{1c} представляет собой H.

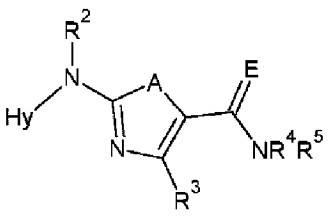
[178] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)), атом R^{1c}, через который R^{1c} связан с остатком соединения, может представлять собой атом C. В этом варианте осуществления предпочтительно, чтобы R^{1c} был независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-CF_3$, -CN, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила) и $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, где z равно 0, 1 или 2, и каждая из C_{1-6} алкильных, C_{2-6} алкенильных и C_{2-6} алкинильных групп необязательно замещена одним, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, метила, этила, $-OCH_3$, $-SCH_3$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$.

[179] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)), B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} может быть выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH(C_{1-3}$ алкила) и $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, где каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-OCH_3$, -SCH и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2. В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)), B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} может быть выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH(C_{1-3}$ алкила) и $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$.

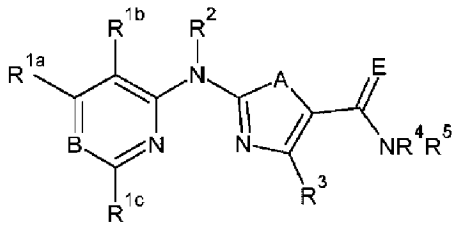
[180] В любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa) и/или (Va)) наиболее предпочтительно, чтобы B представлял собой H.

[181] В одном варианте осуществления, ингибитор киназы имеет общую формулу

(VIIa) или (VIIIa):



(VIIa)



(VIIIa)

где Hy, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, R^5, A, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и/или (VIa)) или ниже, и L представляет собой связь. В предпочтительных вариантах осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa):

(A) R^{1a} выбран из группы, состоящей из алкила, -O(алкила), -S(алкила), -NH(алкила), -N(алкила)$_2$ и гетероциклила, предпочтительно гетероциклила, который связан с остатком соединения через атом, отличный от C, где каждая из алкильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной или гетероциклильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4 или от 1 до 3, или 1 или 2), независимо выбранными R^{30}, где, предпочтительно, каждый R^{30} независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$COOH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и/или

(B) каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтил, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, фенила, пиридинила, пиразолила, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из фенильной, пиридинильной, пиразолильной, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси групп необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из метила, этила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтил, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2, предпочтительно, где один из R^{1b} и R^{1c} представляет собой H; и другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил,

более предпочтительно, другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил; и/или

(C) R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-6}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-6}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-6}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-6}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-6}$ алкила$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, где z равно 0, 1 или 2, и где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, C_{3-6} циклоалкильной и фенильной групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}, предпочтительно, где R^3 представляет собой H; и/или

(D) по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из алкила, $-OR^{11}$ и $-N(R^{12})(R^{13})$, где каждая из алкильных и R^{11} групп и, по меньшей мере, одна из групп R^{12} и R^{13} замещена одним или несколькими атомами F; и/или

(E) A выбран из группы, состоящей из S, O, NH, $N(C_{1-6}$ алкила) и $C(C_{1-6}$ алкила$)_2$, предпочтительно, где A представляет собой S; и/или

(F) B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-S(C_{1-3}$ алкила), -NH (C_{1-3} алкила) и $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, где каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-OCH_3$, -SCH и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2, предпочтительно, где B представляет собой N; и/или

(G) E представляет собой O или S, предпочтительно, O.

[182] В предпочтительном варианте осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa), R^{1a} является таким, как указано выше для (A); R^{1b} и R^{1c} имеют значения, указанные выше в (B); R^3 является таким, как указано выше в (C); R^7 имеет значение, определенное выше в (D), где R^6 имеет значение, указанное выше (в частности, в отношении формулы (IIa)); A является таким, как указано выше в (E); B является таким, как указано выше в (F); и E является таким, как указано выше в (G).

[183] В других предпочтительных вариантах осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa):

(A') R^{1a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ и 3-11-членного гетероциклила, предпочтительно, гетероциклила, который связан с остатком соединения через атом, отличный от C, где 3-11-членная гетероциклильная группа необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), -

$(CH_2)_{1-3}COOH$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и/или

(B') по меньшей мере, один из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, $-NH_{2-z}(CH_3)_z$ и фенила, где z равно 0, 1 или 2, и другой из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, указанные выше в разделе (B), предпочтительно, где один из R^{1b} и R^{1c} представляет собой H; и другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, более предпочтительно, другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил; и/или

(C') R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, $-O(C_{1-4}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-4}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила), $-N(C_{1-4}$ алкила$)_2$, $-C(=O)(C_{1-4}$ алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-4}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-4}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-4}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-4}$ алкила$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-4}$ алкила$)_z$, где фенильная группа необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, изопропила, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-(CH_2)_{1-3}NH(C_{1-3}$ алкила), $-(CH_2)_{1-3}N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-(CH_2)_{1-3}OH$ и $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкила); и где z равно 0, 1 или 2, предпочтительно, где R^3 представляет собой H; и/или

(D') по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-NH(C_{1-3}$ алкила) или $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, где алкильная группа из C_{1-3} алкила, $-NH(C_{1-3}$ алкила) и $-O(C_{1-3}$ алкила) и, по меньшей мере, одна алкильная группа $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ замещена одним или несколькими атомами F;

(E') A представляет собой S, O или $N(CH_3)_2$, предпочтительно где A представляет собой S; и/или

(F') B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH(C_{1-3}$ алкила) и $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, предпочтительно, где B представляет собой N; и/или

(G') E представляет собой O или S, предпочтительно, O.

[184] В предпочтительном варианте осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa), R^{1a} является таким, как указано выше для (A'); R^{1b} и R^{1c} имеют значения, указанные выше для (B'); R^3 является таким, как указано выше для (C'); R^7 имеет значение, определенное выше для (D'), где R^6 имеет значение, указанное выше (в частности, в отношении формулы (IIa)); A является таким, как указано выше в (E'); B является таким, как указано выше в (F'); и E является таким, как указано выше в (G').

[185] В других предпочтительных вариантах осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa):

(A") R^{1a} представляет собой гетероциклил, который связан с остатком соединения через атом, отличный от C, где 3-11-членная гетероциклильная группа необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкил$)C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкил$)S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-(CH_2)_{1-3}COOH$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и/или

(B") один из R^{1b} и R^{1c} представляет собой H; и другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, более предпочтительно, другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил; и/или

(C") R^3 представляет собой H; и/или

(D") по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-NH(C_{1-3}$ алкила) или $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, где алкильная группа из C_{1-3} алкила, $-NH(C_{1-3}$ алкила) и $-O(C_{1-3}$ алкила) и, по меньшей мере, одна из алкильных групп $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ замещена одним или несколькими атомами F;

(E") A представляет собой S; и/или

(F") B представляет собой N; и/или

(G") E представляет собой O.

[186] В предпочтительном варианте осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa), R^{1a} имеет значение, указанное выше для (A"); R^{1b} и R^{1c} имеют значения, указанные выше для (B"); R^3 является таким, как указано выше для (C"); R^7 имеет значение, определенное выше для (D"), где R^6 имеет значение, указанное выше (в частности, в отношении формулы (IIa)); A является таким, как указано выше в (E"); B является таким, как указано выше в (F"); и E является таким, как указано выше в (G").

[187] В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa) (в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, A, B и E имеют значения, указанные выше для (A), (B), (C), (E), (F) и/или (G), или для (A'), (B'), (C'), (E'), (F') и /или (G'), или для (A"), (B"), (C"), (E"), (F") и/или (G")), один R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$ и $-CHF_2$.

[188] В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления ингибитора

киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa) (в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, A, B и E имеют значения, указанные выше для (A), (B), (C), (E), (F) и/или (G), или для (A'), (B'), (C'), (E'), (F') и /или (G'), или для (A''), (B''), (C''), (E''), (F'') и/или (G'')), один R^7 (предпочтительно R^7, который представляет собой F, и/или R^7, который замещен одним или несколькими атомами F) присоединен к кольцевому атому C в положении 2 или 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения.

[189] В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa) (в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, A, B и E имеют значения, указанные выше для (A), (B), (C), (E), (F) и/или (G), или для (A'), (B'), (C'), (E'), (F') и /или (G'), или для (A''), (B''), (C''), (E''), (F'') и/или (G'')), R^6 замещен по меньшей мере двумя R^7. Например, R^6 может быть замещен двумя R^7, которые отличаются друг от друга.

[190] В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa) (в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, A, B и E имеют значения, указанные выше для (A), (B), (C), (E), (F) и/или (G), или для (A'), (B'), (C'), (E'), (F') и /или (G'), или для (A''), (B''), (C''), (E''), (F'') и/или (G'')), R^6 замещен по меньшей мере двумя R^7, где один R^7 (предпочтительно R^7, который представляет собой F, и/или R^7, который замещен одним или несколькими атомами F) присоединен к одному из атомов C в кольце в положениях 2 и 5 относительно кольцевого атома, с помощью которого R^6 связан с остатком соединения, и один R^7 присоединен к другому из кольцевых атомов C в положениях 2 и 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения.

[191] В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa) (в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, A, B и E имеют значения, указанные выше для (A), (B), (C), (E), (F) и/или (G), или для (A'), (B'), (C'), (E'), (F') и /или (G'), или для (A''), (B''), (C''), (E''), (F'') и/или (G'')), R^6 замещен, по меньшей мере, двумя R^7, где один R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, и один R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CH_2(hal)$, $-CH(hal)_2$ и $-C(hal)_3$, более предпочтительно, выбранные из группы, состоящей из Cl, Br, F, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$. В одном варианте осуществления, один R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, предпочтительно выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$ и $-CHF_2$, и один R^7 представляет собой Cl. В альтернативном варианте осуществления, один R^7 представляет собой F, и один R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, CH_3, $-CH_2(hal)$, $-CH(hal)_2$ и $-C(hal)_3$, более предпочтительно выбран из группы, состоящей из Cl, Br, F, CH_3, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$. В этом альтернативном варианте осуществления, предпочтительно, чтобы один R^7 представлял собой F, и один R^7 представлял собой Cl.

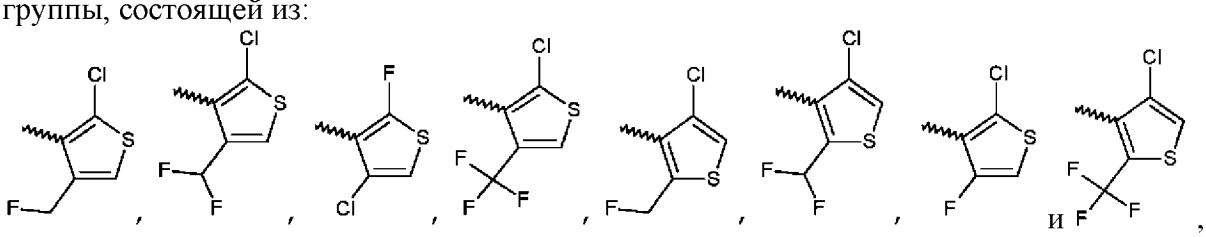
[192] В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa) (в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, A, B и E имеют значения, указанные выше для (A), (B), (C), (E), (F) и/или (G), или для (A'),

(B'), (C'), (E'), (F') и /или (G'), или для (A''), (B''), (C''), (E''), (F'') и/или (G'')), R^6 выбран из группы, состоящей из тиенила, тиазолила и тиадиазолила, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из тиенила и тиазолила, более предпочтительно, R^6 представляет собой тиенил, где каждый из тиенила, тиазолила и тиадиазолила замещен одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с тиенильной, тиазолильной или тиадиазолильной группой, например, 1, 2 или 3, например, 1 или 2), независимо выбранными R^7.

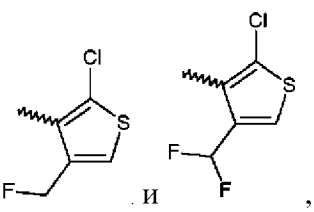
[193] В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa) (в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, A, B и E имеют значения, указанные выше для (A), (B), (C), (E), (F) и/или (G), или для (A'), (B'), (C'), (E'), (F') и /или (G'), или для (A''), (B''), (C''), (E''), (F'') и/или (G'')), кольцевой атом R^6, через который R^6 связан с остатком соединения, представляет собой атом C.

[194] В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa) (в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, A, B и E имеют значения, указанные выше для (A), (B), (C), (E), (F) и/или (G), или для (A'), (B'), (C'), (E'), (F') и /или (G'), или для (A''), (B''), (C''), (E''), (F'') и/или (G'')), кольцевой атом S R^6 не является смежным с кольцевым атомом, через который R^6 связан с остатком соединения.

[195] В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления ингибитора киназы, имеющего общую формулу (VIIa) или (VIIIa) (в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, A, B и E имеют значения, указанные выше для (A), (B), (C), (E), (F) и/или (G), или для (A'), (B'), (C'), (E'), (F') и /или (G'), или для (A''), (B''), (C''), (E''), (F'') и/или (G'')), R^6 выбран из группы, состоящей из:



предпочтительно, выбранные из группы, состоящей из:



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

[196] В любом из вышеуказанных вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIIa) или (VIIIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и/или (VIa)), R^{1a} может быть выбран из группы, состоящей из -NH(C_{1-3} алкила), пиперазинила, пиперидинила, морфолинила, пирролидинила, диазепанила, оксазепанила и диазаспиронила, где каждая из пиперазинильной, пиперидинильной, морфолинильной,

пирролидинильной, диазепанильной, оксазепанильной и диазаспиронильной группы необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, -OH, =O, $-OCH_3$, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(метокси)этокси, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила) и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2. Например, R^{1a} может быть выбран из группы, состоящей из 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 3,4-диметилпиперазинила, 4-метил-1,4-диазепан-1-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2-метилморфолин-4-ила, 3-метилпиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин-1-ила, 3-(диметиламино)пиперидин-1-ила, 3-(метокси)пиперидин-1-ила, 3-(гидрокси)пиперидин-1-ила, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(гидрокси)пирролидин-1-ила, 3-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ила, 3-(ацетиламино)пирролидин-1-ила, 3-(метилсульфониламино)пирролидин-1-ила, 7-метил-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ила, 4-[2-(диметиламино)этил]-1,4-диазепан-1-ила, 4-(ацетил)-1,4-диазепан-1-ила, 5-оксо-1,4-диазепан-1-ила и 1,4-оксазепан-4-ила.

[197] В любом из вышеуказанных вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIIa) или (VIIIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и/или (VIa), в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, R^7, A, B и E являются такими, как указано выше для (A), (B), (C), (D), (E), (F) и/или (G), или для (A'), (B'), (C'), (D'), (E'), (F') и/или (G'), или для (A''), (B''), (C''), (D''), (E''), (F'') и/или (G'')), R^{1a} может быть несимметричным.

[198] В любом из вышеуказанных вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIIa) или (VIIIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и/или (VIa), в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, R^7, A, B и E являются такими, как указано выше для (A), (B), (C), (D), (E), (F) и/или (G), или для (A'), (B'), (C'), (D'), (E'), (F') и/или (G'), или для (A''), (B''), (C''), (D''), (E''), (F'') и/или (G'')), атом R^{1a}, через который R^{1a} связан с остатком соединения, может быть атомом, отличным от C; предпочтительно, атом R^{1a}, через который R^{1a} связан с остатком соединения, представляет собой атом N.

[199] В любом из вышеуказанных вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIIa) или (VIIIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и/или (VIa), в частности, когда R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, R^7, A, B и E являются такими, как указано выше для (A), (B), (C), (D), (E), (F) и/или (G), или для (A'), (B'), (C'), (D'), (E'), (F') и/или (G'), или для (A''), (B''), (C''), (D''), (E''), (F'') и/или (G'')), атом R^{1c}, через который R^{1c} связан с остатком соединения, может быть атомом C.

[200] В любом из вышеуказанных вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIIa) или (VIIIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и/или (VIa)), предпочтительно, чтобы R^{1b} представлял собой H; и R^{1c} представлял собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, предпочтительно, метил.

[201] В любом из вышеуказанных вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIIa) или (VIIIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и/или (VIa)), предпочтительно, чтобы A представлял собой S; B представлял собой H;

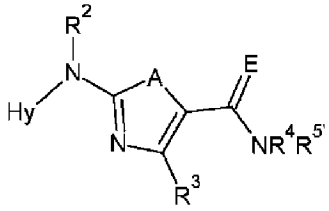
и/или E представлял собой O.

[202] Более предпочтительно, в любом из приведенных выше вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIIa) или (VIIIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и/или (VIa)), A представляет собой S; B представляет собой N; и E представляет собой O.

[203] В любом из вышеуказанных вариантов осуществления ингибитора киназы формулы (VIIa) или (VIIIa) (включая ингибиторы формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va) и/или (VIa)), R^3 предпочтительно выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, фенила и галогена; более предпочтительно, R^3 представляет собой H.

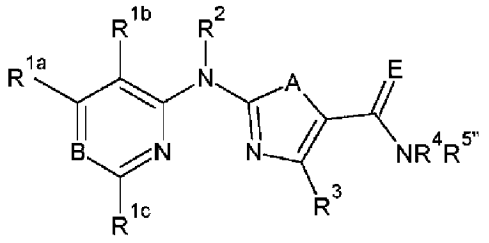
[204] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению выбрано из соединений, показанных на фигуре 1E.

[205] В контексте пятого аспекта, в настоящей заявке предложено соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения при лечении пролиферативного нарушения у субъекта, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции субъекту, где соединение выбрано из (a) соединения первого аспекта; (b) соединения следующей формулы (Ib); и (c) соединения следующей формулы (Ic), или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение и, необязательно, фармацевтически приемлемый эксципиент:



(Ib)

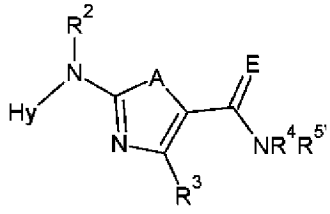
и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации, где Hy, R^2, R^3, R^4, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ia), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже; $R^{5'}$ представляет собой -L-$R^{6'}$; L представляет собой связь; $R^{6'}$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными $R^{7'}$; $R^{7'}$ независимо выбран из группы, состоящей из R^7, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, -NO_2, -OR^{11}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})(OR^{11})$, -$S(O)_{0-2}R^{11}$, -$S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$OS(O)_{1-2}R^{11}$, -$OS(O)_{1-2}OR^{11}$, -$S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$P(O)(OR^{11})_2$, -$OP(O)(OR^{11})_2$, -$C(=X)R^{11}$, -$C(=X)XR^{11}$, -$XC(=X)R^{11}$ и -$XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероциклильной и гетероарильной группы необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}; и R^{11}, R^{12}, R^{13}, X и R^{30} независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia));



(Ic)

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации, где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ia), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже; $R^{5"}$ представляет собой -L-$R^{6"}$; L имеет значение, определенное выше (в частности, в отношении формулы (Ia) и/или (IIa)); $R^{6"}$ представляет собой гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными $R^{7'}$; $R^{7'}$ независимо выбран из группы, состоящей из R^7, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, -NO_2, -OR^{11}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})(OR^{11})$, -$S(O)_{0-2}R^{11}$, -$S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$OS(O)_{1-2}R^{11}$, -$OS(O)_{1-2}OR^{11}$, -$S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$P(O)(OR^{11})_2$, -$OP(O)(OR^{11})_2$, -$C(=X)R^{11}$, -$C(=X)XR^{11}$, -$XC(=X)R^{11}$ и -$XC(=X)XR^{11}$, и/или любые два $R^{7'}$, которые связаны с одним и тем же атомом $R^{6"}$, представляющим собой гетероциклильную группу, могут соединяться вместе с образованием =O, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, и гетероарильные группы необязательно замещены одним или несколькими независимо выбранными R^{30}; и R^{11}, R^{12}, R^{13}, X и R^{30} независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ia)).

[206] В одном варианте осуществления, соединение формулы (Ib) для применения в соответствии с пятым аспектом имеет общую формулу (IIb)



(IIb)

где Hy, R^2, R^3, R^4, A и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формул (Ib), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IIIb)), и $R^{6'}$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода атомы, связанные с 5- или 6-членной гетероарильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, такие как от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2), независимо выбранными $R^{7'}$ (в частности, как определено в настоящем документе, например, в отношении формулы (Vc) ниже).

[207] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом, Hy, R^2, R^3, R^4, A и E независимо имеют значения,

определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ib), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IIIb)), и $R^{6'}$ представляет собой 5- или 6-членную гетероарильную группу, как определено для $R^{6''}$ ниже (в частности, в отношении формулы (Vc)).

[208] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом, Hy, R^2, R^3, R^4, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ib), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IIIb)), и $R^{6'}$ представляет собой 5- или 6-гетероарил (в частности, 5-6-членный моноциклический гетероарил), содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, где 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с 5- или 6-членной гетероарильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, например, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) независимо выбранными $R^{7'}$ (в частности, как определено в настоящем документе, например, в отношении формулы (Vc) ниже). Например, $R^{6'}$ может представлять собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранный из группы, состоящей из N и O (т. е. гетероарил не содержит S в качестве гетероатома в кольце; и в некоторых вариантах осуществления, не содержит содержат O в качестве кольцевого гетероатома, т.е. $R^{6'}$ может представлять собой N-гетероарил), где 5- или 6-членная гетероарильная группа необязательно замещена одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$ (в частности, как определено в настоящем документе, например, относительно формулы (Vc) ниже).

[209] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом, Hy, R^2, R^3, R^4, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ib), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IIIb)), и $R^{6'}$ выбран из группы, состоящей из пиридинила, тиенила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, фуранила, пирролила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила и оксадиазолила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$ (в частности, как определено в настоящем документе, например, относительно формулы (Vc) ниже), предпочтительно, $R^{6'}$ выбран из группы, состоящей из пиридинила, тиенила, пиразолила, изоксазолила и пирролила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$ (в частности, как определено в настоящем документе, например, в отношении формулы (Vc) ниже).

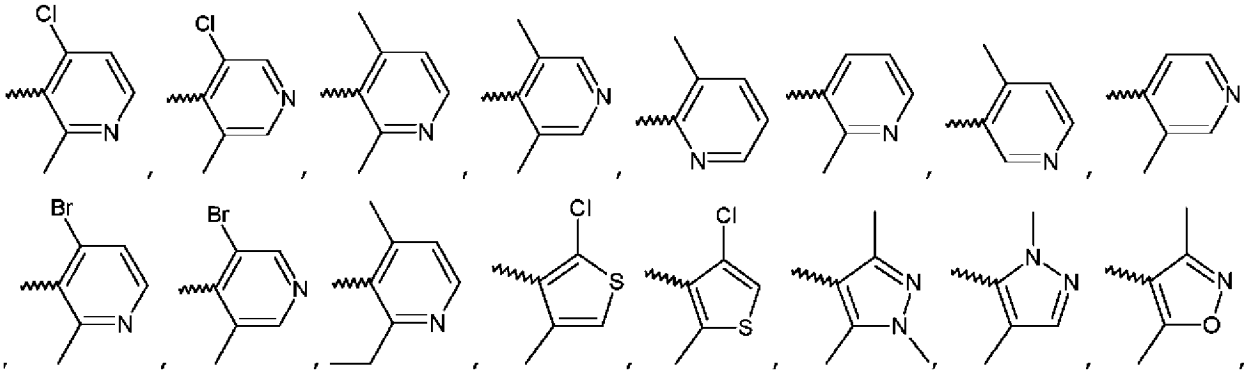
[210] В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом (включая соединения формулы (Ib)), $R^{7'}$ может быть независимо выбран из группы, состоящей из R^7, $C_{1\text{-}6}$ алкила, $C_{2\text{-}6}$ алкенила, $C_{2\text{-}6}$ алкинила, галогена, -CN, -O($C_{1\text{-}6}$ алкила), -NH($C_{1\text{-}6}$ алкила), -N($C_{1\text{-}6}$ алкила)$_2$, -NHS(O)$_{1\text{-}2}$($C_{1\text{-}6}$ алкила), -NHS(O)$_{1\text{-}2}$O($C_{1\text{-}6}$ алкила), -C(=O)($C_{1\text{-}6}$ алкила) и -

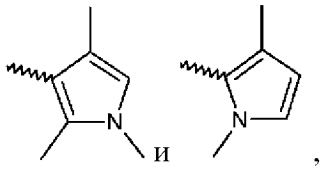
OC(=O)(C_{1-6} алкила), где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной и C_{2-6} алкинильной группы необязательно замещена одной или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной или C_{2-6} алкинильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2), независимо выбранными R^{30} (где каждый R^{30} предпочтительно выбран из заместителя 1 уровня, заместителя 2 уровня и заместителя 3 уровня, как указано в настоящем документе). Например, $R^{7'}$ может быть независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -CN, -O(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) и -N(C_{1-3} алкила)$_2$, где каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с C_{1-3} алкильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или до 6, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2), независимо выбранными R^{30} (где каждый R^{30} предпочтительно выбран из заместителя 1 уровня, заместителя 2 уровня и заместителя 3 уровня, как указано в настоящем документе). В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом (включая соединения формулы (Ib)), $R^{7'}$ может быть независимо выбран из группы, состоящей из Cl, Br, метила и этила, например, из группы, состоящей из Cl, Br и метила. В другом из указанных выше вариантов осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом (включая соединения формулы (Ib)), $R^{7'}$ может независимо представлять собой R^7, такой как любой R^7, который может быть определен для формулы (Ia).

[211] В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом (включая соединения формулы (Ib)), где $R^{6'}$ является замещенным, предпочтительно, чтобы одна группа $R^{7'}$ была связана с кольцевым атомом $R^{6'}$ в положении 2 относительно кольцевого атома, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения (т.е. предпочтительно, чтобы $R^{6'}$ имел орто-группу $R^{7'}$). В любом из вышеуказанных вариантов осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом (включая соединения формулы (Ib)), где $R^{6'}$ замещен двумя или более (такими как два, три или четыре) группы $R^{7'}$, предпочтительно, чтобы одна из двух или нескольких групп $R^{7'}$ была связана с кольцевым атомом $R^{6'}$ в положении 2 относительно кольцевого атома, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения (т.е. $R^{6'}$ несет орто-группу $R^{7'}$), и оставшаяся(иеся) группа(ы) $R^{7'}$ присоединена(ы) к кольцевому(ым) атому(ам) $R^{6'}$ в положениях, отличных от положения 2. Например, в любом из вышеуказанных вариантов осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом (включая соединения формулы (Ib)), где $R^{6'}$ представляет собой k-членное кольцо, замещенное двумя или несколькими группами $R^{7'}$, предпочтительно, чтобы одна из двух или нескольких групп $R^{7'}$ была связана с кольцевым атомом $R^{6'}$ в положении 2 относительно кольцевого атома, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения (т.е. относительно положения ил) и что оставшаяся(иеся) группа(ы) $R^{7'}$ связана(ы) с кольцевыми атомами $R^{6'}$ в положениях, отличных от положения

2, например, в положениях 3, 4, 5, … k. Например, если $R^{6'}$ представляет собой 5-членное кольцо, предпочтительно, чтобы одна из двух или нескольких групп $R^{7'}$ была связана с кольцевым атомом $R^{6'}$ в положении 2 (относительно положения ил), и чтобы оставшаяся(иеся) группа(ы) $R^{7'}$ была(были) связана(ы) с кольцевыми атомами $R^{6'}$ в положениях 3, 4 или 5 (относительно положения ил). Кроме того, в любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом (включая соединения формулы (Ib)), где $R^{6'}$ замещен двумя или несколькими (такими как два, три, или четыре) группы $R^{7'}$, предпочтительно, чтобы каждый из двух кольцевых атомов, непосредственно примыкающих к кольцевому атому, через который $R^{6'}$ присоединен к остальной части соединения, имел одну группу $R^{7'}$ (например, $R^{6'}$ является k-членным кольцом, несущим одну группу $R^{7'}$ в каждом из положений 2 и k относительно кольцевого атома, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения, например, $R^{6'}$ замещен в обоих своих орто положениях). Кроме того, в любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом (включая соединения формулы (Ib)), где $R^{6'}$ замещен тремя или несколькими (например, тремя или четырьмя) $R^{7'}$, предпочтительно, чтобы каждый из двух кольцевых атомов, непосредственно примыкающих к кольцевому атому, через который $R^{6'}$ присоединен к остальной части соединения, имел одну группу $R^{7'}$ (например, $R^{6'}$ представляет собой k-членное кольцо несет одну группу $R^{7'}$ в каждом из положений 2 и k относительно кольцевого атома, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения, например, $R^{6'}$ замещен в обоих своих орто положениях), и что третья группа $R^{7'}$ связана с кольцевым атомом $R^{6'}$, который непосредственно примыкает к одному из орто-атомов кольца, но не является кольцевым атомом, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения (например, $R^{6'}$, являющийся k-членным кольцом, несет третью группу $R^{7'}$ в одном из положений 3 и k-1 относительно кольцевого атома, через который $R^{6'}$ связан с остатком соединения).

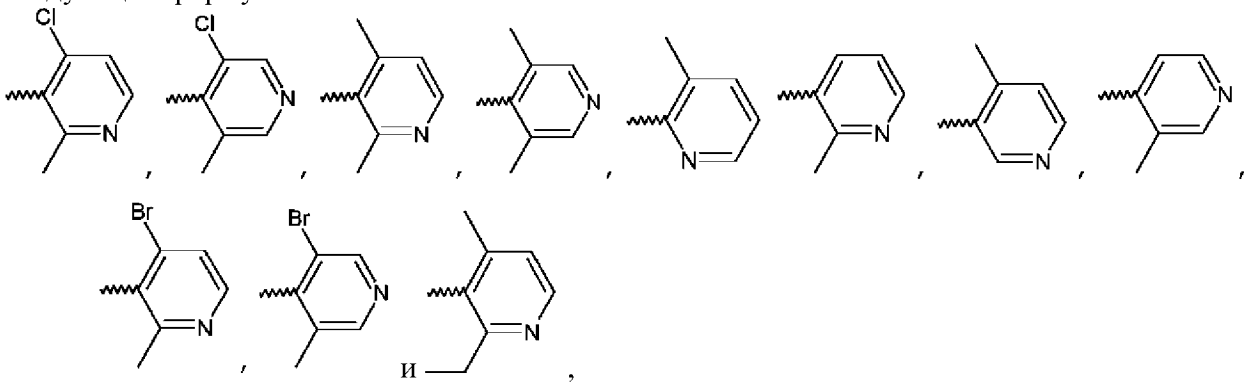
[212] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом, Hy, R^2, R^3, R^4, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ib), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IIIb)), и $R^{6'}$ выбран из следующих формул:





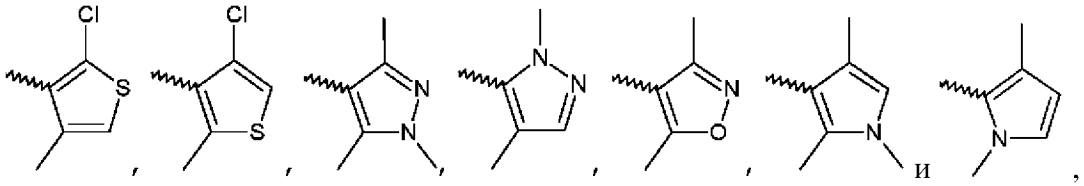
где ~~~ представляет собой связь, посредством которой $R^{6'}$ связан с остатком соединения.

[213] В одном варианте осуществления, соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом Hy, R^2, R^3, R^4, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ib), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IIIb)), и $R^{6'}$ выбран из следующих формул:



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой $R^{6'}$ связан с остатком соединения.

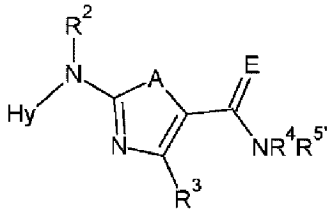
[214] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом, Hy, R^2, R^3, R^4, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ib), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IIIb)), и $R^{6'}$ выбран из следующих формул:



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой $R^{6'}$ связан с остатком соединения.

[215] В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (IIb) для применения в соответствии с пятым аспектом (включая соединения формулы (Ib)), где $R^{6'}$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий атом N в качестве кольца гетероатом, $R^{6'}$ может быть присоединен к остальной части соединения через кольцевой атом N 5- или 6-членной гетероарильной группы.

[216] В одном варианте осуществления, соединение формулы (Ib) для применения в соответствии с пятым аспектом имеет общую формулу (IIIb)



(IIIb)

где R^2, R^3, R^4, $R^{5'}$, A и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формул (Ib), (IIb), (IIIa), (IVa), (VIIa) и/ или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (IVc), (VIc) и/или (VIIc)), и Hy представляет собой гетероарил или гетероциклил, который необязательно замещен одним или несколькими (например, от 1 до максимального количества атомов водорода, связанных с гетероарильной или гетероциклильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4 или с 1 по 3 или 1 или 2) независимо выбранными R^{1e}; каждый R^{1e} независимо выбран из группы, состоящей из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d}; и каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо имеет значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ia), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении до формулы (IIc), (IIIc), (VIIc) и/или (VIIIc)).

[217] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIIb), R^2, R^3, R^4, $R^{5'}$, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ib), (IIb), (IIIa), (IVa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IVc), (VIc) и/или (VIIc)), и Hy является таким, как определено выше (в частности, относительно формулы (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)).

[218] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIIb), R^2, R^3, R^4, $R^{5'}$, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ib), (IIb), (IIIa), (IVa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (IVc), (VIc) и/или (VIIc)), и Hy представляет собой 3-10-гетероарил или 3-10-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью независимо выбранными R^{1e}, как определено в настоящем документе (в частности, в отношении формулы (Ib), (IIIb), (Ia) и/или (Va)).

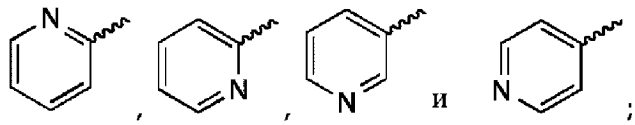
[219] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIIb), R^2, R^3, R^4, $R^{5'}$, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ib), (IIb), (IIIa), (IVa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IVc), (VIc) и/или (VIIc)), и Hy представляет собой моно- или бициклический гетероарил или моно- или бициклический гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью независимо выбранными R^{1e} (в частности, в отношении формул (Ib), (IIIb), (Ia), и/или (Va)).

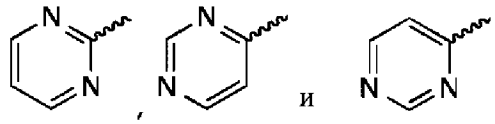
[220] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIIb), R^2, R^3, R^4, $R^{5'}$, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ib), (IIb), (IIIa), (IVa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IVc), (VIc) и/или (VIIc)), и Hy выбран из группы, состоящей из 5-6-членного моноциклического гетероарила, 5-6-членного моноциклического гетероциклила, 9-10-

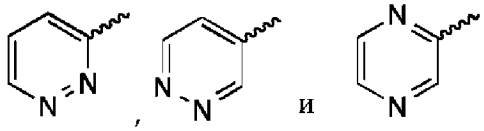
членного бициклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью независимо выбранными R^{1e} (в частности, в отношении формул (Ib), (IIIb), (Ia) и/или (Va)).

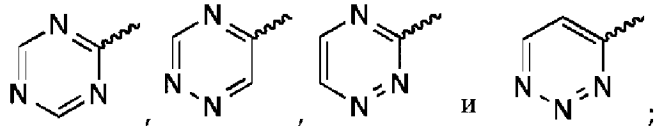
[221] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIIb), R^2, R^3, R^4, $R^{5'}$, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ib), (IIb), (IIIa), (IVa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IVc), (VIc) и/или (VIIc)), и Hy выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила, пиридазинила, триазинила (например, 1,2,3-триазинила, 1,2,4-триазинила, 1,3,5-триазинила), пиразолила, оксадиазолила, тиазолила, триазолила, тиадиазолила, циклопентапиримидинила, дигидроциклопентапиримидинила, пирролопиримидинила, индолизинила, дигидроиндолизинила, тетрагидроиндолизинила, хиназолинила, дигидрохиназолинила, тетрагидрохиназолинила, пиридопиримидинила, пиранопиримидинила, дигидропиранопиримидинила, тетрагидропиранопиримидинила, пиперидинила, тетрагидропиранила и 1,1-диоксидотетрагидротиопиранила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью независимо выбранными R^{1e} (в частности, в отношении до формулы (Ib), (IIIb), (Ia) и/или (Va)).

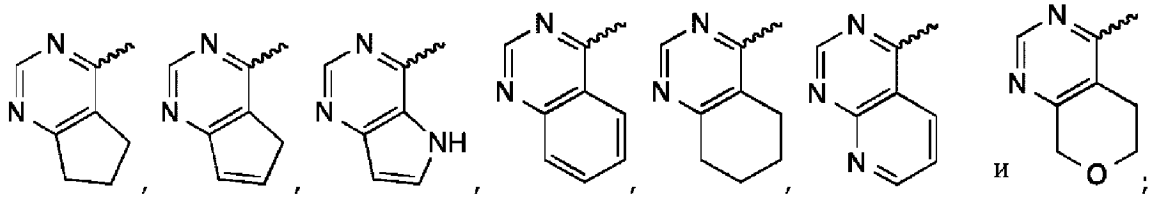
[222] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIIb), R^2, R^3, R^4, $R^{5'}$, A и E независимо имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формул (Ib), (IIb), (IIIa), (IVa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (IVc), (VIc) и/или (VIIc)), и Hy выбран из группы, состоящей из:

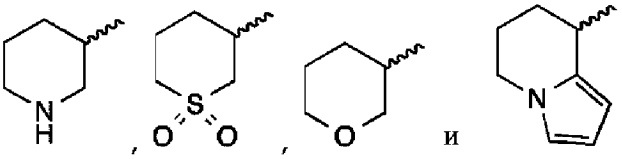
a)  ;

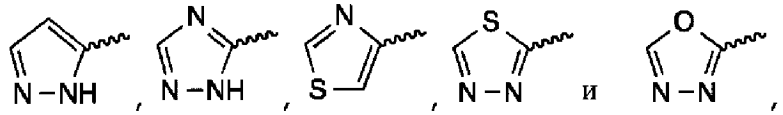
b)  ;

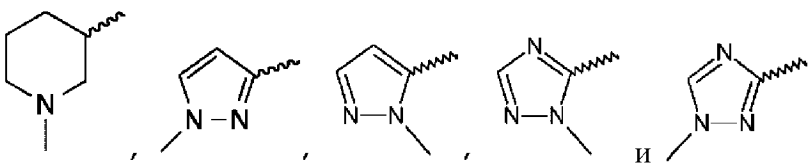
c)  ;

d)  ;

e)  ;

f)  ; и/или

g)  ,

где каждая из групп, указанных выше в пунктах a), b), c), d), e), f) и g), необязательно замещена одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью независимо выбранными R^{1e} (в частности, в отношении формулы (Ib), (IIIb), (Ia) и/или (Va)), и где ⁓ представляет собой связь, с помощью которой Hy присоединен к атому азота фрагмента NR^2 в формуле (IIIb). В случае, если Hy содержит группу NH в качестве члена кольца, предпочтительно, чтобы атом водорода был замещен алкилом, таким как C_{1-6} или C_{1-3} алкил, более предпочтительно, метилом (что дает алкилзамещенный атом N кольца), и Hy необязательно дополнительно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью независимо выбранными R^{1e}. Примеры таких N-алкилзамещенных групп Hy включают  , где ⁓ представляет собой связь, с помощью которой Hy присоединен к атому азота фрагмента NR^2 в формуле (Ib).

[223] В любом из приведенных выше вариантов соединения формулы (IIIb), Hy может быть замещен одним R^{1b}, одним R^{1c} и одним из 1 и 4, например, 1, 2 или 3, R^{1a} или

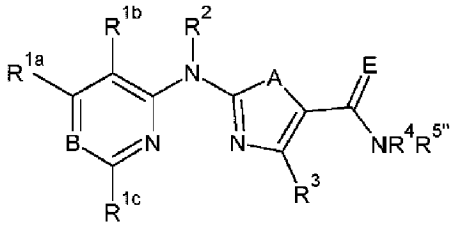
R^{1d}; например, Ну может быть замещен одним (или двумя) R^{1a} и (как определено выше, в частности, в отношении формулы (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa), или ниже, в частности, в отношении формулы (IIc) и/или (VIIIc)), и одним (или двумя) из R^{1b} или R^{1c} (как определено выше, в частности, в отношении формулы (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa), или ниже, в частности, в отношении формулы (IIIc) и/или (VIIIc)), и все другие R^{1e} представляют собой H.

[224] В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Ib), (IIb) и (IIIb), предпочтительно, чтобы A представлял собой S и/или E представлял собой O.

[225] В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Ib), (IIb) и (IIIb), предпочтительно, чтобы R^3 представлял собой H.

[226] В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Ib), (IIb) и (IIIb), предпочтительно, чтобы A представлял собой S, и/или E представлял собой O, и/или R^3 представлял собой H. Например, в одном варианте осуществления соединения формулы (Ib), (IIb) и (IIIb), где A представляет собой S; E представляет собой O; и R^3 представляет собой H.

[227] В одном варианте осуществления, соединение формулы (Ic) для применения в соответствии с пятым аспектом имеет общую формулу (IIc)



(IIc)

где R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, $R^{5''}$, A, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формул (Ic), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и R^{1a} выбран из группы, состоящей из алкила, -O(алкила), -S(алкила), -NH(алкила), -N(алкила)$_2$ и гетероциклила, где каждая из алкильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими (например, одним, двумя или тремя) независимо выбранными R^{30}. Предпочтительно, каждый R^{30} независимо представляет собой заместитель 1 уровня, заместитель 2 уровня или заместитель 3уровня, как указано в настоящем документе, например, алкил (например, C_{1-6} алкил), -$(CH_2)_{1-3}$OH, алкенил (например, C_{2-6} алкенил), алкинил (например, C_{2-6} алкинил), галоген, -CN, нитро, -OR^{11} (например, -OH), -SR^{11} (например, -SH), -N(R^{12})(R^{13}) (например, -NH_2) и -C(=O)R^{11} (например, -C(=O)(C_{1-3} алкил)).

[228] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIc), R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, $R^{5''}$, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и R^{1a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$ и 3-7-членного гетероциклила, где 3-7-членная гетероциклильная группа необязательно замещена одним

или двумя остатками, независимо выбранными из группы состоящий из метила, этила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-(CH_2)_{1-3}COOH$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

[229] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIc), R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, $R^{5"}$, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и R^{1a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH(C_{1-3}$ алкила), пиперазинила, морфолинила, пиперидинила и пирролидинила, где каждая из пиперазинильных, морфолинильных, пиперидинильных и пирролидинильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-(CH_2)_{1-3}COOH$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

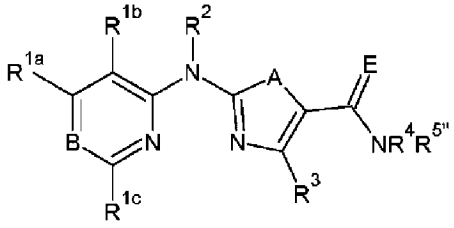
[230] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIc), R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, $R^{5"}$, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и R^{1a} выбран из группы, состоящей из $NH(C_{1-3}$ алкила), пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, где пиперазинильная группа необязательно замещена одной или двумя группами независимо выбранными из группы, состоящей из 2-гидроксиэтила, метила, $-CH_2COOH$ и $-C(=O)CH_3$; пиперидинильная группа необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NH_2$ и 4-метилпиперазинила; пирролидинил необязательно замещен одним или двумя -OH; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

[231] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIc), R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, $R^{5"}$, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и R^{1a} выбран из группы, состоящей из 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-ацетилпиперазинила, (2-

гидроксиэтил)амино, 4-аминопиперидинила, 4-(4-метилпиперазинил)пиперидинила, (4-карбоксиметилпиперазинила) и 3-гидроксипирролидинила, например, из группы, состоящей из 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-ацетилпиперазинила и (2-гидроксиэтил)амино.

[232] В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (IIc), R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, $R^{5''}$, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и R^{1a} представляет собой уходящую группу (например, галоген (такой как Cl, Br или F), нитро, бензотриазол-1-илокси, C_1-C_{10} алкилсульфонат, C_1-C_{10} галогеналкилсульфонат, нонафлат ($CF_3CF_2CF_2CF_2SO_3$-), $CF_3C(=O)O$-, фенилсульфонат (где фенил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая их которых независимо выбрана из галогена и C_1-C_4 алкила), или соли аммония формулы -$[N(R^x)(R^y)(R^z)]^+[G]^-$, где R^x, R^y и R^z независимо представляют собой водород или алкил, и G представляет собой сопряженное основание сильной кислоты (например, G^- представляет собой Cl^-)).

[233] В одном варианте осуществления, соединение формулы (Ic) для применения в соответствии с пятым аспектом имеет общую формулу (IIIc)



(IIIc)

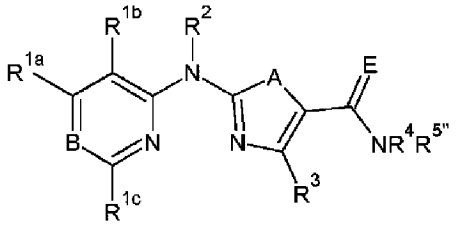
где R^{1a}, R^2, R^3, R^4, $R^{5''}$, A, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формул (Ic), (IIc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, -$NH_{2-z}(CH3)_z$, фенила, пиридинила, пиразолила, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из фенильной, пиридинильной, пиразолильной, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси группы необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из метила, этила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила и -$NH_{2-z}(CH3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

[234] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIIc), R^{1a}, R^2, R^3, R^4, $R^{5''}$, A, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и, по меньшей мере, один из R^{1b} и R^{1c} выбран из

группы, состоящей из H, метила, этила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, и фенила, где z равно 0, 1 или 2. В этом варианте осуществления, другой из R^{1b} и R^{1c} может быть таким, как определено выше (в частности, в отношении формул (Ia), (IIa) и/или (IIIa)), например, другой из R^{1b} и R^{1c} может быть выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, фенила, пиридинила, пиразолила, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси, где z равно 0, 1 или 2; и где каждая из фенильной, пиридинильной, пиразолильной, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси группы необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из метила, этила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2. Альтернативно, каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, $-NH_{2-z}(CH_3)_z$ и фенила, где z равно 0, 1 или 2.

[235] В одном варианте осуществления соединения формулы (IIIc), R^{1a}, R^2, R^3, R^4, $R^{5''}$, A, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и R^{1b} представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, предпочтительно, метил; и R^{1c} представляет собой H. В альтернативном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой H; и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, предпочтительно, метил.

[236] В одном варианте осуществления, соединение формулы (Ic) для применения в соответствии с пятым аспектом имеет общую формулу (IVc)



(IVc)

где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^4, $R^{5''}$, A, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формул (Ic), (IIc), (IIIc), (IIIa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-6}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-6}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-6}$ алкила), -

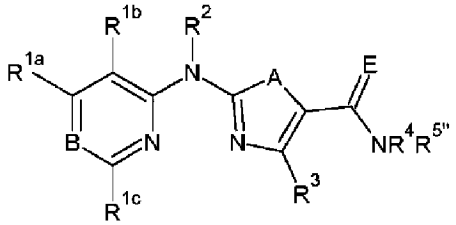
NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-6} алкила)$_z$ и -N(C_{1-6} алкил)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-6} алкила)$_z$, где z равно 0, 1 или 2, и где каждый из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, C_{3-6} циклоалкильной и фенильной групп необязательно замещены одним или несколькими независимо выбранными R^{30}.

[237] В одном варианте осуществления соединения формулы (IVc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^4, $R^{5"}$, A, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IIIa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (Vc), (VIc), (VIIc) и /или (VIIIc)), и R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, -O(C_{1-4} алкила), -OCF_3, -S(C_{1-4} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-4} алкила), -N(C_{1-4} алкила)$_2$, -C(=O)(C_{1-4} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-4} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-4} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-4} алкила)$_z$ и -N(C_{1-4} алкила)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, где фенильная группа необязательно замещена одной, двумя или группами независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, изопропила, -CN, -CF_3, -OCF_3, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3} алкила)$_z$, -$(CH_2)_{1-3}NH_2$, -$(CH_2)_{1-3}$NH(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$(CH_2)_{1-3}$OH и -$(CH_2)_{1-3}$O(C_{1-3} алкила); и где z равно 0, 1 или 2.

[238] В одном варианте осуществления соединения формулы (IVc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^4, $R^{5"}$, A, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IIIa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (Vc), (VIc), (VIIc) и /или (VIIIc)), и R^3 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, фенила и галогена.

[239] В одном варианте осуществления соединения формулы (IVc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^4, $R^{5"}$, A, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IIIa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (Vc), (VIc), (VIIc) и /или (VIIIc)), и R^3 представляет собой H.

[240] В одном варианте осуществления, соединение формулы (Ic) для применения в соответствии с пятым аспектом имеет общую формулу (Vc)



(Vc)

где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формул (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и $R^{5"}$ представляет собой -L-$R^{6"}$, где $R^{6"}$ представляет собой гетероарил, содержащий, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, или представляет собой гетероциклил, содержащий, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, где каждая из гетероарильной и

гетероциклильной групп необязательно замещена одним или несколькими, такими как один, два или три, независимо выбранными $R^{7'}$. Например, $R^{6''}$ может представлять собой гетероарил, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N и O (т.е. гетероарил не содержит S в качестве кольцевого гетероатома; и в некоторых вариантах осуществления не содержит O в качестве кольцевого гетероатома), т. е. $R^{6''}$ может представлять собой N-гетероарил), или представляет собой гетероциклил, содержащий, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранном из группы, состоящей из N и O (т. е. гетероциклил не содержит S в качестве гетероатома в кольце; и в некоторых вариантах осуществления не содержит O в качестве кольцевого гетероатома, т. е. $R^{6''}$ может представлять собой N-гетероциклил), где каждая из гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одной или несколькими, например, одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$.

[241] В одном варианте осуществления соединения формулы (Vc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и $R^{6''}$ представляет собой 3-10-членный гетероарил (например, содержащий по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, такой как из группы, состоящей из N и O) или 3-10-членный гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$.

[242] В одном варианте осуществления соединения формулы (Vc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и $R^{6''}$ представляет собой моно- или бициклический гетероарил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O) или моно- или бициклический гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$.

[243] В одном варианте осуществления соединения формулы (Vc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и $R^{6''}$ выбран из группы, состоящей из 5-6-членного моноциклического гетероарила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, такой как из группы, состоящей из N и O), 4-6-членного моноциклического гетероциклила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы,

состоящей из N, O и S, например, из группы состоящий из N и O), 7-9-членного бициклического гетероарила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), и 7-9-членного бициклического гетероциклила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранного из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$.

[244] В одном варианте осуществления соединения формулы (Vc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и $R^{6''}$ представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), который необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$.

[245] В одном варианте осуществления соединения формулы (Vc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и $R^{6''}$ представляет собой 7-9-членный бициклический гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), который необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$.

[246] В одном варианте осуществления соединения формулы (Vc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и $R^{6''}$ выбран из группы, состоящей из пиридинила, тиенила, пиридазинила, фуранила, пирролила, пиразолила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, имидазоимидазолила, индолила, нафтиридинила, тиенопиридинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, пирролидинила, азетидинила, азабициклогептанила, азабициклооктанила, азапентациклооктанила, пиперазинила, морфолинила и тетрагидротиофенила, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$, предпочтительно $R^{6''}$ выбран из группы, состоящей из пиридинила, тиенила, пиразолила, изоксазолила, пирролила, пиперидинила, пирролидинила, азетидинила и азабициклооктанила, каждый из которых необязательно является заместителем с одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$.

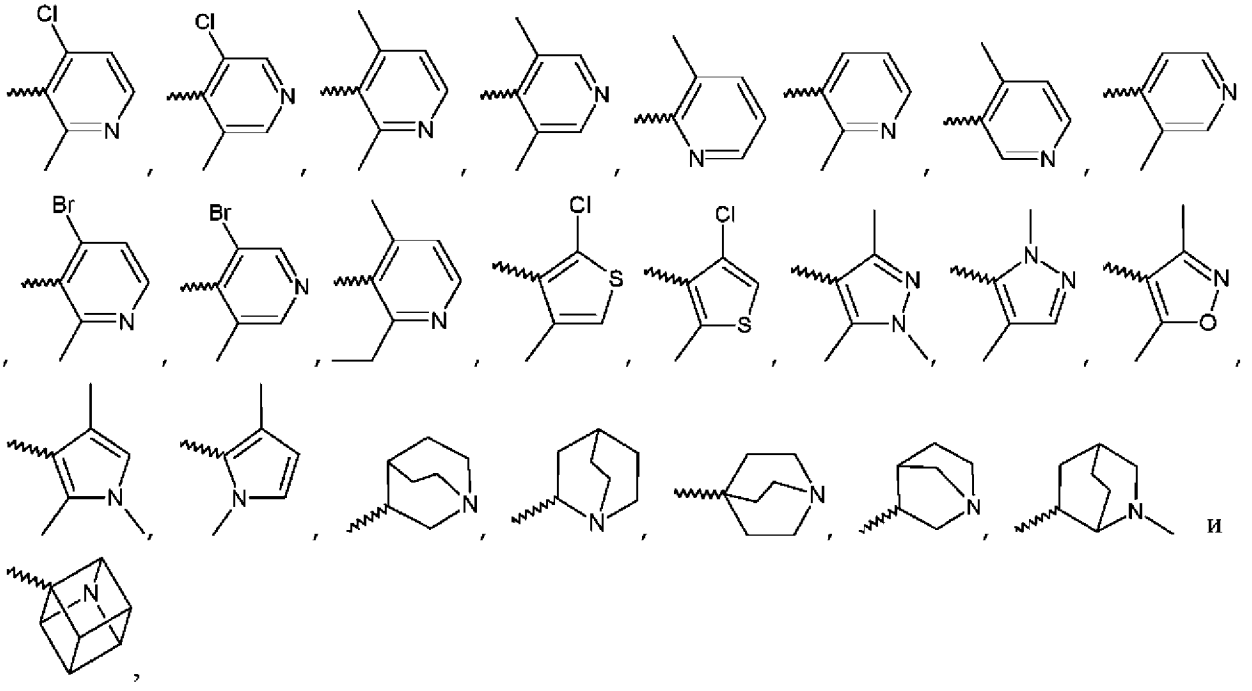
[247] В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Vc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), $R^{7'}$ может быть

независимо выбран из группы, состоящей из R^7, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, -CN, -O(C_{1-6} алкила), -NH(C_{1-6} алкила), -N(C_{1-6} алкила)$_2$, -NHS(O)$_{1-2}$(C_{1-6} алкила), -NHS(O)$_{1-2}$O(C_{1-6} алкила), -C(=O)(C_{1-6} алкила) и -OC(=O)(C_{1-6} алкила), и/или любые два $R^{7'}$, которые связаны с одним и тем же атомом $R^{6"}$, представляющим собой гетероциклильную группу, могут соединяться вместе с образованием =O, где каждая из C_{1-6} алкильных, C_{2-6} алкенильных и C_{2-6} алкинильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}. Например, $R^{7'}$ может быть независимо выбран из группы, состоящей из R^7, C_{1-3} алкила, галогена, -CN, -O(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) и -N(C_{1-3} алкила)$_2$ и/или любые два $R^{7'}$, которые связаны с одним и тем же атомом $R^{6"}$, являясь гетероциклильной группой, могут соединяться вместе с образованием =O, где каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}. В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Vc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), $R^{7'}$ может быть независимо выбран из группы, состоящей из Cl, Br, метила и этила, например, из группы, состоящей из Cl, Br и метила. В другом из указанных выше вариантов осуществления соединения формулы (Vc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), $R^{7'}$ может независимо представлять собой R^7, такой как любой R^7, который может быть определен в связи с формулой (Ia).

[248] В любом из приведенных выше вариантов соединения формулы (Vc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), где $R^{6"}$ является замещенным, предпочтительно, чтобы одна группа $R^{7'}$ была связана с кольцевым атомом $R^{6"}$ в положении 2 относительно кольцевого атома, через который $R^{6"}$ связан с остатком соединения (т.е. предпочтительно, чтобы $R^{6"}$ имел орто-группу $R^{7'}$). В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Vc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), где $R^{6"}$ замещен двумя или несколькими (такими как две, три или четыре группы $R^{7'}$, предпочтительно, чтобы одна из двух или нескольких групп $R^{7'}$ была связана с кольцевым атомом $R^{6"}$ в положении 2 относительно кольцевого атома, через который $R^{6"}$ связан с остатком соединения (т.е. $R^{6"}$ несет орто-группу $R^{7'}$), и оставшаяся(иеся) группа(ы) $R^{7'}$ присоединена(ы) к кольцевому(ым) атому(ам) $R^{6"}$ в положениях, отличных от положения 2. Например, в любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Vc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), где $R^{6"}$ представляет собой k-членное кольцо, замещенное двумя или несколькими группами $R^{7'}$, предпочтительно, чтобы одна из двух или нескольких групп $R^{7'}$ была связана с кольцевым атомом $R^{6"}$ в положении 2 относительно кольцевого атома, через который $R^{6"}$ связан с остатком соединения (т.е. относительно положения ил), и что оставшаяся(иеся) $R^{7'}$ группа(ы) связана(ы) с кольцевыми атомами $R^{6"}$ в положениях, отличных от положения 2, например, в положениях 3, 4, 5, … k. Например, если $R^{6"}$ представляет собой 5-членное кольцо, предпочтительно, чтобы одна из двух или более групп $R^{7'}$ была связана с кольцевым атомом $R^{6"}$ в положении 2 (относительно положения ил), и что оставшаяся(иеся) группа(ы)

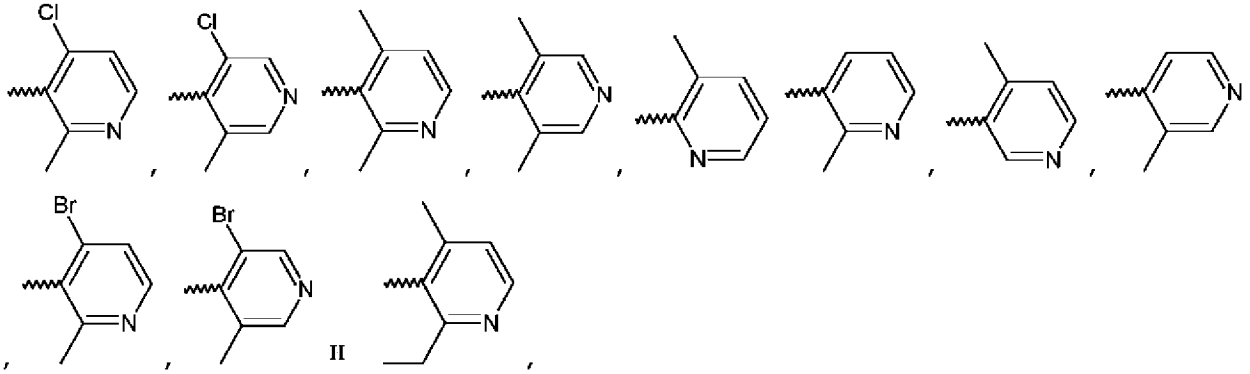
$R^{7'}$ связана с кольцевыми атомами $R^{6''}$ в положениях 3, 4 или 5 (относительно положения ил). Более того, в любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Vc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), где $R^{6''}$ замещен двумя или несколькими (например, двумя, тремя или четырьмя) группами $R^{7'}$, предпочтительно, чтобы каждый из двух кольцевых атомов, непосредственно примыкающих к кольцевому атому, через который $R^{6''}$ присоединен к остальной части соединения, имел одну $R^{7'}$ группу (например, $R^{6''}$, являющийся k-членным кольцом, несет по одной группе $R^{7'}$ в каждом из положений 2 и k относительно кольцевого атома, через который $R^{6''}$ связан с остатком соединения, например, $R^{6''}$ замещен в обоих своих орто-положениях). Кроме того, в любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Vc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), где $R^{6''}$ замещен тремя или несколькими (например, тремя или четырьмя) группами $R^{7'}$, предпочтительно, чтобы каждый из двух кольцевых атомов, непосредственно примыкающих к кольцевому атому, с помощью которого $R^{6''}$ присоединен к остальной части соединения, имел одну группу $R^{7'}$ (например, $R^{6''}$, являющийся k-членным кольцом, несет одну группу $R^{7'}$ в каждом из положений 2 и k относительно кольцевого атома, через который $R^{6''}$ связан с остатком соединения, например, $R^{6''}$ замещен в обоих своих орто-положениях), и что третья группа $R^{7'}$ связана с кольцевым атомом $R^{6''}$, который непосредственно примыкает к одному из орто-атомов кольца, но не является кольцевым атомом, посредством которого $R^{6''}$ связан с остатком соединения (например, $R^{6''}$, являющийся k-членным кольцом, несет третью группу $R^{7'}$ в одном из положений 3 и k-1 относительно кольцевого атома, через который $R^{6''}$ связан с остатком соединения).

[249] В одном варианте осуществления соединения формулы (Vc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и $R^{6''}$ выбран из следующих формул:



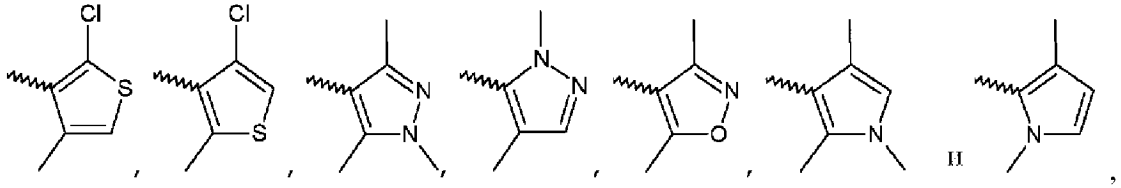
где ~~~ представляет собой связь, посредством которой $R^{6''}$ связан с остатком соединения.

[250] В одном варианте осуществления соединения формулы (Vc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и $R^{6''}$ выбран из следующих формул:



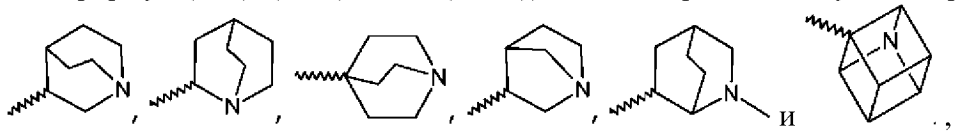
где ~~~ представляет собой связь, посредством которой $R^{6''}$ связан с остатком соединения.

[251] В одном варианте осуществления соединения формулы (Vc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и $R^{6''}$ выбран из следующих формул:



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой $R^{6''}$ связан с остатком соединения.

[252] В одном варианте осуществления соединения формулы (Vc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, A, B и E имеют значения, определенные выше (в частности, в отношении формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формул (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)), и $R^{6''}$ выбран из следующих формул:



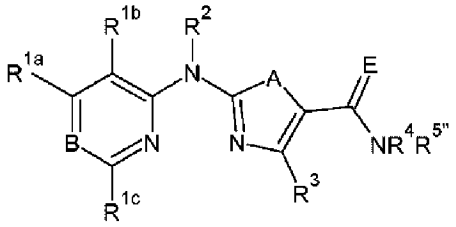
где ~~~ представляет собой связь, посредством которой $R^{6''}$ связан с остатком соединения.

[253] В любом из приведенных выше вариантов соединения формулы (Vc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), L может быть выбран из группы, состоящей из связи $C_{1\text{-}6}$ алкилена, $C_{2\text{-}6}$ алкенилена, $C_{2\text{-}6}$ алкинилена и $-(CH_2)_m-[Y-(CH_2)_n]_o$,

где m равно 1, 2 или 3, n равно 0, 1 или 2, o равно 1, 2 или 3, где, если n равно 0, то o равно 1; Y независимо выбран из O, S и NH, где каждая из C_{1-6} алкиленовой, C_{2-6} алкениленовой, C_{2-6} алкиниленовой, $-(CH_2)_m$ и $(CH_2)_n$ групп необязательно замещена одной или несколькими независимо выбранными R^{30}. Например, в любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Vc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), L может быть выбран из группы, состоящей из связи; C_1 алкилена, необязательно замещенного одним R^{30}; C_2 алкилена (в частности, 1,2-этилена или 1,1-этилена), необязательно замещенного одним R^{30}; C_3 алкилена (в частности, триметилена), необязательно замещенного одним R^{30}; C_4 алкилена (в частности, тетраметилена или 2,4-бутандиила), необязательно замещенного одним R^{30}; $-(CH_2)_mO-$; и $-(CH_2)_mNH-$, где m равно 1, 2 или 3. В частности, в любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Vc), (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), L может быть связью.

[254] В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (Vc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc) и (IVc)), где $R^{6"}$ представляет собой гетероциклил или гетероарил (например, 5-членный гетероарил), содержащий атом N в качестве кольцевого гетероатома, L может быть присоединен к $R^{6"}$ через кольцевой атом N гетероциклильной или гетероарильной группы.

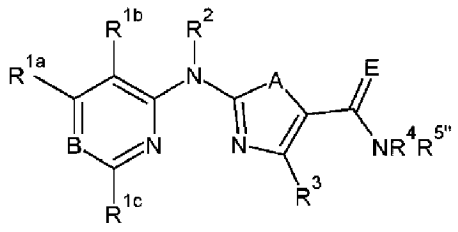
[255] В одном варианте осуществления, соединение формулы (Ic) для применения в соответствии с пятым аспектом имеет общую формулу (VIc)



(VIc)

[256] где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, $R^{5"}$, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формул (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIIc) и/или (VIIIc)), и A выбран из группы, состоящей из S, O, NH, $N(C_{1-6}$ алкила) и $C(C_{1-6}$ алкила)$_2$. В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (VIc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc) и (Vc)), A может представлять собой S, O или $N(CH_3)_2$. В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (VIc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc) и (Vc)) предпочтительно, чтобы A представлял собой S.

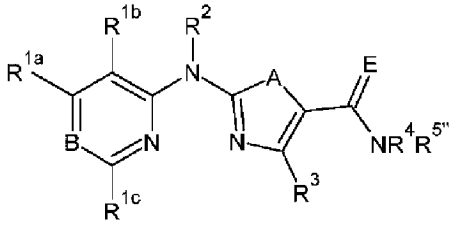
[257] В одном варианте осуществления, соединение формулы (Ic) для применения в соответствии с пятым аспектом имеет общую формулу (VIIc)



(VIIc)

[258] где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, $R^{5''}$ и A имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формул (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже (в частности, в отношении формулы (VIIIc)), E представляет собой O или S (предпочтительно O), и B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) и -N(C_{1-3} алкила)$_2$, где каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -OCH_3, -SCH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2. В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (VIIc) (включая формулы (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc) и (VIc)), E представляет собой O или S (предпочтительно, O), и B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} может быть выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH (C_{1-3} алкил) и -N(C_{1-3} алкил)$_2$. В любом из приведенных выше вариантов осуществления соединения формулы (VIIc) (включая соединения формул (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc) и (VIc)), предпочтительно, чтобы B представлял собой N, и более предпочтительно, E представлял собой O, и B представлял собой N.

[259] В одном варианте осуществления, соединение формулы (Ic) для применения в соответствии с пятым аспектом имеет общую формулу (VIIIc)



(VIIIc)

где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, R^4, $R^{5''}$, A, B и E имеют значения, указанные выше (в частности, в отношении формул (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc), (IIIa), (IVa), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)) или ниже, и L представляет собой связь. В предпочтительных вариантах осуществления соединения, имеющего общую формулу (VIIIc):

(A) R^{1a} выбран из группы, состоящей из алкила, -O(алкила), -S(алкила), -NH(алкила), -N(алкила)$_2$ и гетероциклила, где каждая из алкильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими (например, одним, двумя или тремя) независимо выбранными R^{30}. Предпочтительно, каждый R^{30} независимо представляет собой заместитель 1 уровня, заместитель 2 уровня или заместитель 3 уровня, как указано в настоящем документе, например, алкил (например, C_{1-6} алкил), -$(CH_2)_{1-3}$OH, алкенил (например, C_{2-6} алкенил), алкинил (например, C_{2-6} алкинил), галоген, -CN, нитро, -

OR^{11} (например, -OH), $-SR^{11}$ (например, -SH), $-N(R^{12})(R^{13})$ (например, $-NH_2$) и $-C(=O)R^{11}$ (например, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкил));

(B) каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила или изопропила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, фенила, пиридинила, пиразолила, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из фенильной, пиридинильной, пиразолильной, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси групп необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из метила, этила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2;

(C) R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-6}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-6}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-6}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-6}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-6}$ алкил$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, где z равно 0, 1 или 2, и где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, C_{3-6} циклоалкильной и фенильной группы необязательно замещены одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

(D) $R^{6''}$ имеет значение, определенное выше (в частности, в отношении формулы (Vc)), и предпочтительно, представляет собой 3-10-членный гетероарил (например, содержащий по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), или 3-10-членный гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, такой как из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$;

(E) A выбран из группы, состоящей из S, O, NH, $N(C_{1-6}$ алкила) и $C(C_{1-6}$ алкила$)_2$;

(F) B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-S(C_{1-3}$ алкила), -NH (C_{1-3} алкила) и $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, где каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-OCH_3$, -SCH и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и/или

(G) E представляет собой O или S, предпочтительно, O.

[260] В предпочтительном варианте осуществления соединения, имеющего общую формулу (VIIIc), R^{1a} является таким, как указано выше в разделе (A); R^{1b} и R^{1c} имеют значения, указанные выше для (B); R^3 является таким, как указано выше для (C); $R^{6''}$ имеет значение, определенное выше (в частности, в отношении формулы (Vc)), и

предпочтительно представляет собой 3-10-членный гетероарил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O, и S, такой как из группы, состоящей из N и O), или 3-10-членный гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, такой как из группы состоящий из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$; A является таким, как указано выше для (E); B является таким, как указано выше для (F); и E является таким, как указано выше для (G).

[261] В дополнительных предпочтительных вариантах осуществления соединения, имеющего общую формулу (VIIIc):

(A') R^{1a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$ и 3-7-членного гетероциклила, где 3-7-членная гетероциклильная группа необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из метила, этила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$COOH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2;

(B') по меньшей мере, один из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила или изопропила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, -$NH_{2-z}(CH_3)_z$ и фенила, где z равен 0, 1 или 2, и другой из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, указанные выше для (B);

(C') R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, -O(C_{1-4} алкила), -OCF_3, -S(C_{1-4} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-4} алкила), -N(C_{1-4} алкила)$_2$, -C(=O)(C_{1-4} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-4} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-4} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-4} алкила)$_z$ и -N(C_{1-4} алкила)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, где фенильная группа необязательно замещена одной, двумя или группами независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, метила, изопропила, -CN, -CF_3, -OCF_3, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3} алкила)$_z$, -$(CH_2)_{1-3}NH_2$, -$(CH_2)_{1-3}$NH(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$(CH_2)_{1-3}$OH и -$(CH_2)_{1-3}$O(C_{1-3} алкила); и где z равно 0, 1 или 2;

(D') $R^{6''}$ имеет значение, определенное выше (в частности, в отношении формулы (Vc)), и, предпочтительно, представляет собой 3-10-членный гетероарил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), или 3-10-членный гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, один гетероатом в кольце,

выбранный из группы, состоящей из N, O и S, такой как из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$, более предпочтительно, $R^{6''}$ представляет собой моно- или бициклический гетероарил или моно- или бициклический гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$;

(E') A представляет собой S, O или $N(CH_3)_2$; и/или

(F') B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) и -N(C_{1-3} алкила)$_2$; и/или

(G') E представляет собой O или S, предпочтительно, O.

[262] В предпочтительном варианте осуществления соединения, имеющего общую формулу (VIIIc), R^{1a} имеет значение, указанное выше для (A'); R^{1b} и R^{1c} имеют значения, указанные выше для (B'); R^3 является таким, как указано выше для (C'); $R^{6''}$ имеет значение, определенное выше (в частности, в отношении формулы (Vc)), и предпочтительно представляет собой 3-10-членный гетероарил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O, и S, такой как из группы, состоящей из N и O), или 3-10-членный гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, такой как из группы состоящий из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$, более предпочтительно, $R^{6''}$ представляет собой моно- или бициклический гетероарил (например, содержащий, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), или моно- или бициклический гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранный из группы состоящий из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$; A является таким, как указано выше в (E'); B является таким, как указано выше в (F'); и E является таким, как указано выше в (G').

[263] В дополнительных предпочтительных воплощениях соединения, имеющего общую формулу (VIIIc):

(A'') R^{1a} выбран из группы, состоящей из -NH(C_{1-3} алкила), пиперазинила, пиперидинила и пирролидинила, где пиперазинильная группа необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из 2-гидроксиэтила, метила, $-CH_2COOH$ и $-C(=O)CH_3$; пиперидинильная группа необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NH_2$ и 4-метилпиперазинила; пирролидинил необязательно замещен одним или двумя -OH; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$,

где z равно 0, 1 или 2;

(B") (a) R^{1b} представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, предпочтительно, метил; и R^{1c} представляет собой H; или (b) R^{1b} представляет собой H; и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, предпочтительно, метил;

(C") R^3 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, фенила и галогена;

(D") $R^{6"}$ имеет значение, определенное выше (в частности, в отношении формулы (Vc)), и предпочтительно представляет собой 3-10-членный гетероарил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), или 3-10-членного гетероциклила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$, более предпочтительно, $R^{6"}$ представляет собой моно- или бициклический гетероарил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, такой как из группы, состоящей из N и O) или моно- или бициклический гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, одно кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$, более предпочтительно, $R^{6"}$ выбран из группы, состоящей из 5-6-членного моноциклического гетероарила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), 4-6-членного моноциклического гетероциклила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), 7-9-членного бициклического гетероарила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), и 7-9-членного бициклического гетероциклила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$, более предпочтительно, возможно, $R^{6"}$ выбран из группы, состоящей из 5-6-членного моноциклического гетероарила (например, содержащего, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O) или 7-9-членного бициклического гетероциклила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним,

двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$;

(E") A представляет собой S;

(F") B представляет собой N; и/или

(G") E представляет собой O.

[264] В предпочтительном варианте осуществления соединения, имеющего общую формулу (VIIIc), R^{1a} имеет значение, указанное выше для (A"); R^{1b} и R^{1c} имеют значения, указанные выше для (B"); R^3 является таким, как указано выше для (C"); $R^{6"}$ имеет значение, определенное выше (в частности, в отношении формулы (Vc)), и предпочтительно, представляет собой 3-10-членный гетероарил (например, содержащий по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O, и S, такой как из группы, состоящей из N и O), или 3-10-членный гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, такой как из группы состоящий из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$, более предпочтительно, $R^{6"}$ представляет собой моно- или бициклический гетероарил (например, содержащий, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), или моно- или бициклический гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранный из группы состоящий из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$, более предпочтительно, $R^{6"}$ выбран из группы, состоящей из 5-6-членного моноциклического гетероарила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), 4-6-членного моноциклического гетероциклила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O, и S, например, из группы, состоящей из N и O), 7-9-членного бициклического гетероарила (например, содержащего, по меньшей мере, один гетероатом в кольце, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), и 7-9-членного бициклического гетероциклила (например, содержащего, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя, независимо выбранными $R^{7'}$, более предпочтительно, $R^{6"}$ представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O) или 7-9-членный бициклический гетероциклил (например, содержащий, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, например, из группы, состоящей из N и O), каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, например, одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$; A является

таким, как указано выше для (E"); B является таким, как указано выше для (F"); и E является таким, как указано выше для (G").

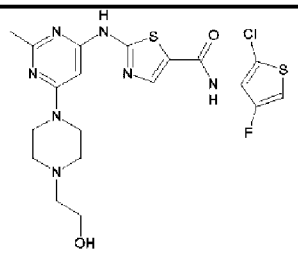
[265] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению выбрано из соединений, показанных в таблице A, и/или соединений, изображенных на фигуре 1E.

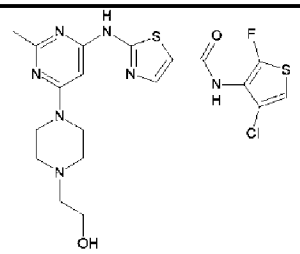
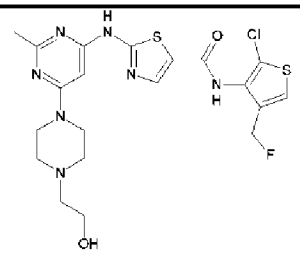
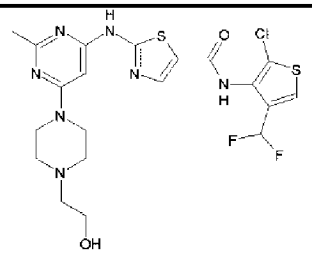
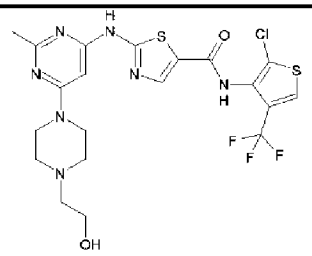
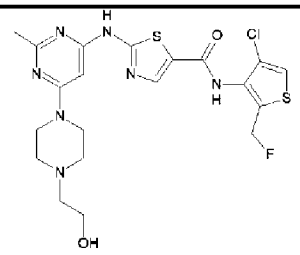
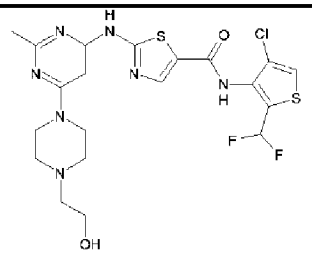
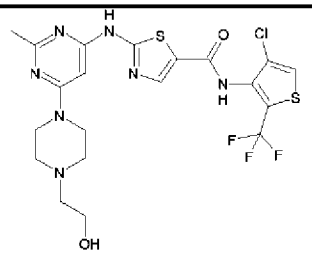
[266] В одном варианте осуществления, соединение, используемое в настоящем изобретении (в частности, в пятом аспекте изобретения), выбрано из соединений, показанных в Таблице A (и/или изображенных на фигуре 1E), и соединений, изображенных на фигуре 1B, фигуре 1C и/или фигуре 1D.

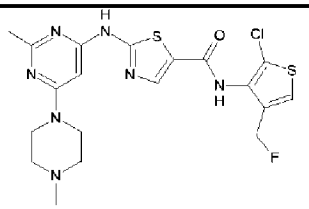
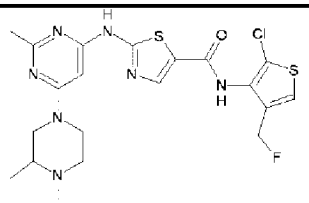
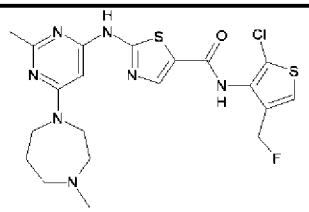
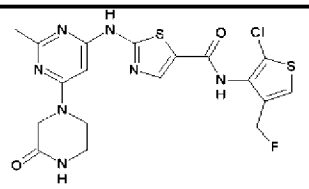
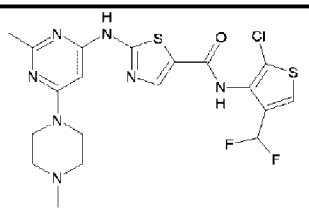
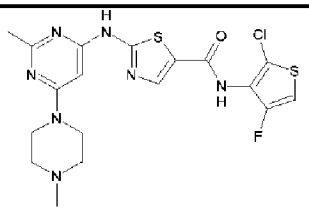
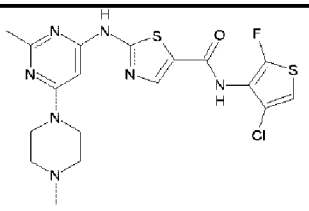
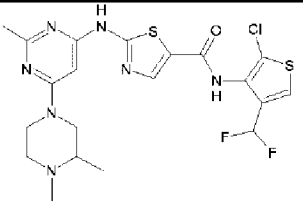
[267] Предполагается, что соединения по настоящему изобретению (в частности, соединения любой из формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и (VIIIa), такие как те, которые изображены в Таблице A ниже и/или на фигуре 1E), и/или соединения, используемые в настоящем изобретении (в частности, соединения любой из формул (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и (VIIIc), такие как изображены на фигуре 1B, фигуре 1C и/или фигуре 1D), охватывают не только соединения, как показано, но также их сольваты (например, гидраты), соли (в частности, фармацевтически приемлемые соли), N-оксиды (в частности, N-оксиды R^{1a} и/или $R^{6"}$), комплексы, полиморфы, кристаллические формы, не кристаллические формы, аморфные формы, рацемические смеси, не рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и любые их комбинации.

[268] Выбор соединений, в том числе тех, которые были синтезированы и протестированы, в объеме или для использования в способах настоящего изобретения, и/или которые представляют собой примеры различных типовых или предпочтительных заместителей Hy, заместителей R^{1a}, заместителей R^{1b}, заместителей R^{1c}, заместителей R^{1d}, заместителей R^{1e}, заместителей R^2, заместителей R^3, заместителей R^4, групп R^5, групп A, групп B и/или групп E, каждого по отдельности или в любой комбинации для синтеза других соединений по изобретению - перечислены в следующей таблице A.

Таблица A: Ингибиторы киназы формулы (Ia).

Номер соединения	Структура	Название
E1		N-(2-хлор-4-фтортиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

E2		N-(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E3		N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E4		N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E5		N-(2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E6		N-(4-хлор-2-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E7		N-(4-хлор-2-(дифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E8		N-(4-хлор-2-(трифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

E9		N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E10		N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E11		N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E12		N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E13		N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-2-метил-пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E14		N-(2-хлор-4-фтортиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E15		N-(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
E16		N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

[269] В конкретных вариантах осуществления, соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из E4, E9, E10 и E16; а также их сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры,

энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

[270] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой E9 или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическую форму, таутомер, конформер, форму, меченную изотопами, пролекарство или их комбинацию.

[271] В другом конкретном варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой E4 или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическую форму, таутомер, конформер, форму, меченную изотопами, пролекарство или их комбинацию.

[272] В другом конкретном варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой E10 или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическую форму, таутомер, конформер, форму, меченную изотопами, пролекарство или их комбинацию.

[273] В другом конкретном варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой E16 или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическую форму, рацемическую смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форму, меченную изотопами, пролекарство или их комбинацию.

[274] В некоторых вариантах осуществления, изобретение может относиться к сольвату, соли, N-оксиду, комплексу, рацемической смеси, диастереомеру, энантиомеру, таутомеру, конформеру, меченой изотопами форме, пролекарству или их комбинации, любого из соединений по изобретению или любого из соединений, используемых в изобретении; такие как сольват, соль, комплекс, рацемическая смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форма, меченная изотопами или их комбинация такого соединения.

[275] В одном варианте осуществления, соединения, используемые в изобретении, не охватывают соединения одной или нескольких из следующих групп (1)-(6) формулы (Ic) (в группах (1)-(6) группа (такая как метил) не замещена, если явно не указано, что указанная группа является замещенной):

(1) когда R^{1a} представляет собой 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил или Cl; R^{1b} представляет собой H; R^{1c} представляет собой метил; B представляет собой N; E представляет собой O; R^3 представляет собой H; A представляет собой S; и L представляет собой связь; тогда $R^{6''}$ не является 4-хлор-2-метилпиридин-3-илом;

(2) когда R^{1a} представляет собой метокси; R^{1b} представляет собой H; R^{1c} представляет собой метокси; B представляет собой N; E представляет собой O; R^3 представляет собой H; A представляет собой S; и L представляет собой связь; тогда $R^{6''}$ не является 2,2-дифтор-5H-1,3-диоксоло[4,5-f]бензимидазол-6-илом;

(3) когда R^3 представляет собой H; A представляет собой S; L представляет собой связь; $R^{6''}$ представляет собой 1-метил-4-пиперидинил; R^{1b} представляет собой H; B представляет собой N; E представляет собой O; и

(i) R^{1a} представляет собой метил; тогда R^{1c} не является N-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-илом; или

(ii) R^{1c} представляет собой метил; тогда R^{1a} не является N-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-илом или N-трет-бутоксикарбонилпиперидин-3-илом;

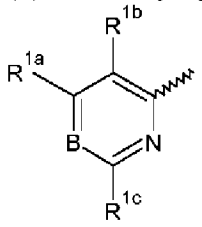
(4) когда E представляет собой O; B представляет собой CR^{1d} и R^{1d} представляет собой H, F, Cl или Br, тогда R^{1a} не представляет собой H;

(5) когда R^{1a} представляет собой метил; каждый из R^{1b} и R^{1c} представляет собой H; B представляет собой CH; E представляет собой O; A представляет собой S; и R^3 представляет собой метил; тогда $R^{5''}$ не является 1,3-бензодиоксол-5-илметилом, 2-фуранилметилом, 1,3-бензодиоксол-5-илом, 2-(2-тиенил)этилом, 2-(4-морфолинил)этилом, 2-(2-пиридинил)этилом, 2-пиридинилметилом или тетрагидро-2-фуранилметилом; и

(6) когда A представляет собой S; R^3 представляет собой H; E представляет собой O; L представляет собой связь; $R^{6''}$ представляет собой 1-[2,4-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-4-ил; R^{1a} представляет собой H, R^{1b} представляет собой H, R^{1c} представляет собой H; и B представляет собой CR^{1d}; тогда R^{1d} не является H.

[276] В одном варианте осуществления, соединения, используемые в изобретении, не охватывают соединения одной или нескольких следующих групп (7)-(10), имеющие формулу (Ib) (в группах (7)-(10) группа (такая как метил) не замещена, если явно не указано, что указанная группа является замещенной):

(7) когда Hy представляет собой:



и

(i) когда R^{1a} представляет собой 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил или Cl; R^{1b} представляет собой H; R^{1c} представляет собой метил; B представляет собой N; E представляет собой O; R^2 представляет собой H; R^3 представляет собой H; R^4 представляет собой H; и A представляет собой S; тогда $R^{6'}$ не является 4-хлор-2-метилпиридин-3-илом; или

(ii) когда E представляет собой O; B представляет собой CR^{1d} и R^{1d} представляет собой H, F, Cl или Br; тогда R^{1a} не является H;

(8) когда Hy представляет собой 1-{(2E)-4-[(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}пиперидин-4-ил; R^2 представляет собой H; R^3 представляет собой H; R^4 представляет собой H; A представляет собой O; E представляет собой O; тогда $R^{6'}$ не является 5-метилпиридин-2-илом;

(9) когда R^2 представляет собой H; R^3 представляет собой трифторметил; R^4 представляет собой H; A представляет собой O; E представляет собой O; или

(i) $R^{6'}$ представляет собой 6-{4-[(2-фторфенил)карбамоил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-ил; тогда Hy не является 1-(фенилметил)-пиперидин-4-илом, 1-

(фенилметил)пирролидин-3-илом или тетрагидро-2H-пиран-4-илом; или

(ii) Hy представляет собой 1-(фенилметил)пиперидин-4-ил; тогда $R^{6'}$ не является 6-(3-{[(2-фторфенил)карбамоил]амино}-пирролидин-1-ил)пиридин-3-илом или 6-({1-[(2-фторфенил)карбамоил]пиперидин-4-ил}амино)пиридин-3-илом; или

(iii) Hy представляет собой 1-(фенилметил)пирролидин -3-ил; тогда $R^{6'}$ не является 6-({(3S)-1-[(2-фторфенил)карбамоил]-пирролидин-3-ил}амино)пиридин-3-илом или 6-({(3R)-1-[(2-фторфенил)карбамоил]пирролидин-3-ил}-амино)пиридин-3-илом;

(10) когда A представляет собой S; R^3 представляет собой H; E представляет собой O; и $R^{6'}$ представляет собой 1-[2,4-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-4-ил; тогда Hy не является 2-пиридилом.

[277] В некоторых других вариантах осуществления, соединение, используемое в изобретении, не является соединением, выбранным из группы, состоящей из:

- 5-тиазолкарбоксамида, 2-[(6-хлор-2-метил-4-пиримидинил)амино]-N-[2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-6-метилфенила]- (регистрационный № CAS: 2048106-50-7),
- 5-тиазолкарбоксамида, 2-[[7-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амино]-N-[(1R)-1-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил]-4-(трифторметила)- (регистрационный № CAS: 1831086-00-0),
- 5-тиазолкарбоксамида, 2-[[6-метокси-7-[3-(4-морфолинил)пропокси]-4-хиназолинил]амино]-N-(2-пиразинилметила)- (регистрационный № CAS: 385780-87-0),
- 5-тиазолкарбоксамида, 2-[[6-метокси-7-[3-(4-морфолинил)пропокси]-4-хиназолинил]амино]-N-[2-(3-пиридинил)этила]- (регистрационный № CAS: 385780-82-5),
- 5-тиазолкарбоксамида, N-1H-индол-5-ил-2-[[6-метокси-7-[3-(4-морфолинил)пропокси]-4-хиназолинил]амино]- (регистрационный № CAS: 385780-79-0),
- 5-тиазолкарбоксамида, 2-[[6-метокси-7-[3-(4-морфолинил)пропокси]-4-хиназолинил]амино]-N-(2-тиенилметила)- (регистрационный № CAS: 385780-69-8),
- 5-тиазолкарбоксамида, N-(2-фуранилметил)-2-[[6-метокси-7-[3-(4-морфолинил)пропокси]-4-хиназолинил]амино]- (регистрационный № CAS: 385780-66-5),
- 5-тиазолкарбоксамида, 2-[[6-метокси-7-[3-(4-морфолинил)пропокси]-4-хиназолинил]амино]-N-2-пиридинила- (регистрационный № CAS: 385780-57-4), и
- 5-тиазолкарбоксамида, 2-[[6-метокси-7-[3-(4-морфолинил)пропокси]-4-хиназолинил]амино]-N-4-пиридинила- (регистрационный № CAS: 385779-93-1).

[278] В некоторых других вариантах осуществления, соединение, используемое в изобретении, не является соединением, выбранным из группы, состоящей из:

- Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-карбоксамида, N,N-дициклопропил-6-этил-1,6-дигидро-1-метил-4-[[4-метил-5-[[(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино]карбонил]-2-тиазолил]амино]- (регистрационный № CAS: 1271022-78-6),
- Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-карбоксамида, N,N-дициклопропил-6-этил-1,6-дигидро-1-метил-4-[[4-метил-5-[[(тетрагидро-1,1-диоксидо-3-тиенил)амино]карбонил]-2-тиазолил]амино]- (регистрационный № CAS: 1271022-57-1),
- Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-карбоксамида, N,N-дициклопропил-6-

этил-1,6-дигидро-1-метил-4-[[4-метил-5-[[[2-(4-морфолинил)этил]амино]карбонил]-2-тиазолил]амино]- (регистрационный № CAS: 1271022-45-7), и

• Имидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-карбоксамида, N,N-дициклопропил-6-этил-1,6-дигидро-1-метил-4-[[5-[[метил(тетрагидро-1,1-диоксидо-3-тиенил)амино]карбонил]-2-тиазолил]амино]- (регистрационный № CAS: 1271021-43-2)

• 2-[(6-{[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]амино}пиридин-2-ил)амино]-4-метил-N-[1-(фенилметил)-1H-индазол-5-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида (регистрационный № CAS: 302963-64-0)

• 2-[(6-{[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]амино}пиридин-2-ил)амино]-N-[1-(фенилметил)-1H-индазол-5-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида (регистрационный № CAS: 302963-55-9)

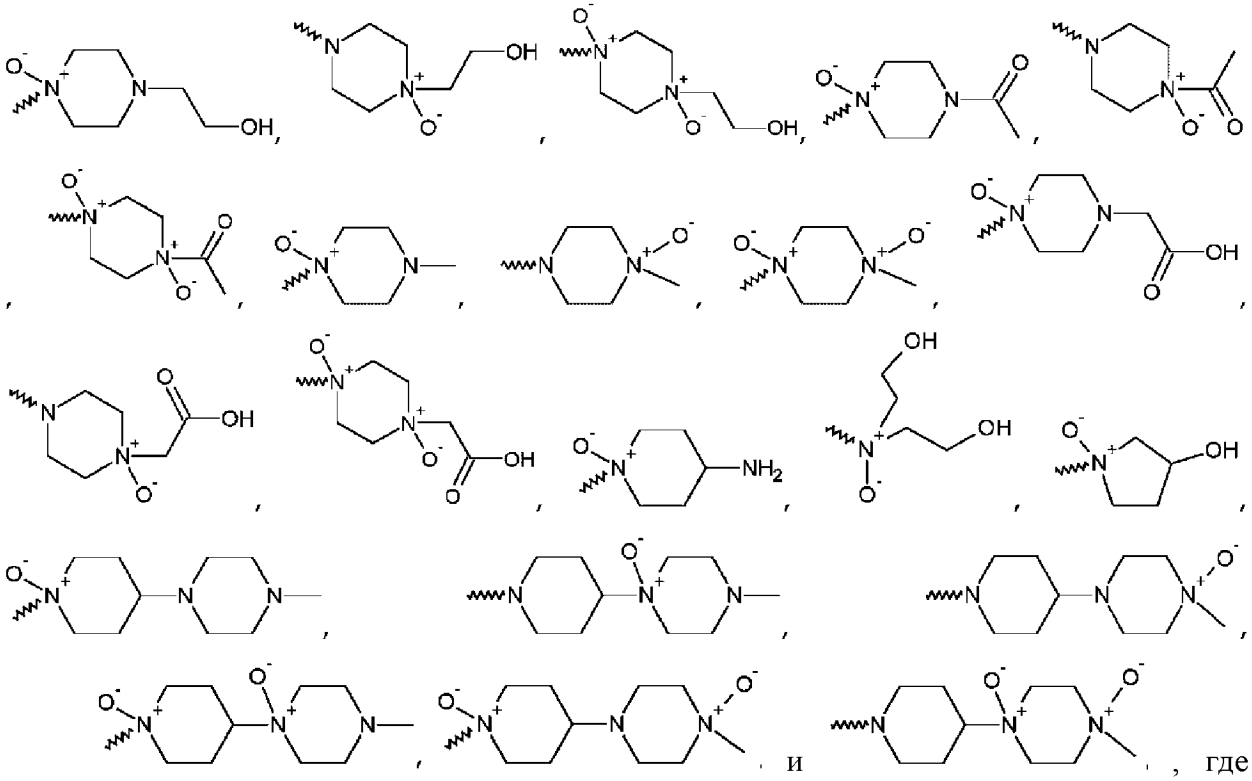
[279] В некоторых альтернативных вариантах одного или нескольких аспектов настоящего документа (в частности, пятого аспекта изобретения), соединение представляет собой N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид (A8; фигура 1A), в частности, его моногидрат (дазатиниб).

[280] В других определенных альтернативах одного или нескольких аспектов настоящего документа (в частности, пятого аспекта изобретения) соединение представляет собой ARN-3261 (Vankayalapati et al. 2017, AACR Cancer Res 77 (13 Suppl): Abstract nr LB-296; US 9,260,426, US 9,890,153, US 9,951,062).

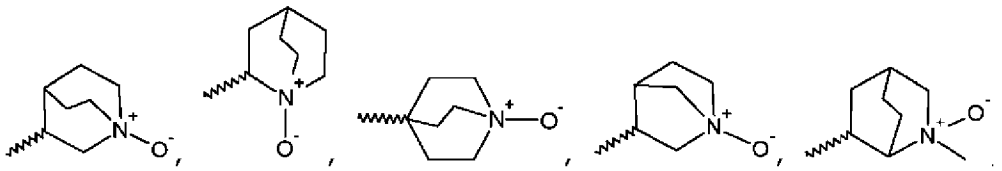
[281] Соединения по изобретению (и/или соединения, используемые в изобретении), которые содержат основную функциональную группу, могут образовывать соли с различными неорганическими или органическими кислотами. Соединения по изобретению (и/или соединения, используемые в изобретении), которые содержат кислотную функциональную группу, могут образовывать соли с различными неорганическими или органическими основаниями. Примеры неорганических и органических кислот/оснований, а также примеры кислотно-основных аддитивных солей соединений по настоящему изобретению (или соединений, используемых в изобретении) приведены в определении «фармацевтически приемлемая соль» в разделе «Фармацевтическая композиция», ниже. Соединения по изобретению (и/или соединения, используемые в изобретении), которые содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, могут быть превращены либо в основно-аддитивную соль, либо в кислотно-аддитивную соль. Нейтральные формы соединений по изобретению (или соединений, используемых в изобретении) могут быть регенерированы при контакте соли с основанием или кислотой и выделении исходного соединения обычным способом.

[282] Соединения по изобретению (и/или соединения, используемые в изобретении) могут быть в форме N-оксида, т.е. они могут содержать функциональную группу $\equiv N^+\text{-}O^-$ (например, $(R^n)_3N^+\text{-}O^-$, то есть ковалентно-координатная связь N-O, где R^n независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила и гетероциклила, где каждая из алкильной, алкенильной,

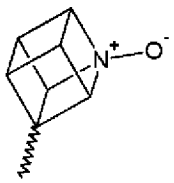
алкинильной, арильной, гетероарильной, циклоалкильной и гетероциклильной группы необязательно замещены одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, гетероарильной, циклоалкильной или гетероциклильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4 или от 1 до 3, или 1 или 2), независимо выбранными R^{30}, где R^{30} предпочтительно является заместителем 1 уровня, заместителем 2 уровня или заместителем 3 уровня, как указано в настоящем документе). Конкретными примерами N-оксидов соединений изобретения (или соединений, используемых в изобретении) являются те, в которых R^{1a} и/или R^{6} (или $R^{6'}$ или $R^{6''}$) содержат функциональную группу $\equiv N^{+}\text{-}O^{-}$. Неограничивающие примеры заместителей R^{1a}, которые могут встречаться в виде N-оксидов, включают следующие:



, где ~~~ представляет собой связь, посредством которой заместитель R^{1a} связан с остатком соединения. Неограничивающие примеры заместителей $R^{6''}$, которые могут встречаться в виде N-оксидов, включают следующие:

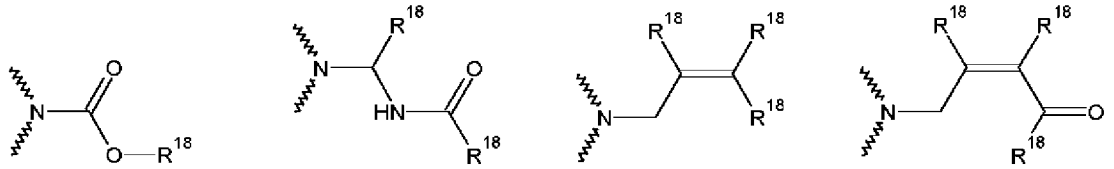


и



, где ~~~ представляет собой связь, посредством которой заместитель $R^{6''}$ связан с остатком соединения.

[283] Соединения по изобретению (и/или соединения, используемые в изобретении) могут быть в форме пролекарства. Пролекарства соединений по изобретению (или соединений, используемых в изобретении) представляют собой те соединения, которые при введении индивидууму подвергаются химическому превращению в физиологических условиях с получением соединений по изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения по изобретению (или соединения, используемые в изобретении) химическими или биохимическими способами в среде ex vivo. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединения по изобретению (или в соединения, используемые в изобретении), когда, например, их помещают в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом. Примерами пролекарств являются сложные эфиры (с использованием спиртовой или карбоксигруппы, содержащейся в ингибиторе киназы по изобретению (или в соединениях, используемых по изобретению)) или амиды (с использованием амино- или карбоксигруппы, содержащейся в ингибиторе киназы по изобретению (или в соединениях, используемых в изобретении), которые гидролизуются in vivo. В частности, любая аминогруппа, содержащаяся в ингибиторе киназы по изобретению (или в соединениях, используемых в изобретении) и содержащая, по меньшей мере, один атом водорода, может быть преобразована в форму пролекарства. Типовые формы N-пролекарств включают карбаматы (1), основания Манниха (2), енамины (3) и енаминоны (4).

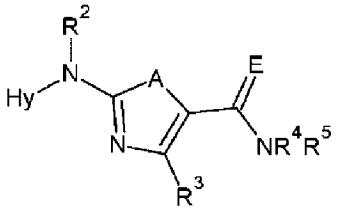


(1) (2) (3) (4)

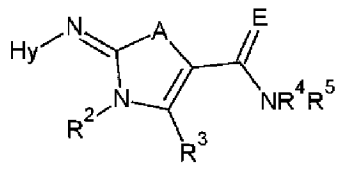
где R^{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального количества атомов водорода, связанных с алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2), независимо выбранными R^{30}, где R^{30} имеет значение, определенное в настоящем документе (предпочтительно, каждый R^{30} независимо представляет собой заместитель 1 уровня, заместитель 2 уровня или заместитель 3 уровня, как указано в настоящем документе). Свойства пролекарства (такие как растворимость, проницаемость, стабильность, скорость расщепления, место расщепления в организме и при каких условиях, специфичность к мишени и т.д.) можно точно настроить посредством модификации R^{18}.

[284] Конкретными пролекарственными формами соединения по изобретению (или

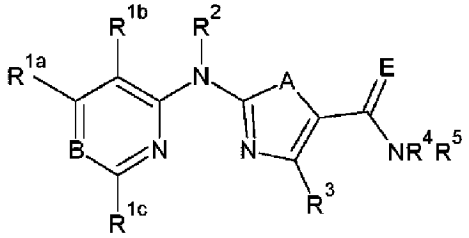
соединений, используемых в изобретении) являются формы (пролекарства), имеющие формулы (IXa), (Xa), (XIa) или (XIIa) (или (IXb), (Xb), (IXc) или (Xc)):



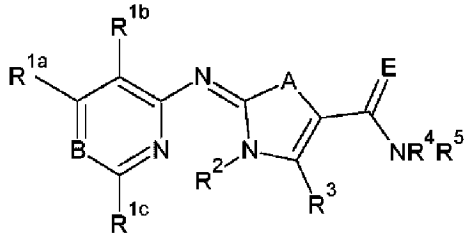
(IXa)



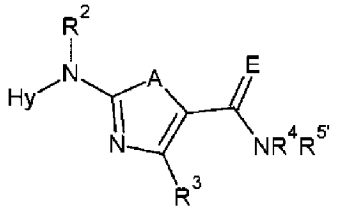
(Xa)



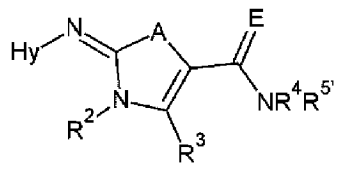
(XIa)



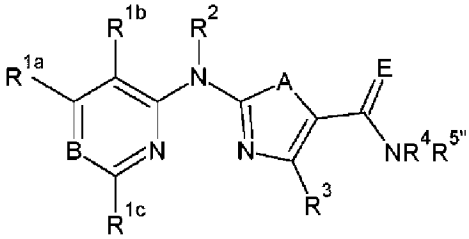
(XIIa)



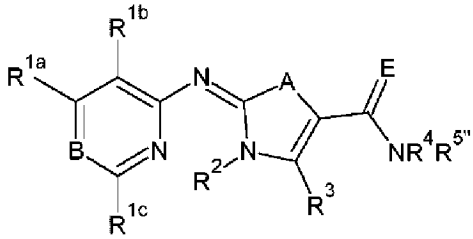
(IXb)



(Xb)



(IXc)



(Xc)

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченые изотопами и их комбинации, где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, R^5, $R^{5'}$, $R^{5''}$, A, B, E и Hy имеют указанные выше значения (в частности, в отношении формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)) или ниже, и каждый из R^2 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, $-P(O)(OR^{11a})_2$, $-(CH_2)_{1-3}-R^{19}$, $-C(=X^a)R^{11a}$ и $-C(=X^a)X^aR^{11a}$, при условии, что не оба из R^2 и R^4 представляют собой H, где R^{11a} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одной или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группой,

например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) независимо выбранными R^{30}; R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из -$OP(O)(OR^{11a})_2$, -$X^aC(=X^a)R^{11a}$, -$X^aC(=X^a)X^aR^{11a}$, и 5-алкил-2-оксо-1,3-диоксоло-4-ила; X^a независимо выбран из O, S и NH; и группа -$(CH_2)_{1-3}$- необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где R^{30} имеет значение, определенное в настоящем документе (предпочтительно, каждый R^{30} независимо выбран из группы, состоящей из заместителя 1 уровня, заместителя 2 уровня и заместителя 3уровня, как указано в настоящем документе). В одном варианте осуществления пролекарственной формы формулы (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (IXb), (Xb), (IXc) или (Xc), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^3, R^5, $R^{5'}$, $R^{5''}$, A, B, E и Hy имеют указанные выше значения (в частности, в отношении формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) и/или (VIIIc)) или ниже, и каждый из R^2 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, -$P(O)(OR^{11a})_2$, -$(CH_2)_{1-3}$-R^{19}, -$C(=O)R^{11a}$ и -$C(=O)OR^{11a}$, при условии, что не оба из R^2 и R^4 представляют собой H, где R^{11a} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила (предпочтительно, C_{1-3} алкила), где алкильная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -OCH_3, -SCH_3, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из -$OP(O)(OR^{11a})_2$, -$OC(=O)R^{11a}$, -$OC(=O)OR^{11a}$ и 5-(C_{1-3} алкил)-2-оксо-1,3-диоксоло-4-ила; и группа -$(CH_2)_{1-3}$- необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -OCH_3, -SCH_3, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

[285] Для соединений по изобретению, имеющих любую из формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (IXa), (Xa), (XIa) и (XIIa) (или для тех соединений, используемых в изобретении, которые имеют любую из формул (Ib), (IIb), (IIIb), (IXb), (Xb), (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc), (VIIIc), (IXc) и (Xc)) и содержащих одну или несколько гидроксильных (т.е. -OH) групп, форма пролекарства представляет собой форму, в которой, по меньшей мере, одна из этих двух или нескольких гидроксильных групп дериватизирована в группу, выбранную из группы, состоящей из -$OP(O)(OR^{11a})_2$, -$O(CH_2)_{1-3}$-R^{19}, -$OC(=X^a)R^{11a}$ и -$OC(=X^a)X^aR^{11a}$, где R^{11a} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими (например, от 1 до максимального числа атомов водорода, связанных с алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группой, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или до 10, например, от 1 до 5, от 1 до 4, или от 1 до 3, или 1 или 2) независимо выбранными R^{30}; R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из -$OP(O)(OR^{11a})_2$, -$X^aC(=X^a)R^{11a}$, -$X^aC(=X^a)X^aR^{11a}$ и 5- алкил-2-оксо-1,3-диоксоло-4-ила; X^a независимо выбран из O, S и NH; и группа -$(CH_2)_{1-3}$- необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где R^{30} имеет значение,

определенное в настоящем документе (предпочтительно, каждый R^{30} независимо выбран из группы, состоящей из заместителя 1 уровня, заместителя 2 уровня и заместителя 3 уровня, как указано в настоящем документе). В одном варианте осуществления этой пролекарственной формы соединений по изобретению (или соединений, используемых по изобретению), по меньшей мере, одна дериватизированная гидроксильная группа выбрана из группы, состоящей из $-OP(O)(OR^{11a})_2$, $-O(CH_2)_{1-3}-R^{19}$, $-OC(=O)R^{11a}$ и $-OC(O)OR^{11a}$, где R^{11a} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила (предпочтительно C_{1-3} алкила), где алкильная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, 2-(N,N-диметиламино)этокси и $-NH_{2-z}(CH3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из $-OP(O)(OR^{11a})_2$, $-OC(=O)R^{11a}$, $-OC(=O)OR^{11a}$ и 5-(C_{1-3} алкил)-2-оксо-1,3-диоксоло-4-ила; и группа $-(CH_2)_{1-3}-$ необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, 2-(N,N-диметиламино)этокси и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

[286] В некоторых вариантах осуществления, изобретение (или соединение, используемое в изобретении, например, в пятом аспекте изобретения) может относиться к сольвату, соли, N-оксиду, комплексу, рацемической смеси, диастереомеру, энантиомеру, таутомеру, конформеру, меченной изотопами форме или их комбинации, пролекарства формулы (IXa), (Xa), (XIa) или (XIIa) (или (IXb), (Xb), (IXc) или (Xc)); такими как сольват, соли, комплекс, рацемическая смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форма, меченная изотопами или их комбинация такого пролекарства.

[287] В одном конкретном варианте осуществления, соединение по изобретению (или соединение, используемое по изобретению) представляет собой гидрат, предпочтительно, моногидрат или дигидрат ингибитора киназы, как указано в разделе «Соединения» (например, ингибитора киназы, имеющего общую формулу (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa) (или соединение, имеющее общую формулу (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) или (VIIIc)) или сольват, соль (в частности, фармацевтически приемлемая соль), N-оксид (в частности, N-оксиды R^{1a} и/или $R^{6''}$), комплекс, полиморф, кристаллическая форма, рацемическая смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форма, меченная изотопами, пролекарство (в частности, пролекарство формулы (IXa), (Xa), (XIa) или (XIIa) (или (IXb), (Xb), (IXc) или (Xc)) и/или содержащее, по меньшей мере, одну дериватизированную гидроксильную группу, как указано выше, или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическая форма, рацемическая смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форма, меченная изотопами или их комбинация), или их комбинация). В другом подходящем варианте осуществления, соединение по изобретению (или соединение, используемое по изобретению) представляет собой полугидрат такого ингибитора киназы.

[288] Соединение по изобретению (например, указанное под заголовком «Соединения») может, в некоторых вариантах осуществления, находиться в (например,

предлагаться в) очищенной или (например, по существу) чистой форме. Например, чистота соединения может быть выше примерно 50%, например, чистота выше примерно 60%, 70% или 80%, подходящим образом, чистота выше примерно 90% (в частности, чистота выше примерно 95%, 97%, 98% и даже 99%). То есть, в некоторых из таких вариантов осуществления такое соединение присутствует вместе с лишь ограниченным количеством примесей (например, таких, которые вводятся во время производства), например, присутствуют только небольшие количества примесей, включая варианты, в которых соединение присутствует в форме, в которой примеси по существу отсутствуют. Чистота (например, отсутствие или степень присутствия примесей) соединения может быть определена обычными методами, например, с помощью ВЭЖХ.

[289] В одном варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает такое соединение, содержащее менее примерно 50%, 40%, 30% и, подходящим образом, 10% или 5% площади по данным ВЭЖХ, предпочтительно, менее примерно 3% и 2% площади по данным ВЭЖХ, более предпочтительно, менее более 1% площади по данным ВЭЖХ от общего количества примесей. Термин «% площади по данным ВЭЖХ», используемый в настоящем документе, относится к площади на хроматограмме ВЭЖХ одного или нескольких пиков по сравнению с общей площадью всех пиков на хроматограмме ВЭЖХ, выраженной как доля от общей площади. Кроме того, чистота соединения может быть выражена в настоящем документе как чистота «ВЭЖХ». Таким образом, «чистота ВЭЖХ» представляет собой расчет площади под пиком соединения, деленной на общую площадь под кривой на хроматограмме ВЭЖХ. Соответственно, соединение содержит менее примерно 10% общей площади примесей по данным ВЭЖХ. Более предпочтительно, менее примерно 5% общей площади примесей по данным ВЭЖХ.

[290] В родственном аспекте и, как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом описано в настоящем документе, изобретение предлагает один или несколько контейнеров, где контейнеры (каждый независимо или все вместе) содержат ингибитор киназы по первому аспекту, или соединение, используемое в пятом аспекте (например, ингибитор киназы, имеющий общую формулу (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa) (или соединение общей формулы (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) или (VIIIc)), или сольват, соль (в частности, фармацевтически приемлемая соль), N-оксид (в частности, N-оксид R^{1a} и/или $R^{6''}$), комплекс, полиморф, кристаллическая форма, рацемическая смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форма, меченная изотопами, пролекарство (в частности, пролекарство формулы (IXa), (Xa), (XIa) или (XIIa) (или (IXb), (Xb), (IXc) или (Xc)) и/или имеющие, по меньшей мере, одну дериватизированную гидроксильную группу, как указано выше, или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическая форма, рацемическая смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форма, меченная изотопами или их комбинация) или их комбинация) в количестве, превышающем примерно 10 мг; в частности, в количестве более примерно 50 мг или 100 мг; подходящее количество, превышающее примерно 1 г, 10 г, 50 г или 100 г;

или более 500 г или 1 кг.

[291] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению по изобретению (в частности, соединениям, указанным выше в отношении любой из формул (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и (VIIIa)) для применения в качестве лекарственного средства, например, для применения в терапии. В одном варианте осуществления пятого аспекта, соединение, используемое в изобретении, не включает соединения, имеющие формулу (Ic) и принадлежащие к одной или нескольким группам (1), (2), (3), (4), (5) и/или (6) (такие как соединения одной или нескольких групп (1) (в частности, соединения группы (1), где R^{1a} представляет собой 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил), (2) и/или (4) (в частности, соединения 2-[(6-{[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]амино}пиридин-2-ил)амино]-4-метил-N-[1-(фенилметил)-1H-индазол-5-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 2-[(6-{[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)]амино}пиридин-2-ил)амино]-N-[1-(фенилметил)-1H-индазол-5-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид), указанные выше. В одном варианте осуществления этого аспекта, соединение, используемое в пятом аспекте изобретения, не включает соединения, которые имеют формулу (Ib) и принадлежат к одной или нескольким группам (7) (таким как, в частности, соединения группы (7)(i), когда R^{1a} представляет собой 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил), (8), (9) и/или (10), как указано выше.

[292] Как видно из примеров, авторы изобретения обнаружили, что соединения по изобретению, а также другие структурно-подобные соединения ингибируют одну или несколько протеин-тирозинкиназ, включая любые из выбранных из группы, состоящей из: SIK3, ABL/BCR-ABL и CSF1R, или выбранные из группы, состоящей из SRC, HCK, PDGFR и KIT, или выбранные из группы, состоящей из ABL1/BCR-ABL, SRC, LCK, KIT, FLT3 и их мутантов, и/или SIK1, SIK2 и SIK3, и/или PHA2, EPHA4, CSFR1, HCK и ACK1; и/или NEK11, WEE1, WNK2, Aurora-A, Aurora-B и TBK1. В одном варианте осуществления, соединения по изобретению демонстрируют фармакологические свойства (селективность, биодоступность, токсичность, побочные эффекты, дозирование, соблюдение режима пациентом, совместимость, стабильность, период полужизни и т. д.), которые, по меньшей мере, в одном аспекте превосходят фармакологические свойства. свойства дазатиниба.

[293] В одном варианте осуществления, соединения по изобретению демонстрируют профиль киназ, отличный от киназ, ингибируемых, в частности, дазатинибом и/или соединением B3 (WO 2018/193084). В одном варианте осуществления, соединения по изобретению являются ингибиторами киназ, которые: (i) являются более специфичными к одной или нескольким ключевым киназам, связанным с заболеванием (например, ABL/BCR-ABL, SRC, HCK, PDGFR, KIT и/или CSF1R, и/или EPHA2, EPHA4, ACK1 и/или KIT, и/или LCK), по сравнению с другими киназами, чем специфичность, проявляемая дазатинибом (и/или соединением B3) к одной или нескольким таким другим киназам; (ii) ингибируют ключевые киназы, связанные с заболеванием или побочным эффектом, по профилю, отличному от профиля дазатиниба (например, KIT и/или FLT3)

и/или соединения B3; и/или (iii) ингибируют один или несколько мутантов киназы, связанной с заболеванием, в частности мутант, резистентный к одному или другому ингибитору киназы, такой как мутанты ABL/BCR-ABL или KIT.

[294] В другом варианте осуществления, соединения по изобретению демонстрируют одно или несколько фармакологических свойств, которые отличаются от свойств дазатиниба, соединения B3 (WO 2018/193084) и/или соединения C7 (PCT/EP2019/078751). Такие различия в фармакологических свойствах могут привести к введению соединений по изобретению по другим терапевтическим схемам, отличным от, например, дазатиниба. Такими свойствами могут быть одно или несколько улучшенных свойств DMPK, таких как свойства, описанные в примере 5.2 (такие как AUC, концентрация в плазме и/или концентрация в свободной плазме).

Фармацевтические композиции

[295] Соединения, описанные в настоящем изобретении (в частности, указанные выше соединения формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa), в частности те, которые приведены в таблице A), или соединения, используемые в настоящем изобретении (в частности, соединения, указанные выше, такие как соединения формулы (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) или (VIIIc)) предпочтительно вводят нуждающемуся в этом пациенту посредством фармацевтической композиции. Таким образом, во **втором аспекте** настоящее изобретение предлагает **фармацевтическую композицию,** содержащую ингибитор киназы, указанный выше под заголовком «Соединения» (например, ингибитор киназы, имеющий общую формулу (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa), или сольват, соль (в частности, фармацевтически приемлемая соль), N-оксид (в частности, N-оксид R^{1a}), комплекс, полиморф, кристаллическая форма, рацемическая смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форма, меченная изотопами, пролекарство (в частности, пролекарство формулы (IXa), (Xa), (XIa) или (XIIa) и/или имеющие по меньшей мере, одна дериватизированная гидроксильная группа, как указано выше, или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическая форма, рацемическая смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форма, меченная изотопами или их комбинация), или их комбинация) и необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

[296] Таким образом, в одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор киназы, указанный выше под заголовком «Соединения» (в частности, соединение по первому аспекту изобретения) и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей. Кроме того, фармацевтическая композиция может дополнительно содержать один или несколько дополнительных терапевтических агентов. Таким образом, в конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит (i) ингибитор киназы, указанный выше под заголовком «Соединения» (в частности, соединение по первому аспекту изобретения) и один или несколько дополнительных терапевтических агентов; или (ii) ингибитор киназы,

указанный выше под заголовком «Соединения» (в частности, соединение по первому аспекту изобретения), один или несколько дополнительных терапевтических агентов и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

[297] Термин «фармацевтически приемлемый» относится к нетоксичности материала, который не взаимодействует с (например, терапевтическим) действием активного компонента (например, ингибитора киназы по изобретению (или соединения, используемого по изобретению), либо отдельно, либо в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами) фармацевтической композиции.

[298] Фармацевтическую композицию можно вводить индивидууму любым путем, например, энтерально или парентерально.

[299] Выражения «энтеральное введение» и «вводить энтерально», используемые в настоящем документе, означают, что вводимое лекарство поглощается желудком и/или кишечником. Примеры энтерального введения включают пероральное и ректальное введение. Выражения «парентеральное введение» и «вводить парентерально», используемые в настоящем документе, означают способы введения, отличные от энтерального введения, обычно путем инъекции или местного применения, и включают, без ограничения, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, интратекальное, внутрикапсульное, внутрикостное, интраорбитальное, внутрисердечное, внутрикожное, внутрибрюшинное, транстрахеальное, подкожное, субкутикулярное, внутрисуставное, подкапсульное, интрацеребральное, интрацереброventрикулярное, субарахноидальное, интраспинальное, эпидуральное и интрастернальное введение (например, путем инъекции и/или инфузии), а также местное введение (например, накожное, ингаляционное, или через слизистые оболочки (например, буккальное, подъязычное или вагинальное)).

[300] Дозированные формы для местного и/или трансдермального введения описанного в настоящем документе соединения могут включать мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты и/или пластыри. Как правило, активный ингредиент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым эксципиентом, таким как один или несколько фармацевтических носителей) и/или любыми необходимыми консервантами и/или буферами, которые могут потребоваться. Кроме того, в настоящем изобретении рассматривается использование трансдермальных пластырей, которые часто имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки активного ингредиента в организм. Такие дозированные формы могут быть приготовлены, например, растворением и/или дозированием активного ингредиента в подходящей среде. Альтернативно или дополнительно, скорость можно контролировать либо с помощью контролирующей скорость мембраны, либо с помощью диспергирования активного ингредиента в полимерной матрице и/или геле.

[301] Подходящие устройства для внутрикожной доставки описанных в настоящем документе фармацевтических композиций включают устройства с короткими иглами.

Внутрикожные композиции можно вводить с помощью устройств, которые ограничивают эффективную длину проникновения иглы в кожу. Альтернативно или дополнительно, можно использовать обычные шприцы при классическом методе внутрикожного введения Манту. Пригодны устройства для струйной инъекции, которые доставляют жидкие составы в дерму через инжектор для струйной жидкости и/или через иглу, которая прокалывает роговой слой и продуцирует струю, которая достигает дермы. Пригодны баллистические устройства доставки порошка/частиц, в которых используется сжатый газ для ускорения соединения в виде порошка через внешние слои кожи к дерме.

[302] Составы, подходящие для местного применения, включают, но не ограничены ими, жидкие и/или полужидкие препараты, такие как линименты, лосьоны, эмульсии типа масло-в-воде и/или вода-в-масле, такие как кремы, мази и/или пасты, и/или растворы, и/или суспензии. Дозированные формы для местного применения могут, например, содержать от примерно 1% до примерно 10% (масс./масс.) активного ингредиента, хотя концентрация активного ингредиента может достигать предела растворимости активного ингредиента в растворителе. Составы для местного введения могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в настоящем документе.

[303] Соединения по настоящему изобретению (или соединения, используемые в настоящем изобретении) обычно применяют в «фармацевтически приемлемых количествах» и в «фармацевтически приемлемых препаратах». Такие композиции могут содержать соли, буферы, консерванты, носители и, необязательно, другие терапевтические агенты. «Фармацевтически приемлемые соли» включают, например, кислотно-аддитивные соли, которые могут, например, быть образованы путем смешивания раствора соединений с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединение несет кислотную группу, его подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов (например, соли натрия или калия); соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция или магния); и соли, образованные с подходящими органическими лигандами (например, катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоанионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкилсульфонат и арилсульфонат). Иллюстративные примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены ими, ацетат, адипат, альгинат, аргинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, эдетат кальция, камфорат, камфорсульфонат, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуланат, циклопентанпропионат, диглюконат, дигидрохлорид, додецилсульфат, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, этансульфонат, формиат, фумарат, галактат, галактуронат, глюцептат, глюкогептонат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гликолиларсанилат, гемисульфат,

гептаноат, гексаноат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, гидроксинафтоат, йодид, изобутират, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метансульфонат, метилсульфат, мукат, 2-нафталинсульфонат, напсилат, никотинат, нитрат, соль N-метилглюкаминаммония, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат/дифосфат, фталат, пикрат, пивалат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сульфат, суберат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид, ундеканоат, валерат и подобные (см., например, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66, стр. 1-19 (1977)).

[304] Термин «эксципиент», используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения всех веществ в фармацевтической композиции, которые не являются активными ингредиентами (например, которые являются терапевтически неактивными ингредиентами, которые не демонстрируют никакого терапевтического эффекта в используемом количестве/концентрации), таких как, например,, носители, связующие агенты, смазывающие агенты, загустители, поверхностно-активные вещества, консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, буферы, ароматизаторы, красители или антиоксиданты.

[305] Композиции, описанные в настоящем изобретении, могут содержать фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и подобные, которые являются физиологически совместимыми. «Фармацевтически приемлемый носитель» может быть в форме твердого вещества, полутвердого вещества, жидкости или их комбинации. Предпочтительно, носитель подходит для энтерального (например, перорального) или парентерального введения (например, внутривенного, внутримышечного, подкожного, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии)). В зависимости от пути введения, активное соединение, например, соединение по настоящему изобретению (или соединение, используемое в настоящем изобретении), отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, может быть покрыто материалом для защиты активного(ых) соединения(ий) от действия кислот и других природных условий, которые могут инактивировать активное соединение.

[306] Примеры подходящих водных и не водных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают воду (например, воду для инъекций), этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и подобные), водные растворы соли, углевода, сахарного спирта или аминокислоты (например, солевой раствор или водный раствор аминокислоты) и их подходящие смеси и/или буферные формы, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат). Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет

использования материалов для покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

[307] Фармацевтически приемлемые носители включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных соединений известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какие-либо обычные среды или агенты несовместимы с активным соединением, предполагается их использование в фармацевтических композициях по настоящему изобретению.

[308] Дополнительные терапевтические агенты можно вводить вместе с, до или после соединения по настоящему изобретению или с, до или после соединения, используемого в изобретении (в частности, указанных выше, таких как соединения формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) или (VIIIc)) или включены в композиции. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, содержит ингибитор киназы по изобретению, как описано выше (или соединение, используемое в настоящем изобретении) (например, имеющее общую формулу (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) или (VIIIc) или сольват, соль (в частности, фармацевтически приемлемую соль), N-оксид (в частности, N-оксид R^{1a}, $R^{6'}$ и/или $R^{6''}$), комплекс, полиморф, кристаллическую форму, рацемическую смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форму, меченную изотопами, пролекарство (в частности, пролекарство формулы (IXa), (Xa), (XIa), (XIIa), (IXb), (Xb), (IXc) или (Xc) и/или имеющее по меньшей мере, одну производную гидроксильную группу, как указано выше, или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическую форму, рацемическая смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форму, меченную изотопами или их комбинацию), или комбинации любых из вышеперечисленных), по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

[309] «Дополнительный терапевтический агент» (который, в одном варианте осуществления, не является ингибитором киназы формулы (Ia), как указано в настоящем документе, или, в другом варианте осуществления, (i) не является ингибитором киназы формулы (Ia), как указано в настоящем документе; (ii) не является соединением формулы (Ib), как указано в настоящем документе, и (iii) не является соединением формулы (IIIa), как указано в настоящем документе, или, в другом варианте осуществления может представлять собой другой ингибитор киназы формулы (Ia), или, в другом варианте осуществления может представлять собой другой ингибитор киназы формулы или (Ia), (Ib) и/или (Ic)) может быть выбран из любого соединения, которое может быть использовано для лечения нарушения, заболевания или состояния, являющегося

пролиферативным нарушением (например, раком, таким как рак, описанный, определенный или раскрытый в других разделах настоящего документа), и/или вызванный или связанный с: (i) (например, ошибочной) экспрессией и/или активностью киназы, такой как SRC, ABL/BCR-ABL, HCK, PDGFR CSFR1, LCK, SIK1, SIK2, SIK3, FLT3 и/или KIT; и/или PHA2, EPHA4 и ACK1; и/или NEK11, WEE1, WNK2, Aurora-A, Aurora-B и TBK1, и/или (ii) клеточной резистентностью к (например, клеточно-опосредованному) иммунному ответу. Примеры подходящих дополнительных терапевтических агентов определены или описаны в другом месте настоящего документа и включают ингибитор EGFR, гемцитабин, доцетаксел и ингибитор иммунной контрольной точки (такой как ингибитор PD1, PDL1, CTLA-4, LAG3 или IDO1, и, в частности, иммунный ингибитор контрольной точки, выбранный из списка, состоящего из: ниволумаба, релатлимаба, ипилимумаба и BMS-986205), TNF или агониста подачи сигналов TNFR1 или TNFR2, адоптивной клеточной терапии, включающей CAR T-клетки, направленные против опухолевого антигена, вакцин, включающих вакцины на основе дендритных клеток (DC), или агент, который способен индуцировать или индуцирует воздействие TNF или агониста подачи сигналов TNFR1 на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение. Дополнительный терапевтический агент может вызывать аддитивный или синергический терапевтический эффект.

[310] Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может содержать, помимо ингибитора киназы по изобретению (и/или соединения, используемого в изобретении), по меньшей мере, один, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8, дополнительных терапевтических агентов. Согласно настоящему учению, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент может быть составлен вместе с ингибитором киназы по изобретению (и/или с соединением, используемым по изобретению) в одной фармацевтической композиции. Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть структурирована как набор частей, где ингибитор киназы по изобретению (или соединение, используемое в изобретении) содержится в первом составе, и, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент содержится во втором составе, т.е. второй фармацевтической композиции. Первую и вторую фармацевтические композиции можно комбинировать перед применением. Другими словами, перед введением фармацевтической композиции, состав, содержащий дополнительный терапевтический агент, может быть добавлен к первой фармацевтической композиции, содержащей ингибитор киназы по изобретению (или соединение, используемое по изобретению). Альтернативно, настоящее учение предусматривает введение ингибитора киназы по изобретению (или соединения, используемого в изобретении), составленного в виде первой фармацевтической композиции, и введение, по меньшей мере, одного дополнительного терапевтического агента, составленного в виде второй фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции можно вводить одновременно или последовательно. Например, первую фармацевтическую композицию можно вводить в первый момент времени, и вторую фармацевтическую композицию

можно вводить во второй момент времени, при этом моменты времени могут быть разделены, например, 0 или вплоть до 1, 2, 3, 4, 5 или 10 мин, до 1, 2, 3, 4, 5 или 10 часов, до 1, 2, 3, 4, 5 или 10 дней, до 1, 2, 3, 4, 5 или 10 недель, до 1, 2, 3, 4, 5 или 10 месяцев или до 1, 2, 3, 4, 5 или 10 лет.

[311] Композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, pH-буферные агенты и диспергирующие агенты. Профилактика присутствия микроорганизмов может быть обеспечена процедурами стерилизации и/или включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и подобных. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и подобные. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[312] Независимо от выбранного пути введения, активные соединения, которые можно использовать в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции по настоящему изобретению составляют в виде фармацевтически приемлемых дозированных форм обычными способами, известными специалистам в данной области техники (см., например, Remington, "The Science and Practice of Pharmacy" edited by Allen, Loyd V., Jr., 22nd edition, Pharmaceutical Sciences, September 2012; Ansel et al., "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1999).

[313] Фармацевтическую композицию можно вводить различными способами, известными в данной области техники. Как будет понятно специалистам в данной области техники, путь и/или способ введения будут варьироваться в зависимости от желаемых результатов. Фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько активных соединений, могут быть приготовлены с носителями, которые будут защищать одно или несколько активных соединений от быстрого высвобождения, такими как препараты с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, трансдермальные пластыри и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевую кислоту, коллаген, полиортоэфиры и полимолочную кислоту. Способы приготовления таких композиций обычно известны специалистам в данной области техники. См., например, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

[314] Для введения соединения по настоящему изобретению (или соединения, используемого в настоящем изобретении) определенными путями введения может быть необходимо покрыть соединение или совместно ввести соединение с материалом для предотвращения его инактивации. Например, соединение можно вводить индивидууму в подходящем носителе, например липосомах, или в разбавителе. Фармацевтически

приемлемые разбавители включают солевой раствор и водные буферные растворы. Липосомы включают эмульсии CGF вода-в-масле-в-воде, а также обычные липосомы (Strejan et al., J. Neuroimmunol. 7: 27 (1984)).

[315] Фармацевтические композиции обычно стерильны и стабильны в условиях изготовления и хранения. Композиция может быть составлена в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае диспергирования и за счет использования поверхностно-активных веществ. Во многих случаях, предпочтительно включать в композицию изотонические агенты, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть обеспечено включением в композицию агента, замедляющего всасывание, например, моностеаратных солей и желатина.

[316] Композиция для инъекций должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было вводить с помощью шприца. В дополнение к воде, носитель может представлять собой изотонический забуференный солевой раствор, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси. Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизующей микрофильтрацией.

[317] Как правило, дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, предпочтительными способами приготовления являются вакуумная сушка и сушка вымораживанием (лиофилизация), которые позволяют получить порошок активного ингредиента плюс любого дополнительного желаемого ингредиента из предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

[318] Схемы дозирования корректируют для обеспечения оптимального желаемого ответа (например, терапевтического ответа). Например, можно вводить один болюс, можно вводить несколько разделенных доз с течением времени или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в соответствии с требованиями терапевтической ситуации. Особенно выгодно составлять парентеральные композиции в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная дозированная форма, используемая в настоящем документе,

относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для индивидуумов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация стандартных дозированных форм, используемых в соответствии с настоящим изобретением, диктуется и напрямую зависит от (a) уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих области составления такого активного соединения для лечения чувствительности у индивидуумов.

[319] Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и подобные; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбил пальмитат, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и подобные; и (3) агенты, хелатирующие металлы, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и подобные.

[320] Что касается терапевтических/фармацевтических составов, композиции по настоящему изобретению включают те, которые подходят для энтерального введения (например, перорального или ректального) или парентерального введения (например, назального, местного (включая вагинальное, трансбуккальное и сублингвальное)). Композиции могут быть представлены в стандартной дозированной форме, и могут быть приготовлены любыми способами, известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента (в частности, количество соединения по настоящему изобретению), которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения фармацевтической композиции (такой как стандартная дозированная форма), будет варьироваться в зависимости от индивидуума, которого лечат, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения стандартной дозированной формы, обычно будет таким количеством композиции, которое оказывает терапевтический эффект.

[321] Как правило, из 100% (для фармацевтических составов/композиций), количество активного ингредиента (в частности, количество соединения по настоящему изобретению (или соединения, используемого в настоящем изобретении), необязательно вместе с другими терапевтически активными агентами, если они присутствуют в фармацевтических препаратах/композициях), будет находиться в диапазоне от примерно 0,01% до примерно 99%, предпочтительно, от примерно 0,1% до примерно 70%, наиболее предпочтительно, от примерно 1% до примерно 30%, где остаток, предпочтительно, состоит из одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов.

[322] Количество активного ингредиента, например, соединения по настоящему изобретению (или соединения, используемого в настоящем изобретении), в стандартной

дозированной форме и/или при введении индивидууму или при применении в терапии, может составлять от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг (например, от примерно 1 мг до примерно 500 мг, например, от примерно 10 мг до примерно 200 мг) на единицу введения или терапии. В некоторых вариантах осуществления, подходящее количество такого активного ингредиента можно рассчитать, используя массу или площадь поверхности тела индивидуума, включая количества от примерно 1 мг/кг до 10 мг/кг (например, от примерно 2 мг/кг до 5 мг/кг), или от примерно 1 мг/м^2 до примерно 400 мг/м^2 (например, от примерно 3 мг/м^2 до примерно 350 мг/м^2 или от примерно 10 мг/м^2 до примерно 200 мг/м^2).

[323] Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться для получения количества активного ингредиента, эффективного для достижения желаемого терапевтического ответа у конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсичности для пациента. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества фармакокинетических факторов, включая активность конкретных используемых композиций, способ введения, время введения, скорость выведения конкретного используемого соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные агенты, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретными используемыми композициями, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующая история болезни пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[324] Врач или ветеринар, обладающие обычными знаниями в данной области техники, могут легко определить и прописать (например, терапевтически) эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз соединений по настоящему изобретению (или соединений, используемых в настоящем изобретении) на уровень ниже, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока желаемый эффект не будет достигнут. В общем, подходящей суточной дозой композиции по настоящему изобретению будет такое количество соединения, которое является наименьшей дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше. Предпочтительно, чтобы введение было пероральным, внутривенным, внутримышечным, внутрибрюшинным или подкожным, предпочтительно, вводиться проксимально к сайту-мишени. При желании (например, терапевтически) эффективную суточную дозу фармацевтической композиции можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в виде стандартных дозированных форм. Хотя соединение по настоящему изобретению (или соединение, используемое в настоящем изобретении) можно вводить отдельно, предпочтительно вводить соединение в виде фармацевтического состава/композиции.

[325] Для перорального введения, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может иметь форму, например, таблеток или капсул, приготовленных обычными способами, с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связывающие агенты (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза), наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидрофосфат кальция), смазывающие агенты (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния), разрыхлители (например, картофельный крахмал, крахмалгликолят натрия) или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). Жидкие препараты для перорального введения могут быть в форме, например, растворов, сиропов или суспензий, или могут быть представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед применением. Такой жидкий препарат можно приготовить обычными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сорбит, сироп, производные целлюлозы, гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгаторы (например, лецитин, аравийская камедь), не водные носители (например, миндальное масло, масляные эфиры, этиловый спирт, фракционированные растительные масла), консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксикарбонаты, сорбиновые кислоты). Препараты могут также содержать буферные соли, ароматизаторы, красители и подсластители, если это будет сочтено целесообразным. Препараты для перорального введения могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать контролируемое высвобождение фармацевтической композиции по изобретению.

[326] В одном варианте осуществления, соединение вводят перорально в концентрации, например, не более 100 мг/кг массы тела (например, не более 50 мг/кг массы тела, не более 40 мг/кг массы тела, не более 30 мг/кг массы тела, не более 20 мг/кг массы тела, не более 10 мг/кг массы тела, не более 5 мг/кг массы тела, не более 4 мг/кг массы тела, не более 3 мг/кг массы тела, не более 2 мг/кг массы тела, не более 1 мг/кг массы тела).

[327] В одном варианте осуществления, соединение вводят парентерально (например, внутривенно, внутримышечно или подкожно) в концентрации, например, не более 10 мг/кг массы тела (например, не более 5 мг/кг массы тела, не более 4 мг/кг массы тела, не более 3 мг/кг массы тела, не более 2 мг/кг массы тела, не более 1 мг/кг массы тела, не более 0,5 мг/кг массы тела, не более 0,4 мг/кг массы тела, не более 0,3 мг/кг массы тела, не более 0,2 мг/кг массы тела, не более 0,1 мг/кг массы тела).

[328] Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде суппозитория с традиционными связующими и носителями, такими как триглицериды. Состав для перорального применения может включать стандартные носители, такие как фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, целлюлозы, карбоната магния и т. д.

[329] Для введения путем ингаляции, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению удобно доставлять в форме аэрозольного спрея из упаковки под

давлением или распылителя с использованием подходящего пропеллента (например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода, азота или другого подходящего газа). В случае с аэрозолем под давлением, дозированная единица может быть определена с помощью клапана для подачи отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина, для использования в ингаляторе или инсуффляторе, могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали порошкообразную смесь фармацевтической композиции по настоящему изобретению и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

[330] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена для парентерального введения путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. В одном варианте осуществления, соединения или композиции по настоящему изобретению можно вводить путем медленной непрерывной инфузии в течение длительного периода времени, например, более 24 часов, для уменьшения токсических побочных эффектов. Введение также можно осуществлять путем непрерывной инфузии в течение периода от 2 до 24 часов, например, от 2 до 12 часов. Такая схема может быть повторена один или несколько раз по мере необходимости, например, через 6 месяцев или 12 месяцев.

[331] В еще одном варианте осуществления, соединения или композиции по настоящему изобретению вводят путем поддерживающей терапии, такой как, например, один раз в неделю в течение 6 месяцев или более.

[332] Составы для инъекций могут быть представлены в виде стандартной дозированной формы (например, в ампуле, в многодозовом контейнере) и с добавленным консервантом. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и может содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты. Альтернативно, агент может быть в форме порошка для разбавления подходящим носителем (например, стерильной апирогенной водой) перед применением. Как правило, композиции для внутривенного введения представляют собой растворы в стерильном изотоническом водном буфере. При необходимости, композиция может также включать солюбилизирующий агент и местный анестетик, такой как лигнокаин, для облегчения боли в месте инъекции. Как правило, ингредиенты поставляются либо по отдельности, либо смешиваются друг с другом в стандартной дозированной форме, например, в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметически закрытом контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества активного агента. Если композицию следует вводить путем инфузии, она может быть помещена в бутылку для инфузии, содержащую стерильную воду или солевой раствор фармацевтической чистоты. Когда композицию вводят путем инъекции, может быть предложена ампула со стерильной водой для инъекций или солевым раствором, чтобы можно было смешать ингредиенты перед введением.

[333] Композиции по настоящему изобретению, подходящие для вагинального

введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, которые, как известно в данной области техники, являются подходящими. Дозированные формы для местного или чрескожного введения композиций по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

[334] Терапевтические/фармацевтические композиции можно вводить с помощью медицинских устройств, известных в данной области техники. Например, в предпочтительном варианте осуществления, терапевтическую/фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить с помощью безыгольного устройства для подкожных инъекций, такого как устройства, описанные в US 5,399,163; US 5,383,851; US 5,312,335; US 5,064,413; US 4,941,880; US 4,790,824; или US 4,596,556. Примеры хорошо известных имплантатов и модулей, используемых в настоящем изобретении, включают те, что описаны в: US 4,487,603, в котором описан имплантируемая микроинфузионная помпа для выдачи лекарств с контролируемой скоростью; US 4,486,194, в котором описано терапевтическое устройство для введения лекарств через кожу; US 4,447,233, в котором описана помпа для инфузий лекарств для доставки лекарств с точной скоростью инфузии; US 4,447,224, в котором описано имплантируемое инфузионное устройство с переменным потоком для непрерывной доставки лекарств; US 4,439,196, в котором описана осмотическая система доставки лекарственных средств, имеющая многокамерные отсеки; и US 4,475,916, в котором раскрыта осмотическая система доставки лекарств.

[335] Многие другие такие имплантаты, системы доставки и модули известны специалистам в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить надлежащее распределение in vivo. Например, гематоэнцефалический барьер (BBB) исключает многие высокогидрофильные соединения. Чтобы гарантировать, что соединения по настоящему изобретению пересекают BBB (при желании), их можно приготовить, например, в липосомах. О способах изготовления липосом см., например, US 4,522,811; US 5,374,548; и US 5,399,331. Липосомы могут содержать одну или несколько групп, которые избирательно транспортируются в определенные клетки или органы и, таким образом, улучшают адресную доставку лекарственного средства (см., например, V.V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29: 685). Примеры таргетных групп включают фолиевую кислоту или биотин (см., например, US 5,416,016 на имя Low et al.); маннозиды (Umezawa et al., (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153: 1038); антитела (P.G. Bloeman et al. (1995) FEBS Lett. 357: 140; M. Owais et al. (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39: 180); и рецептор протеина сурфактанта A (Briscoe et al. (1995) Am. J. Physiol. 1233: 134).

[336] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению

(или соединения, используемые в настоящем изобретении) составляют в липосомах. В более предпочтительном варианте осуществления, липосомы включают таргетную группу. В наиболее предпочтительном варианте, соединения в липосомах доставляются болюсной инъекцией в место, расположенное проксимально к желаемой области. Такая композиция на основе липосом должна быть текучей до такой степени, чтобы ее можно было легко набирать шприцем, должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

[337] «Терапевтически эффективная доза» для терапии/лечения может быть измерена по объективным ответам, которые могут быть либо полными, либо частичными. Полный ответ (CR) определяется как отсутствие клинических, рентгенологических или других признаков состояния, нарушения или заболевания. Частичный ответ (PR) возникает в результате снижения заболеваемости более чем на 50%. Среднее время до прогрессирования является мерой, характеризующей устойчивость объективного ответа опухоли.

[338] «Терапевтически эффективная доза» для терапии/лечения также может быть измерена по ее способности стабилизировать прогрессирование состояния, нарушения или заболевания. Способность соединения ингибировать одну или несколько протеинкиназ или снижать жизнеспособность клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение, таких как раковые клетки, можно оценить с помощью соответствующих анализов in vitro, известных специалистам-практикам, таких как описаны в настоящем документе (в частности, в приведенных ниже примерах). Альтернативно, свойства соединения, описанного в настоящем изобретении, могут быть оценены путем исследования способности соединения в соответствующих модельных системах животных, известных специалисту-практику, таких как те, которые описаны в настоящем документе (в частности, в приведенных ниже примерах). Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению может лечить, излечивать, облегчать, ослаблять, изменять, излечивать, облегчать, улучшать или воздействовать на состояние, нарушение или заболевание или на симптомы состояния, нарушения или заболевания или на предрасположенность к состоянию, нарушению или заболеванию у индивидуума. Специалист в данной области техники сможет определить такие количества на основе таких факторов, как размер индивидуума, тяжесть симптомов индивидуума и конкретная выбранная композиция или путь введения.

[339] Фармацевтическая композиция по изобретению также может, при желании, быть представлена в упаковке или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или несколько (например, единичных) дозированных форм, содержащих активное соединение. Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. К упаковке или диспенсеру может прилагаться листовка или другая информация; в частности, описание (для пациента и/или лечащего врача) существенной информации или подробностей о фармацевтической композиции,

содержащейся в упаковке, например, как вводить, рекомендуемые дозировки, информация о безопасности и/или побочных эффектах.

[340] В конкретном варианте осуществления, фармацевтическая композиция по изобретению составлена для перорального введения, и в альтернативном конкретном варианте осуществления, фармацевтическая композиция по изобретению составлена для внутривенного введения.

[341] В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция по изобретению находится в стандартной дозированной форме и, в частности, может быть в стандартной дозированной форме, которая составлена для перорального введения.

[342] Каждая такая стандартная дозированная форма может содержать (например, она может содержать) от 1 до 950 мг соединения, такого как ингибитор киназы по первому аспекту или соединение, используемое по пятому аспекту (например, ингибитор киназы, имеющий общую формулу (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa) (или соединение общей формулы (Ib), (IIb), (IIIb), (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc) или (VIIIc)) или сольват, соль (в частности, фармацевтически приемлемая соль), N-оксид (в частности, N-оксид R^{1a}, $R^{6'}$ и/или $R^{6''}$), комплекс, полиморф, кристаллическая форма, рацемическая смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форма, меченная изотопами, пролекарство (в частности, пролекарство формулы (IXa), (Xa), (XIa) или (XIIa) (или (IXb), (Xb), (IXc) или (Xc)) и/или содержать, по меньшей мере, одну дериватизированную гидроксильную группу, как указано выше, или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическую форму, рацемическую смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, меченную изотопами форму или их комбинацию), или их комбинацию). В частности, (например, каждая) такая стандартная дозированная форма может содержать (например, она может содержать) от 2 до 150 мг такого соединения; и, предпочтительно, от 10 до 150 мг такого соединения.

[343] В частности, в таких вариантах осуществления, фармацевтическая композиция по изобретению, которая находится в стандартной дозированной форме (и, в частности, композиция в стандартной дозированной форме, которая составлена для перорального введения), может содержать (например, она может содержать) - для каждой стандартной дозированной формы - примерное количество такого соединения, выбранное из списка количеств, состоящего из: 2 мг, 5 мг, 15 мг, 20 мг, 50 мг, 70 мг, 80 мг, 100 мг и 140 мг; в частности, включающий (например, содержащий) количество примерно 20 мг, 50 мг, 70 мг или 100 мг соединения по изобретению (или соединения, используемого в изобретении).

[344] В одном конкретном варианте осуществления, фармацевтическая композиция по изобретению представляет собой (например, составлена в виде) таблетку, каплет или капсулу; подходящим образом, фармацевтическая композиция по изобретению (например, ее стандартная дозированная форма) представляет собой каплет. Способы составления (например, изготовления) таблеток и каплетов описаны, например, в другом месте настоящего документа.

[345] Подходящие эксципиенты для фармацевтических композиций по изобретению, в частности, когда они сформированы в виде таблетки или каплета, включают, и конкретные варианты осуществления такой фармацевтической композиции по изобретению включают те, которые дополнительно содержат один или несколько (например, все) эксципиенты, выбранные из списка, состоящего из: лактозы (например, моногидрата лактозы), микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, гидроксипропилцеллюлозы и стеарата магния.

Терапевтические и другие области применения

[346] В **третьем аспекте** в настоящей заявке предложено **соединение,** указанное выше под заголовком «Соединения», **или фармацевтическая композиция,** как указано выше в разделе «Фармацевтические композиции» **для применения в качестве лекарственного средства,** например, для применения в терапии.

[347] Предполагается, что соединение, указанное выше под заголовком «Соединения», может быть использовано для ингибирования: (i) киназы, такой как описанная в настоящем документе, в частности, SRC, ABL/BCR-ABL, SRC, HCK, PDGFR, CSFR1, LCK, SIK1, SIK2, SIK3, FLT3 и/или KIT, и/или PHA2, EPHA4 и ACK1, и/или NEK11, WEE1, WNK2, Aurora-A, Aurora-B и TBK1, такие как SIK3, ABL/BCR-ABL, SRC, HCK, PDGFR и/или CSF1R; и/или (ii) клеточной резистентности к (например, клеточно-опосредованному) иммунному ответу. Например, в родственном аспекте, соединение (особенно, если соединение является одним из первого аспекта изобретения) можно использовать в способе лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта (в частности, у пациента-человека), включающего введение субъекту соединения, при этом заболевание или состояние связано с такой киназой.

[348] В частности (и как дополнительно описано в пятом аспекте ниже) предполагается, что соединение, указанное выше под заголовком «Соединения», может быть использовано для лечения пролиферативного нарушения (такого как MPAL), характеризующегося (или клетками, вовлеченными в пролиферативное нарушение, характеризующимися), *среди прочего,* присутствием белка MEF2C (такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок MEF2C в качестве активного фактора транскрипции), хромосомной транслокацией человека в 11q23 и/или слитым онкобелком KMT2A.

[349] Соединения по изобретению (или соединения, используемые в пятом аспекте изобретения) можно применять для лечения отдельно или в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, например, в комбинации с теми, которые определены или описаны в других местах настоящего документа, и которые включают ингибитор EGFR, гемцитабин, доцетаксел и ингибитор иммунных контрольных точек (например, ингибитор PD1, PDLL, CTLA-4, LAG3 или IDO1, и, в частности, ингибитор иммунных контрольных точек, выбранный из списка, состоящего из: ниволумаба, релатлимаба, ипилимумаба и BMS-986205), TNF или агонист передачи сигналов TNFR1 или TNFR2, адоптивную клеточную терапию, включающую CAR T-

клетки, направленную против опухолевого антигена, вакцины, включая вакцинацию на основе дендритных клеток (DC), или агент, который способен индуцировать или индуцирует воздействие на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, TNF или агониста передачи сигналов TNFR1, вводят субъекту.

[350] Лечение, включающее или использующее такие соединения, может проводиться дома, в кабинете врача, в клинике, амбулаторном отделении больницы или в больнице. Лечение обычно начинается под наблюдением врача, чтобы медицинский персонал мог внимательно наблюдать за эффектами лечения и вносить любые необходимые коррективы. Продолжительность лечения зависит от возраста и состояния пациента, а также от того, как пациент отвечает на лечение.

[351] Человек, имеющий более высокий риск развития состояния, нарушения или заболевания, может получать профилактическое лечение для ингибирования или задержки симптомов состояния, нарушения или заболевания.

[352] Термин «лечение» известен специалистам в данной области техники и включает применение или введение терапевтического средства (например, фармацевтической композиции, содержащей указанный агент) или процедуры пациенту, или применение или введение терапевтического агента (например, фармацевтической композиции, содержащей указанный агент) или процедуры в клетку, клеточную культуру, клеточную линию, образец, ткань или орган, выделенные от пациента, у которого есть состояние, нарушение или заболевание, симптом состояния, нарушения или заболевания или предрасположенность к состоянию, нарушению или заболеванию, с целью вылечить, исцелить, облегчить, облегчить, изменить, исправить, улучшить, улучшить, повлиять или предотвратить состояние, нарушение или заболевание, симптомы состояния, нарушения или заболевания или предрасположенность к состоянию, нарушению или заболеванию. Следовательно, термин «лечение» может включать профилактическое лечение состояния, нарушения или заболевания или симптома состояния, нарушения или заболевания. Терапевтический агент, используемый в лечении, включает ингибиторы киназы по изобретению (или соединения, используемые в пятом аспекте настоящего изобретения) и включает, помимо прочего, дополнительные терапевтические агенты, которые могут представлять собой малые молекулы, пептиды, пептидомиметики, полипептиды/белки, антитела, нуклеотиды, такие как ДНК или РНК, клетки, вирусы, рибозимы, киРНК и антисмысловые олигонуклеотиды.

[353] Соответственно, в **одном четвертом аспекте** и, как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, настоящее изобретение относится к **соединению,** указанному под заголовком «Соединения» (например, ингибитору киназы, имеющему общую формулу (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa), или сольвату, соли (в частности, фармацевтически приемлемой соли), N-оксиду (в частности, N-оксидам R^{1a}), комплексу, полиморфу, кристаллической форме, рацемической смеси, диастереомеру, энантиомеру, таутомеру, конформеру, форме, меченной изотопами, пролекарству (в частности,

пролекарству, имеющему формулу (IXa), (Xa), (XIa), или (XIIa) и/или имеющему, по меньшей мере, одну дериватизированную гидроксильную группу, как указано выше, или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическую форму, рацемическую смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форму, меченную изотопами или их комбинацию) или их комбинацию) **для применения при лечении пролиферативного нарушения** у субъекта.

[354] В **другом четвертом аспекте** и, как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, настоящее изобретение относится к **фармацевтической композиции,** как описано выше (например, композиции, содержащей соединение, указанное под заголовком «Соединения» (например, ингибитор киназы, имеющий общую формулу (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa), или сольват, соль (в частности, фармацевтически приемлемую соль), N-оксид (в частности, N-оксиды R^{1a}), комплекс, полиморф, кристаллическую форму, рацемическую смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форму, меченную изотопами, пролекарство (в частности, пролекарство, имеющее формулу (IXa), (Xa), (XIa) или (XIIa) и/или имеющие, по меньшей мере, одну производную гидроксильную группу, как указано выше, или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическую форму, рацемическую смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форму, меченную изотопами или их комбинацию) или их комбинацию)) **для применения в лечении t пролиферативного нарушения** у субъекта.

[355] В **родственном четвертом аспекте,** как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, настоящее изобретение относится к **способу лечения пролиферативного нарушения** у субъекта, включающему введение субъекту (например, терапевтически эффективного количества): (X) соединения, указанного в разделе «Соединения» (например, ингибитора киназы, имеющего общую формулу (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa), или (VIIIa), или сольвата, соли (в частности, фармацевтически приемлемой соли), N-оксида (в частности, N-оксидов R^{1a}), комплекса, полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченной изотопами, пролекарства (в частности, пролекарства, имеющего формулу (IXa), (Xa), (XIa) или (XIIa) и/или имеющего, по меньшей мере, одну дериватизированную гидроксильную группу, как указано выше, или сольвата, соли, N-оксида, комплекса, полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченой изотопами, или их комбинации), или их комбинацию); или (Y) фармацевтической композиции, как описано выше (например, содержащей соединение, указанное в разделе «Соединения» (например, ингибитора киназы, имеющего общую формулу (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa), или сольвата, соли (в частности, фармацевтически приемлемой соли), N-оксида (в частности, N-оксидов R^{1a}), комплекса, полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченной изотопами, пролекарства (в

частности, пролекарства, имеющего формулу (IXa), (Xa), (XIa) или (XIIa) и/или имеющего, по меньшей мере, одну дериватизированную гидроксильную группу, как указано выше, или сольвата, соли, N-оксида, комплекса, полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченой изотопами, или их комбинации), или их комбинацию)).

[356] В **другом родственном четвертом аспекте** и, как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, настоящее изобретение относится к **применению соединения,** указанного под заголовком «Соединения» (например, ингибитора киназы, имеющего общую формулу (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa), или сольвата, соли (в частности, фармацевтически приемлемой соли), N-оксида (в частности, N-оксидов R^{1a}), комплекса, полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченной изотопами, пролекарства (в частности, пролекарства, имеющего формулу (IXa), (Xa), (XIa) или (XIIa) и/или имеющего, по меньшей мере, одну дериватизированную гидроксильную группу, как указано выше, или сольвата, соли, N-оксида, комплекса, полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченой изотопами, или их комбинации), или их комбинацию) **для производства лекарственного средства для лечения пролиферативного нарушения** у субъекта.

[357] В таких четвертых аспектах, лечение таким применением или способом включает введение субъекту (например, терапевтически эффективного количества) соединения или фармацевтической композиции по изобретению.

[358] Кроме того, в **пятом аспекте,** как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, настоящее изобретение относится к **соединению для применения или фармацевтической композиции для применения при лечении пролиферативного нарушения** у субъекта, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции субъекту, где соединение выбрано из (a) соединения по первому аспекту (например, ингибитора киназы, имеющего общую формулу (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa), или сольвата, соли (в частности, фармацевтически приемлемой соли), N-оксида (в частности, N-оксидов R^{1a}), комплекса, полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченной изотопами, пролекарства (в частности, пролекарства, имеющего формулу (IXa), (Xa), (XIa) или (XIIa) и/или имеющего, по меньшей мере, одну дериватизированную гидроксильную группу, как указано выше, или сольвата, соли, N-оксида, комплекса, полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченой изотопами, или их комбинации), или их комбинацию); (b) соединения формулы (Ib), как определено в настоящем документе (например, соединения, имеющего общую формулу (Ib), (IIb) или (IIIb), или сольвата, соли (в частности, фармацевтически приемлемой соли), N-оксида (в частности, N-оксидов R^{1a} и/или $R^{6'}$), комплекса,

полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченной изотопами, пролекарства (в частности, пролекарства, имеющего формулу (IXb) или (Xb) и/или имеющего, по меньшей мере, одну производную гидроксильную группу, как указано выше, или сольвата, соли, N-оксида, комплекса, полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченной изотопами, или их комбинации), или их комбинации); и (c) соединения формулы (Ic), как определено в настоящем документе (например, соединения, имеющего общую формулу (Ic), (IIc), (IIIc), (IVc), (Vc), (VIc), (VIIc), или (VIIIc), или сольвата, соли (в частности, фармацевтически приемлемой соли), N-оксида (в частности, N-оксидов R^{1a} и/или $R^{6"}$), комплекса, полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченной изотопами, пролекарства (в частности, пролекарства, имеющего формулу (IXc) или (Xc) и/или имеющего, по меньшей мере, одну производную гидроксильную группу, как указано выше, или сольвата, соли, N-оксида, комплекса, полиморфа, кристаллической формы, рацемической смеси, диастереомера, энантиомера, таутомера, конформера, формы, меченной изотопами или их комбинации), или их комбинации), или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение и, необязательно, фармацевтически приемлемый эксципиент; где пролиферативное нарушение выбрано из одного или нескольких из (α)-(γ): (α) пролиферативное нарушение, характеризующееся (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующееся) присутствием (или количеством) фактора белка-энхансера миоцитов 2C (MEF2C), такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок MEF2C, в качестве активного фактора транскрипции; предпочтительно, когда пролиферативное нарушение дополнительно характеризуется (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, дополнительно характеризуются) присутствием (или некоторым количеством белка фосфорилированной гистондеацетилазы 4 (HDAC4), такого как белок HDAC4, фосфорилированный с помощью SIK3; и/или (β) пролиферативное заболевание, характеризующееся: (i) присутствием хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствием реаранжировки гена лизинметилтрансферазы 2A (KMT2A); (iii) присутствием (или количеством) слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) присутствием мутации в гене протоонкогена K-RAS GTPase (KRAS) и/или в гене фактора транскрипции 1 семейства RUNX (RUNX1); и/или (γ) острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL). В родственном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения у субъекта, включающему введение субъекту соединения или фармацевтической композиции, как определено в пятом аспекте, где пролиферативное нарушение соответствует определению в пятом аспекте. В одном варианте осуществления пятого аспекта, соединение формулы (Ic) не включает соединения, которые принадлежат к одной или нескольким группам (1), (2), (3), (4), (5) и/или (6) (такие как соединения одной или нескольких групп (1) (в частности, соединения группы (1), когда R^{1a} представляет собой 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил), (2) и/ или (4)

(в частности, соединения, в частности, соединения 2-[(6-{[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]амино}пиридин-2-ил)амино]-4-метил-N-[1-(фенилметил)-1H-индазол-5-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 2-[(6-{[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]амино}пиридин-2-ил)амино]-N-[1-(фенилметил)-1H-индазол-5-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид), указанные выше для «Соединения». В одном варианте осуществления пятого аспекта, соединение формулы (Ib) не охватывает соединения, которые принадлежат к одной или нескольким группам (7) (такие как, в частности, соединения группы (7)(i), когда R^{1a} равен 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил), (8), (9) и/или (10), как указано выше под заголовком «Соединения».

[359] В одном конкретном варианте осуществления таких аспектов, субъектом является человек, предпочтительно, взрослый человек. Например, человек в возрасте 18 (или 16) лет или старше, такой как человек в возрасте от примерно 18 (или 16) до 90 лет или от 18 (или 16) до 80 лет. В некоторых таких вариантах осуществления, взрослый человек имеет возраст примерно 20 или старше, 30 или старше, 35 или старше, 40 или старше, 45 или старше, 50 или старше или 55 или старше. В частности, в таких вариантах осуществления взрослый человек представляет собой молодого человека (например, от примерно 18 (или 16) до 45 (или 40) или от примерно 30 до 45 (или 40)), среднего возраста (например, от примерно от 45 (или 40) до 65 (или 60), или от 45 (или 40)) до 55 (или 50), или от 55 (или 50) до 65 (или 60), или пожилого (например, от примерно 60 до 90 лет (или старше, например, 92, 95 или 98 лет), от примерно 65 до 85 лет или от примерно 70 до 88 лет).

[360] Альтернативно таким вариантам осуществления, субъект, которого лечат, представляет собой человека детского возраста, моложе примерно 18 (или 16). Например, такому человеку может быть от примерно 3 до 18 (или 16), например, от примерно 5 до 16, или от примерно 10 до 16, или от 12 до 17 лет. Человеком детского возраста может быть младенец (например, от примерно двух месяцев до примерно 2 лет), малыш (например, от примерно 2 лет до примерно 4 лет), ребенок раннего возраста (например, от примерно 4 лет до примерно 9 лет), предподросткового возраста (например, от примерно 9 лет до примерно 12 или 13 (или 11 или 14) лет) или подросток (например, от примерно 12 или 13 (или 11 или 14) лет до примерно 15 (или 16 или 17) лет).

[361] В одном варианте осуществления таких аспектов, лечение включает введение нуждающемуся в этом взрослому человеку соединения по изобретению в количестве менее примерно 140 мг в день (например, в составе фармацевтической композиции). Например, необязательно, когда пролиферативное нарушение не находится (например, субъект страдает от пролиферативного нарушения, которое не находится) в хронической фазе Ph+ CML. В альтернативном варианте осуществления таких аспектов, лечение включает введение нуждающемуся в этом взрослому человеку количества такого соединения (например, содержащегося в фармацевтической композиции) более примерно 140 мг в день, например, более 150 мг в день.

[362] В другом варианте осуществления таких аспектов, лечение включает

введение нуждающемуся в этом взрослому человеку количества соединения по изобретению или соединения, используемого по изобретению (например, содержащегося в фармацевтической композиции), менее чем примерно 100 мг в день. Например, необязательно, когда пролиферативное нарушение представляет собой (например, субъект страдает) хроническую фазу Ph+ CML. В альтернативном варианте осуществления таких аспектов, лечение включает введение нуждающемуся в этом взрослому человеку количества такого соединения или соединения, используемого в изобретении (например, в составе фармацевтической композиции), превышающего примерно 100 мг в день, например, более 120 мг в день.

[363] В одном альтернативном варианте осуществления, лечение включает введение нуждающемуся в этом человеку детского возраста количества соединения по изобретению (или соединения, используемого по изобретению):

• менее 40 мг в день для детей с массой тела от 10 до менее 20 кг;

• менее 60 мг в день для детей с массой тела от 20 до менее 30 кг;

• менее 70 мг в день для детей с массой тела от 30 до менее 45 кг; или

• менее 100 мг в день для детей с массой тела не менее 45 кг.

[364] В еще одном альтернативном варианте осуществления, лечение включает введение нуждающемуся в этом человеку детского возраста количества соединения по изобретению (или соединения, используемого по изобретению):

• более 40 мг в день для детей с массой тела от 10 кг до менее 20 кг;

• более 60 мг в день для педиатрических пациентов с массой тела от 20 кг до менее 30 кг;

• более 70 мг в день для детей с массой тела от 30 до менее 45 кг; или

• более 100 мг в день для детей с массой тела не менее 45 кг.

[365] Что касается тех вариантов осуществления, где некоторое количество такого соединения вводится (например, должно быть введено) субъекту-человеку, такое количество можно вводить реже, чем ежедневно. Например, заданное количество «менее 40 мг в день» может быть достигнуто путем введения, например, 35, 30 или 20 мг каждый день или 75, 65 или 40 мг один раз в два дня (или реже).

[366] В конкретном варианте осуществления, во время (или после) такого введения (например, терапевтически эффективного) количества соединения по изобретению (или соединения, используемого в изобретении) субъект менее вероятно (например, не будет) будет иметь (или страдать от) побочную реакцию, такую как миелодепрессия.

[367] В одном из таких конкретных вариантов осуществления, при (или после) такого введения (например, терапевтически эффективного) количества соединения по изобретению (или соединения, используемого в изобретении) субъект менее вероятно (например, не будет) будет иметь (или страдать от) не гематологическую побочную реакцию, такую как кардиологическая неблагоприятная реакция.

[368] В более конкретном из таких вариантов осуществления, при (или после) такого введения (например, терапевтически эффективного) количества соединения,

субъект менее вероятно (например, не будет) будет иметь (или страдать) удлинением интервала QT.

[369] В одном варианте осуществления, субъект характеризуется отсутствием одновременного применения сильного ингибитора CYP3A4. Например, нельзя одновременно принимать кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, ритонавир, телитромицин или пить грейпфрутовый сок.

[370] Заболевание, нарушение или состояние, в контексте описываемого в настоящем документе изобретения, в некоторых вариантах осуществления представляет собой пролиферативное нарушение (включая состояние или симптом, связанный с таким нарушением).

[371] «Пролиферативное нарушение» относится к нарушению, характеризующемуся аномальной пролиферацией клеток. Пролиферативное нарушение не предполагает какого-либо ограничения скорости роста клеток, а просто указывает на потерю нормального контроля, влияющего на рост и деление клеток. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, клетки с пролиферативным нарушением могут иметь такую же скорость клеточного деления, что и нормальные клетки, но не реагировать на сигналы, ограничивающие такой рост. В понятие «пролиферативное нарушение» входит новообразование или опухоль, представляющую собой аномальный рост ткани или клеток. Рак понимается в данной области техники и включает любое из различных злокачественных новообразований, характеризующихся пролиферацией клеток, которые обладают способностью проникать в окружающие ткани и/или метастазировать в новые места колонизации. Пролиферативные нарушения включают рак, атеросклероз, ревматоидный артрит, идиопатический легочный фиброз и цирроз печени. К не раковым пролиферативным нарушениям также относятся гиперпролиферация клеток кожи, такая как псориаз и его различные клинические формы, синдром Рейтера, красный волосистый питириаз и гиперпролиферативные варианты нарушений кератинизации (например, актинический кератоз, сенильный кератоз), склеродермия и подобные.

[372] В более конкретных вариантах осуществления, пролиферативное нарушение представляет собой рак или опухоль, в частности солидную опухоль (включая состояние или симптом, связанный с таким раком или опухолью). Такие пролиферативные нарушения, включают, но не ограничены ими, рак головы и шеи, плоскоклеточный рак, множественную миелому, солитарную плазмоцитому, почечно-клеточный рак, ретинобластому, герминогенные опухоли, гепатобластому, гепатоцеллюлярную карциному, меланому, рабдоидную опухоль почки, саркому Юинга, хондросаркому, любые гематологические злокачественные новообразования (например, хронический лимфобластный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, миелодиспластический синдром, волосатоклеточный лейкоз,

тучноклеточный лейкоз, новообразование тучных клеток, фолликулярную лимфому, диффузную крупноклеточную лимфому, мантийноклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны, лимфому Беркитта, грибовидный микоз, синдром seary, кожную Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, хронические миелопролиферативные заболевания, миелофиброз, миелоидную метаплазию, системный мастоцитоз) и опухоли центральной нервной системы (например, рак головного мозга, глиобластому, не глиобластомный рак головного мозга, менингиому, аденому гипофиза, вестибулярную шванному, примитивную нейроэктодермальную опухоль, медуллобластому, астроцитому, анапластическую астроцитому, олигодендроглиому, эпендимому и папиллому сосудистого сплетения), миелопролиферативные заболевания (например, истинную полицитемию, тромбоцитемию, идиопатический миелфиброз), саркому мягких тканей, рак щитовидной железы, рак эндометрия, карциноидный рак или рак печени.

[373] В конкретном варианте осуществления, различные аспекты изобретения относятся (например, в которых используются соединения или фармацевтические композиции по изобретению) к лечению пролиферативных нарушений, которые включают нарушения, описанные в настоящем документе. Соответственно, в таких вариантах осуществления, пролиферативное нарушение может представлять собой рак или опухоль.

[374] В некоторых вариантах осуществления различных аспектов изобретения, пролиферативное нарушение выбрано из одного или нескольких из:

• острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL), особенно MPAL с реаранжировкой MLL (KMT2A); и/или

• пролиферативное нарушение, характеризующееся (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующееся): (i) присутствием хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствием реаранжировки гена лизинметилтрансферазы 2A (*KMT2A)*; (iii) присутствием слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) присутствием мутации в гене протоонкогена K-RAS GTPase (KRAS) и/или в гене транскрипционного фактора 1 семейства RUNX (RUNX1); и/или

• пролиферативное нарушение, характеризующееся (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующееся) присутствием белка энхансера фактора миоцитов 2C (MEF2C).

[375] В конкретных вариантах осуществления, пролиферативное нарушение может представлять собой острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL); также известный как «лейкоз смешанного происхождения» (MLL). MPAL является очень агрессивным раком крови, который преимущественно возникает у детей и, в отличие от других видов острых лейкозов у детей, имеет неблагоприятный прогноз (обзор Slany 2009, Haematologica 94:984). Одна форма MPAL характеризуется присутствием слитых белков лизинметилтрансферазы 2A (KMT2A) (также известных как слитые белки MLL), которые являются результатом хромосомных транслокаций, влияющих на ген KMT2A (также

известный как ген MLL1) в 11q23. Эта реаранжировка KMT2A/MLL является вторым наиболее частым генетическим поражением при MPAL (MPAL MLL+). Эти события трансляции 11q23 сопоставляют амино-конец гистонметилтрансферазы KMT2A с множеством различных (транслокационных) партнеров по слиянию, которые разрушают нормальную гистонметилтрансферазную функцию KMT2A, и заменяют ее гетерологичными функциями, обеспечиваемыми (транслокационным) партнером по слиянию. Полученные белковые химеры являются регуляторами транскрипции, которые берут под контроль мишени, обычно контролируемые KMT2A. В частности, фактор транскрипции MEF2C может контролироваться KMT2A и описан как онкоген при острых лейкозах у детей. Экспрессия MEF2C связана с реаранжировкой слитого гена KMT2A при AML (Schwieger et al 2009, Blood 114:2476), и экспрессия MEF2C определяет подмножество пациентов с AML с плохим исходом выживания (Lazlo et al 2015, J Hematol & Oncol 8:115). В одном из таких вариантов осуществления, пролиферативное нарушение представляет собой MPAL с реаранжировкой MLL (KMT2A).

[376] В конкретных вариантах осуществления пролиферативное нарушение может характеризоваться (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, могут характеризоваться) присутствием хромосомной транслокации человека в 11q23, такой как транслокация хромосомы человека, выбранная из группы, состоящей из: t(4,11), t(9,11), t(11,19), t(10,11) и t(6,11), в частности, t(4;11)(q21;q23) [TPG: AF4], t(9;11)(p22;q23) [TPG: AF9], t(11;19)(q23;p13.3) [TPG: ENL], ins(10;11)(p12;q23q13) [TPG: AF10], t(11;19)(q23;p13.1) [TPG: ELL] и t(6;11)(q27;q23) [TPG: AF6]. В других вариантах осуществления, хромосомная транслокация человека может быть любой из транслокаций, указанных в таблице 2 из Meyer et al 2018.

[377] Ген лизинметилтрансферазы 2A (KMT2A) на хромосоме 11q23 человека (ранее называвшийся геном лейкоза смешанной линии 1, MLL1) может быть нарушен такими транслокациями; производя слияние с одним из более чем 90 (известных) генов-партнеров по транслокации (Meyer et al 2018, Leukemia 32:273). Большинство лейкозов возникает в результате слияния KMT2A с одним из примерно шести общих (транслокационных) генов-партнеров (согласно обзору Winters & Bernt 2017, Front Ped 5:4), при этом на девять специфических слияний генов приходится более 90% всех незаконных рекомбинаций слияний KMT2A (Meyer et al 2018). Примерно 10% или все лейкозы содержат такие транслокации (и, следовательно, гены слияния KMT2A).

[378] В некоторых вариантах осуществления, пролиферативное нарушение может характеризоваться (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, могут характеризоваться) присутствием реаранжировки гена лизинметилтрансферазы 2A (KMT2A) и/или присутствием слитого онкобелка KMT2A. Например, слитый онкобелок KMT2A может присутствовать в количестве (например, количественном количестве), таком как количество, превышающее физиологическое количество (например, для этого типа клеток и/или этого времени/стадии), в том числе из-за экспрессии или гиперэкспрессии белка. В другом варианте осуществления, такой белок может

присутствовать в количестве (например, количественном количестве), превышающем пороговое количество или выходящем за рамки эталонного распределения количеств такого белка. В частности, в таких вариантах осуществления, реаранжировка гена KMT2A включает, или слитый онкобелок KMT2A экспрессируется в результате реаранжировки, которая включает слияние гена KMT2A с геном-партнером транслокации (TPG), выбранным из группы, состоящей из: AF4, AF9, ENL, AF10, ELL и AF6, в частности, выбранным из группы, состоящей из AF4, AF9 и ENL. Другие TPG могут включать EPS15 или AF1Q или любые другие TPG, указанные в строках с 10 по 20, с 21 по 30, с 31 по 40, с 41 по 50, с 51 по 60, с 61 по 70, с 71 по 80, 81, 82 и /или 83 или таблицы 1 из Meyer et al 2018.

[379] Некоторые TPG могут быть связаны с определенными пролиферативными нарушениями, и в конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, пролиферативное нарушение и TPG гена KMT2A выбраны из группы, показанной на фигуре 23 (из Meyer et al 2018).

[380] Тарумото и соавторы (2018, Mol Cell 69:1017) показали, что активность MEF2C при AML обусловлена SIK3-фосфорилированием HDAC4 и что нокаут SIK3 или химическое ингибирование низкомолекулярным соединением HG-9-91-01 сильно снижает жизнеспособность нескольких клеточных линий AML, ассоциированных с MPAL (включая MOLM-13 и MV4-11): поскольку цитоплазматическое удержание SIK3-фосфорилированного HDAC4 регулирует активность MEF2C, предотвращая действие локализованного в ядре (не фосфорилированного) HDAC4 в качестве репрессивного кофактора MEF2C, фактора трансакции генов выживания/поддержания опухоли, связанного с пролиферацией AML (фигура 19).

[381] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, пролиферативное нарушение может быть одним (или несколькими) характеризующимся (или клетками, вовлеченными в пролиферативное нарушение, характеризующееся) присутствием белка энхансера фактора миоцитов 2C (MEF2C). Например, белок MEF2C может присутствовать в количестве (например, количественном количестве), таком как количество, превышающее физиологическое количество (например, для этого типа клеток и/или этого времени/стадии), в том числе в результате экспрессии или избыточной экспрессии белка. В другом варианте осуществления, такой белок может присутствовать в количестве (например, количественном количестве), превышающем пороговое количество или выходящем за рамки эталонного распределения количеств такого белка. В частности, в таких вариантах осуществления, белок MEF2C представляет собой фосфорилированный белок MEF2C, такой как белок, фосфорилированный киназой MARK (Vakoc & Kentis 2018, Oncotarget 9:32276), такой как белок MEF2C, фосфорилированный по S222. Белок MEF2C может быть белком, который действует (например, является) активным фактором транскрипции. В конкретных вариантах осуществления, пролиферативное нарушение может быть дополнительно охарактеризовано (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, могут быть дополнительно охарактеризованы)

присутствием белка гистондеацетилазы 4 (HDAC4), предпочтительно в ядре клетки и/или фосфорилированного белка HDAC4 (например, белка HDAC4, фосфорилированного SIK3). Любой из таких белков HDAC4 может присутствовать в количестве (например, количественном количестве), таком как количество, превышающее физиологическое количество (например, для этого типа клеток и/или этого времени/стадии), в том числе из-за экспрессии или сверхэкспрессии белка. В другом варианте осуществления, такой белок может присутствовать в количестве (например, количественном количестве), превышающем пороговое количество или выходящем за рамки эталонного распределения количеств такого белка.

[382] Кроме того, Тарумото и соавторы (2020, Blood 135:56) отметили, что клеточные линии множественной миеломы и AML экспрессируют самые высокие уровни MEF2C и SIK3 по сравнению с другими линиями раковых клеток. В своем анализе 162 геномно охарактеризованных образцов AML человека в TCGA1, они обнаружили, что экспрессия MEF2C коррелирует не только с присутствием транслокаций MLL (11q23), но также коррелирует с мутациями протоонкогена K-RAS GTPase (KRAS) и мутациями фактора транскрипции 1 семейства RUNX (RUNX1).

[383] Следовательно, в некоторых вариантах осуществления, пролиферативное нарушение может характеризоваться (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, могут характеризоваться) присутствием мутации в гене KRAS и/или в гене RUNX1.

[384] Другая форма MPAL характеризуется реаранжировкой BCR/ABL. MPAL с t(9;22)(q34;q11.2) (или реаранжировкой BCR/ABL1) рассматривается как отдельный объект (Arber et al 2016, Blood 127:2391). Транслокация t(9;22)(q34;q11.2) приводит к образованию слитого гена BCR/ABL1, расположенного на филадельфийской хромосоме (Ph), что дает конститутивно активную тирозинкиназу BCR/ABL1.

[385] Следовательно, в других определенных вариантах осуществления различных аспектов изобретения, пролиферативное нарушение выбрано из одного или нескольких из:

• острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL), в частности, MPAL со слитым геном BCR/ABL1; и/или

• пролиферативное нарушение, характеризующееся (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующееся): (i) присутствием хромосомной транслокации человека t(9;22)(q34;q11.2); (ii) присутствием гена реаранжировки BCR/ABL1; (iii) присутствием слитого онкобелка BCR/ABL1.

[386] Соответственно, и в **другом аспекте,** изобретение относится к **соединению или фармацевтической композиции для применения при лечении пролиферативного нарушения** у субъекта, лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции субъекту, где соединение выбрано из следующих соединений (a)-(c), или (d), или (e), или фармацевтическая композиция содержит такое соединение и, необязательно, фармацевтически приемлемый эксципиент: (a) соединение формулы (Ia), такое как любой его вариант осуществления, как описано выше; (b) соединение формулы (Ib), такое как

любой его вариант осуществления, как описано выше; и (c) соединение формулы (Ic), такое как любой его вариант осуществления, как описано выше, и в каждом случае соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченые изотопами, пролекарства и их комбинации; или (d) дазатиниб, в частности, N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамид, моногидрат (фигура 1A); или (e) ARN-3261 (Vankayalapati et al 2017, AACR Cancer Res 77(13 Suppl): Abstract nr LB-296; US 9,260,426, US 9,890,153, US 9,951,062).

[387] В **родственном аспекте,** изобретение относится к **способу лечения пролиферативного нарушения** у субъекта, включающему введение субъекту такого соединения или фармацевтической композиции.

[388] В одном конкретном варианте осуществления таких дополнительных и связанных аспектов, пролиферативное нарушение выбрано из одного или нескольких из (X)-(Z):

(X) пролиферативное нарушение, характеризующееся (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующееся) присутствием (и/или количеством) белка энхансера фактора миоцитов 2C (MEF2C), такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок MEF2C, в качестве активного фактора транскрипции; предпочтительно, где пролиферативное нарушение дополнительно характеризуется (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, дополнительно характеризуются) присутствием (и/или количеством) фосфорилированного белка гистондеацетилазы 4 (HDAC4), такого как белок HDAC4, фосфорилированный SIK3; и/или

(Y) пролиферативное нарушение, характеризующееся (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующееся): (i) присутствием хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствием реаранжировки гена лизинметилтрансферазы 2A (*KMT2A)*; (iii) присутствием (и/или количеством) слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) присутствием мутации в гене протоонкогена K-RAS GTPase (KRAS) и/или в гене фактора транскрипции 1 семейства RUNX (RUNX1); и/или

(Z) острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL), особенно MPAL с реаранжировкой MLL (KMT2A).

[389] В других конкретных вариантах осуществления таких дополнительных и родственных аспектов, пролиферативное нарушение выбрано из одного или нескольких из (X') и (Y'):

(X') острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL), особенно MPAL со слитым геном BCR/ABL1; и/или

(Y') пролиферативное нарушение, характеризующееся (или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующееся): (i) присутствием хромосомной транслокации человека t(9;22)(q34;q11.2); (ii) присутствием гена реаранжировки BCR/ABL1; (iii) присутствием слитого онкобелка BCR/ABL1.

[390] В дополнительных вариантах осуществления таких аспектов, соединение представляет собой соединение, имеющее формулу (Ib) или (Ic), где L представляет собой связь, и R^6 представляет собой 5-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными R^7. В некоторых из таких вариантов осуществления соединение не является 5-тиазолкарбоксамидом, N-[1-[[2,4-бис(трифторметил)фенил]метил]-1H-пиразол-4-ил]-2-(2-пиридиниламино)- (CAS 2377755-04-7).

[391] В дополнительных вариантах осуществления таких аспектов, соединение представляет собой соединение, имеющее формулу (Ib) или (Ic), где L представляет собой связь, и R^6 представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, который содержит, по меньшей мере, один атом S в кольце и который необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^7, в частности, те варианты осуществления, где R^6 представляет собой тиенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя независимо выбранными R^7.

[392] В конкретных вариантах осуществления, такой R^6 замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^7, включая те варианты осуществления, в которых R^7 независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-2} алкила, где C_{1-2} алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными R^{30}.

[393] В некоторых вариантах осуществления таких аспектов, соединение имеет формулу (Ia), такую как соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, показанных в таблице A (или изображенных на фигуре 1E). В других аспектах, соединение может быть выбрано из группы, состоящей из **C7, E4, E9, E10** и **E16,** например, выбрано из соединения **E4, E9** или **E10.** В других аспектах, соединение может представлять собой **A8** (дазатиниб) или может представлять собой ARN-3261 (Vankayalapati et al 2017, AACR Cancer Res 77(13 Suppl): Abstract nr LB-296; US 9,260,426, US 9,890,153, US 9,951,062).

[394] В любом из таких аспектов, пролиферативное нарушение представляет собой, например, раковую опухоль, такую как рак или опухоль, описанные в другом месте настоящего документа. В конкретных вариантах осуществления, пролиферативное нарушение представляет собой гемопоэтическое злокачественное новообразование. Пролиферативное заболевание может быть лимфоидным злокачественным новообразованием.

[395] В частности, в таких вариантах осуществления, пролиферативное нарушение может представлять собой: (i) миелому, предпочтительно множественную миелому; или (ii) лейкоз, предпочтительно острый миелоидный лейкоз (AML) или острый лимфобластный лейкоз (ALL), более предпочтительно, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (T-ALL), MLL-AML или MLL-ALL. В других вариантах осуществления, пролиферативное нарушение может быть выбрано из группы, представленной на фигуре 23.

[396] Субъектом лечения, в связи с такими аспектами, может быть, соответственно,

педиатрический пациент; например, человек моложе примерно 18 лет (или 16 лет). Например, такому человеку может быть от примерно 3 до 18 (или 16), например, от примерно 5 до 16, или от примерно 10 до 16, или от 12 до 17 лет. Детским человеком может быть младенец (например, от примерно двух месяцев до примерно 2 лет), малыш (например, от примерно 2 лет до примерно 4 лет), ребенок раннего возраста (например, от примерно 4 лет до примерно 9 лет), предподросткового возраста (например, от примерно 9 лет и примерно 12 или 13 (или 11 или 14) лет) или подросток (например, от примерно 12 или 13 (или 11 или 14) лет и примерно 15 (или 16 или 17) лет).

[397] В дополнительных вариантах осуществления, субъект несет реаранжировку KMT2A (KMT2A-r). Например, субъект может быть пациентом, страдающим лейкозом KMT2A-r, в частности (например, педиатрическим) пациентом-человеком, как описано в другом месте настоящего документа.

[398] В одном конкретном варианте осуществления, рак представляет собой гемопоэтический или лимфоидный рак, и в одном таком варианте осуществления, пролиферативное нарушение представляет собой (например, субъект страдает или подозревается в наличии) лейкоз с филадельфийской хромосомой; например, хронический миелоидный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (Ph+ CML) или острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (Ph+ ALL).

[399] В определенном варианте осуществления, пролиферативное нарушение представляет собой (например, субъект (например, взрослый человек) страдает или подозревается в наличии):

• впервые выявленный (Ph+ CML) в хронической фазе;

• хронический, ускоренный или бластный CML с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии, включая иматиниб (например, иматиниба мезилат); или

• Ph+ острый лимфобластный лейкоз (ALL) и лимфоидный бластный CML с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии.

[400] В другом конкретном варианте осуществления, субъект представляет собой ребенка, и пролиферативное нарушение представляет собой (например, субъект страдает или подозревается в наличии):

• недавно диагностированный Ph+ CML в хронической фазе (Ph+ CML-CP) или Ph+ CML-CP с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии, включая иматиниб.

[401] В другом конкретном варианте осуществления, рак представляет собой солидную опухоль, и в одном таком варианте осуществления, пролиферативное нарушение представляет собой (например, субъект страдает или подозревается в наличии) солидную опухоль, являющуюся одной из опухолей, описанных в другом месте настоящего документа, например, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, легких, предстательной железы, меланому, рак яичников, рак пищевода, саркому и

колоректальный рак. В некоторых из таких вариантов осуществления, пролиферативное нарушение представляет собой (например, субъект страдает или подозревается в наличии) рак поджелудочной железы; в другом из таких вариантов осуществления, пролиферативное нарушение представляет собой (например, субъект страдает или подозревается в наличии) рак предстательной железы; и в еще одном из таких вариантов осуществления, пролиферативное нарушение представляет собой (например, субъект страдает или подозревается в наличии) рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого).

[402] Как описано в другом месте, соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению (или соединение, используемое по изобретению) может быть введено субъекту (например, в виде комбинированной терапии или схемы) с другой медицинской процедурой (например, дополнительным терапевтическим агентом, таким как описано в другом месте в настоящем документе, хирургией или лучевой терапией). Тогда такая схема комбинированного лечения может включать варианты осуществления, в которых такие воздействия/введения являются сопутствующими. В альтернативных вариантах осуществления, такие введения могут быть последовательными; в частности, те варианты осуществления, в которых соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению (или соединение, используемое в изобретении) вводят перед такой другой процедурой. Например, соединение (или фармацевтическую композицию) можно последовательно вводить в течение примерно 14 дней (например, до) другой процедуры, например, в течение примерно 10 дней, 7 дней, 5 дней, 2 дней или 1 дня (например, до) другой процедуры; и дополнительно включая случаи, когда соединение (или фармацевтическую композицию) можно вводить последовательно, примерно 48 часов, 24 часов, 12 часов, 8 часов, 6 часов, 4 часов, 2 часов, 1 часа, 30 минут, 15 минут или 5 минут (например, до) другой процедуры.

[403] Такие комбинированные схемы могут включать (например, дополнительное) введение субъекту:

• ингибитора EGFR и/или гемцитабина, в частности, когда пролиферативным нарушением является (например, субъект страдает или подозревается в наличии) рак поджелудочной железы;

• доцетаксела - в частности, когда пролиферативное нарушение представляет собой (например, субъект страдает или подозревается в наличии) рак предстательной железы; и/или

• ингибитора иммунной контрольной точки, в частности, когда пролиферативным нарушением является (например, субъект страдает или подозревается в наличии) рак легкого, такой как немелкоклеточный рак легкого.

[404] Типовой ингибитор иммунной контрольной точки, который может включать такую комбинированную терапию или схему, описан в других источниках и включает антитело или низкомолекулярный ингибитор PD1, PDL1, CTLA-4, LAG3 или IDO1, и, в частности, такой ингибитор иммунной контрольной точки может быть выбран из списка,

состоящего из: ниволумаба, релатлимаба, ипилимумаба и BMS-986205, в частности, ниволумаба.

[405] В других вариантах осуществления, комбинированные схемы могут включать (например, дополнительное) введение субъекту:

• иммунного активатора (например, агонистического) антитела, такого как антитело против OX40 (например, Yang et al. 2012, Blood 120:4533), 41BB, CD40 или ICOS (например, Deng et al. 2004, Hybrid Hybridomics 23:176), в частности, такого, которое повышают уровни TNF за счет стимулированных/стимулирования Т-клеток; и/или

• вакцинации на основе дендритных клеток (DC) (например, Lowe et al. 2014, Oncoimmunology 3:e27589).

[406] В одном конкретном варианте осуществления? пролиферативное нарушение (например, у субъекта) прогрессировало на (например, вопреки) стандартной терапии, или в другом варианте осуществления субъект может быть не в состоянии получать стандартную терапию, например, из-за ее непереносимости субъектом. В любом из таких вариантов осуществления, субъект может быть охарактеризован (например, стратифицирован) как прогрессирующий на стандартной терапии или неспособный получать (например, не переносящий) стандартную терапию.

[407] Примерами стандартной терапии могут быть иматиниб (например, для CML или ALL), доцетаксел (например, для рака предстательной железы) или иммунотерапия, такая как описанный в настоящем документе ингибитор иммунных контрольных точек (например, для меланомы или рака легких).

Сенсибилизация к иммунным ответам и ингибирование киназ

[408] Соединения по изобретению могут сенсибилизировать клетки, пораженные пролиферативным нарушением, к клеточно-опосредованному иммунному ответу.

[409] Соответственно, в одном варианте осуществления, лечение, включающее введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению субъекту, включает (например, опосредует или поддерживает) сенсибилизацию клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение (у субъекта), к клеточно-опосредованному иммунному ответу.

[410] В альтернативном варианте осуществления, лечение, включающее введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению субъекту, включает (например, опосредует или поддерживает) ингибирование киназы, участвующей в резистентности к клеточно-опосредованному иммунному ответу, такому как ингибирование SIK3 (у субъекта).

[411] В родственном варианте осуществления, лечение, включающее введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению субъекту, включает (например, опосредует или поддерживает) ингибирование киназы, участвующей в резистентности к клеточно-опосредованному иммунному ответу, такому как ингибирование SIK3 и (например, тем самым) сенсибилизации клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение (у субъекта), к клеточно-опосредованному иммунному

ответу.

[412] В **другом аспекте,** как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к **способу сенсибилизации клеток,** вовлеченных в пролиферативное нарушение, к клеточно-опосредованному иммунному ответу при лечении пролиферативного нарушения у субъекта, где способ включает введение субъекту соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению; и в другом дополнительном аспекте, как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к способу ингибирования киназы (у субъекта), участвующей в резистентности к клеточно-опосредованному иммунному ответу, такому как ингибирование при лечении пролиферативного нарушения у субъекта, где способ включает введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению субъекту.

[413] В **родственном дополнительном аспекте** и, как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к **соединению (или фармацевтической композиции)** по изобретению **для применения в качестве лекарственного средства** для: (i) сенсибилизации клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение (у субъекта) к клеточно-опосредованному иммунному ответу; и/или (ii) ингибирования киназы, вовлеченной в резистентность к клеточно-опосредованному иммунному ответу, такого как ингибирование SIK (у субъекта).

[414] В еще **одном родственном аспекте,** и как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к **соединению (или фармацевтической композиции)** по изобретению **для применения в качестве лекарственного средства** (например, иммуноонкологического лекарственного средства) для сенсибилизации клеток, вовлеченных в пролиферативное заболевание (такое как опухоль или рак), к клеточно-опосредованному иммунному ответу, например, сенсибилизации клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение (у субъекта), к уничтожению (гибели клеток), которое может быть индуцировано клеточно-опосредованным иммунным ответом. «Иммуноонкологическое» лекарственное средство известно специалисту в данной области техники и включает лекарственное средство, которое предназначено (например, специально разработано для) усиления одного или нескольких компонентов иммунной системы организма (такого, как человек) по отношению к раковым или опухолевым клеткам, присутствующим в таком организме. Иммуноонкологическим лекарственным средством может быть лекарственное средство (например, антитело), которое связывается с внешней молекулой иммунной (ингибирующей) контрольной точки (такой как молекула, описанная в другом месте в настоящем документе) и которое (например, непосредственно) подавляет функцию Т-клеток против раковых или опухолевых клеток, или иммуноонкологическим лекарственным средством может быть лекарственное

средство, которое ингибирует иммунный регулятор (такой как SIK3, как в настоящем изобретении), присущий раковым или опухолевым клеткам, где такой внутренний иммунный регулятор не активно (например, напрямую) подавляет Т-клетки, а скорее защищает опухоль или раковые клетки от иммунного ответа посредством механизма резистентности.

[415] В конкретных вариантах осуществления таких аспектов, клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение (у субъекта), могут быть сенсибилизированы к лизису (гибели клеток) посредством (например, индуцированы) клеточно-опосредованного иммунного ответа.

[416] «Солеиндуцируемая киназа 3» или «SIK3» (синонимы QSK и KIAA0999) является членом подсемейства серин/треониновых протеинкиназ, включая SIK1, SIK2 и SIK3, которые принадлежат к семейству AMP-активируемых протеинкиназ (AMPK). Белок SIK3 в контексте изобретения обычно представляет собой протеинкиназу. Соответствующая информация о белке SIK3 человека доступна на UniProt: Q9Y2K2 (версия записи 138 от 15 марта 2017), и белок SIK3 в контексте настоящего изобретения предпочтительно имеет аминокислотную последовательность, показанную в SIK3, версия записи 138 от 15 марта 2017 или версия записи 144 от 28 марта 2018, последовательности которых включены в настоящий документ посредством ссылки. SIK3 представляет собой цитоплазматический белок с серин/треонинкиназной активностью, которая регулируется посредством фосфорилирования консервативного остатка треонина (положение 163) в Т-петле киназного домена комплексом LKB1; фосфорилированием, которое, как сообщается, необходимо для каталитической активности SIK3 (Lizcano, JM et al.; EMBO J. 23, 833-843 (2004)). Для целей описанного в настоящем документе изобретения, термин «фосфорилированный SIK3» должен обозначать белок SIK3, который фосфорилирован по существу, так как белок SIK3 может быть (например, является) фосфорилированным LKB1, где, предпочтительно, такой фосфорилированный SIK3 содержит фосфор-треонин в положении аминокислоты 163. Фосфорилированный SIK3 в контексте изобретения представляет собой белок SIK3, который активируется в своем клеточно-биологическом контексте. Известно, по меньшей мере, четыре изоформы белка (SIK3-001 - SIK3-004), образованные путем альтернативного сплайсинга продукта гена SIK3. Ген SIK3 человека расположен в хромосомном положении 11q23.3 (HGNC gene Symbol Acc: HGNC:29165) и консервативен у многих видов, таких как шимпанзе, макака-резус, собака, корова, мышь, крыса, курица, рыбка данио и лягушка. Термин SIK3 в некоторых вариантах осуществления изобретения может также относиться к вариантам белка SIK3 человека, имеющим аминокислотную последовательность, которая, по существу, идентична или составляет, по меньшей мере, 80%, предпочтительно, 85%, более предпочтительно, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% идентичность последовательности аминокислотной последовательности SIK3, как описано выше, как определено с использованием, например, алгоритма «Blast 2 sequences», описанного Tatusova & Madden 1999 (FEMS Microbiol Lett 174: 247-250), и которые (предпочтительно) сохраняют биологическую

активность, идентичную или по существу идентичную соответствующему эталонному SIK3 (например, фосфорилируют один или несколько HDAC класса II (например, IIa), таких как HDAC4). Предпочтительные варианты белка SIK3 включают варианты его последовательности из-за полиморфизма последовательностей между популяциями соответствующих видов и внутри них, а также мутаций по сравнению с последовательностью SIK3 дикого типа, которые расположены в или в непосредственной близости от петли активности или петли активации SIK3 (T-петли). Предпочтительным вариантом белка SIK3 является мутация SIK3 T163, такая как мутация, влияющая на активацию SIK3. В предпочтительных вариантах осуществления, белок SIK3 по изобретению не является белком SIK1 (синонимы: SIK и SNF1LK) и/или не является белком SIK2 (синонимы: QIK, KIAA0781 и SNF1LK2). Аминокислотная последовательность SIK1 человека (UniProt: P57059; входная версия 168 от 15 марта 2017 г.) и человеческого SIK2 (UniProt: Q9H0K1; версия записи 153 от 15 марта 2017) включена в настоящий документ посредством ссылки. Термин SIK3 может означать, в зависимости от контекста (если не указано более конкретно), белок SIK3 (такой как описанный выше) или молекулу мРНК, кодирующую такой белок SIK3. Следует понимать аналогичное значение в отношении «SIK1» и «SIK2».

[417] Соединение, являющееся «ингибитором SIK3» (или «ингибитором SIK3»), представляет собой любой фрагмент, который ингибирует SIK3, что может означать ингибирование активности SIK3, особенно белка SIK3 и, в частности, фосфорилированного SIK3. Ингибитор SIK3 может нарушать (например, индуцировать снижение или уменьшение) эффективности, действенности, количества или скорости одного или нескольких видов активности SIK3, таких как один или несколько видов активности, описанных в настоящем документе, например, активности SIK3 по отношению к фосфорилированию HDAC класса II (например, IIa) (например, HDAC4) и/или для сенсибилизации клетки, пораженной пролиферативным нарушением, к клеточно-опосредованному иммунному ответу.

[418] Такая ингибирующая SIK3 группа может действовать напрямую, например, связываясь с SIK3 и уменьшая количество или скорость одного или нескольких свойств SIK3, таких как его функция, в частности, его способность действовать как киназа (например, фосфорилировать HDAC4), например, за счет снижения активности фосфорилированного SIK3 в клетке.

[419] Соединения, являющиеся ингибиторами SIK3, описаны в настоящем документе в другом месте, включая те, которые могут быть охарактеризованы применимыми функциональными и/или структурными особенностями, изложенными в настоящем документе.

[420] В предпочтительных вариантах осуществления, термин «субъект», в частности, также включает всех млекопитающих, включая, без ограничения, человека, а также не относящихся к человеку приматов, таких как яванские макаки. Сюда также входят собаки, кошки, лошади, овцы, козы, коровы, кролики, свиньи и грызуны

(например, мыши и крысы). Следует понимать, что особенно предпочтительным субъектом по изобретению является субъект-человек, такой как человек, страдающий (или подверженный риску) нарушением, заболеванием или состоянием, например, пациент-человек.

[421] Используемый в настоящем документе термин «терапия» является синонимом лечения заболевания, нарушения или состояния, которое включает уменьшение симптомов заболевания, нарушения или состояния, ингибирование прогрессирования заболевания, нарушения или состояния, регрессию заболевания, нарушения или состояния и/или излечение заболевания, нарушения или состояния.

[422] В предпочтительных вариантах осуществления, термин «лечение» в настоящем изобретении, в частности, также включает терапию, например терапевтическое лечение, а также меры профилактики или подавления заболевания (или нарушения, или состояния). Так, например, успешное введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению до начала заболевания приводит к лечению заболевания. «Лечение» также охватывает введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению после появления заболевания для облегчения или устранения заболевания (или его симптомов). Введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению после появления и после клинических симптомов с возможным ослаблением клинических симптомов и, возможно, улучшением течения заболевания, также включает лечение заболевания. К «нуждающимся в лечении» относятся субъекты (например, человек), уже страдающие заболеванием, нарушением или состоянием, а также лица, предрасположенные к заболеванию, нарушению или состоянию или подозреваемые в наличии заболевания, нарушения или состояния, в том числе те, у которых заболевание, нарушение или состояние должно быть предотвращено.

[423] Клетка, которая сенсибилизирована к клеточно-опосредованному иммунному ответу, представляет собой, соответственно, клетку, вовлеченную в пролиферативное нарушение (например, клетку, связанную с пролиферативным нарушением) (у субъекта), причем, в некоторых вариантах осуществления, такая клетка вовлечена в пролиферативное нарушение (например, клетка, которая аномально пролиферирует, например, сверхпролиферирует). Например, такой клеткой может быть клетка, характеризующаяся потерей нормальных регуляторов, влияющих на ее рост и клеточное деление, такая как клетка новообразования или опухоли. В конкретных вариантах осуществления, такая клетка может быть раковой клеткой или клеткой, полученной из формы, или клеткой рака или опухоли. В других вариантах осуществления, такой клеткой может быть клетка кожи, такая как клетка с гиперпролиферацией, такая как клетка, вовлеченная в псориаз, синдром Рейтера, красный волосистый питириаз или склеродермию.

[424] Клетка может быть «вовлечена в пролиферативное нарушение», если, например, она связана с ним, например, является причинным фактором такого пролиферативного нарушения, или если она поражена таким пролиферативным

нарушением. В частности, клетка «связана с пролиферативным нарушением», если клетка характеризуется аномальной пролиферацией, такой как аномальный клеточный рост или клеточное деление, и если аномальный клеточный рост или клеточное деление является частью патологии или причиной пролиферативного заболевания. Клетка, «вовлеченная в пролиферативное нарушение», в тех вариантах осуществления, где пролиферативное нарушение представляет собой опухоль или рак, может, в качестве неограничивающего примера, представлять собой опухолевую (или раковую) клетку или клетку, полученную из (ткани) такой опухоли или рака; особенно солидной опухоли.

[425] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению может ингибировать SIK3 в клетке, вовлеченной в пролиферативное нарушение (например, в опухолевой клетке). В частности, в таких вариантах осуществления, соединение может ингибировать SIK3 в такой клетке, предпочтительно, по сравнению с ингибированием SIK1 и/или SIK2 в такой клетке; и/или может ингибировать SIK3 в такой клетке, предпочтительно, по сравнению с ингибированием SIK1, и/или SIK2, и/или SIK3 в одном или нескольких типах иммунных клеток. Например, соединение по настоящему изобретению может ингибировать SIK3 в клетке, пораженной пролиферативным заболеванием (например, опухолевой клетке), предпочтительно, по сравнению с ингибированием SIK1, и/или SIK2, и/или SIK3 в макрофагах и/или дендритных клетках (в частности, в тех, которые способны или продуцируют IL-10).

[426] Соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению (или соединение, используемое в изобретении) может быть введено субъекту, в частности, в количестве (таком как доза), которое эффективно ингибирует SIK3 и/или эффективно для сенсибилизации клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение, к клеточно-опосредованному иммунному ответу. Подходящие количества, составы и средства для такого введения описаны в настоящем документе в другом месте.

[427] В конкретных вариантах осуществления, соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению (или соединение, используемое по изобретению) вводят в количестве (таком как терапевтически эффективное количество), которое является эффективным для снижения активности SIK3, предпочтительно SIK3 в (из) клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение. В таких вариантах осуществления, «терапевтически эффективное количество» соединения (или фармацевтической композиции) может представлять собой количество, которое способно снизить активность SIK3 до приемлемого уровня, но не приводит к значительным (например, непереносимым) побочным эффектам или передозировке в отношении других активностей соединения (или фармацевтической композиции).

[428] Предпочтительно, активность SIK3 эффективно ингибируется (снижается), предпочтительно, в отношении киназы SIK3 в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение. Например, «эффективное» ингибирование (или снижение) может включать такое, при котором активность снижается на степень (или до уровня), которая имеет физиологический эффект (например, до терапевтически эффективного уровня), например,

снижается примерно на 10%, 20%, 50% или более 50%, например 70% или 90% активности соответствующей киназы. Что касается SIK3, одно из таких снижений может быть желательным для получения терапевтического ответа.

[429] Термин «иммунная клетка» признан в данной области техники для описания любой клетки организма, вовлеченной в иммунную систему такого организма, в частности, млекопитающего, такого как человек. Лейкоциты (белые клетки крови) представляют собой это иммунные клетки, которые вовлечены в систему врожденного иммунитета, и клетки адаптивной иммунной системы представляют собой особые типы лейкоцитов, известные как лимфоциты. В-клетки и Т-клетки являются основными типами лимфоцитов и происходят из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. В-клетки вовлечены в гуморальный иммунный ответ, тогда как Т-клетки вовлечены в клеточно-опосредованный иммунный ответ. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения, иммунная клетка может быть миелоидной клеткой, например Т-клеткой, и, в частности (например, когда требуется усиление клеточно-опосредованного иммунного ответа, например, для лечения рака) Т-клетка может быть цитотоксической Т-клеткой (также известной как ТС, цитотоксический Т-лимфоцит, CTL, Т-киллер, цитолитическая Т-клетка, CD8+ Т-клетка или киллерная Т-клетка). CTL представляет собой Т-клетку, которая вовлечена в уничтожение раковых клеток, клеток, инфицированных (в частности, вирусами), или клеток, поврежденных другими способами. Другие предпочтительные иммунные клетки для таких вариантов осуществления могут включать инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL). TIL представляют собой лейкоциты, которые покинули кровоток и мигрировали в опухоль. Как правило, TIL представляют собой смесь различных типов клеток (например, Т-клеток, В-клеток, NK-клеток, макрофагов) в различных пропорциях, где Т-клетки являются наиболее распространенными клетками. TIL часто можно найти в строме и внутри самой опухоли, и они участвуют в уничтожении опухолевых клеток. Присутствие лимфоцитов в опухолях часто связано с лучшими клиническими исходами.

[430] Термин «клеточно-опосредованный иммунный ответ», используемый в настоящем документе, может включать, но не ограничен ими, ответ в организме-хозяине, включающий, использующий и/или стимулирующий любую одну или несколько комбинаций созревания, пролиферации, активации Т-клеток, миграции, инфильтрации и/или дифференциации, и/или активации/модуляции/миграции/инфильтрации макрофага, естественного киллера, Т-лимфоцита (или Т-клетки), Т-хелперного Т-лимфоцита, Т-лимфоцита памяти, супрессорного Т-лимфоцита, регуляторного Т-лимфоцита и/или цитотоксического Т-лимфоцита (CTL), и/или продуцирования, высвобождения и/или эффекта одного или нескольких секретируемых клеткой или секретированных клеткой факторов, таких как цитокин или аутокоид (в частности, провоспалительный цитокин, такой как TNF), и/или один или несколько компонентов любого из таких процессов (например, цитокина или аутокоида, в частности, провоспалительного цитокина, такого как TNF). Термин «клеточно-опосредованный иммунный ответ», используемый в

настоящем документе, может включать клеточный ответ, включающий генетически сконструированный, культивированный in vitro, аутологичный, гетерологичный, модифицированный и/или перенесенный Т-лимфоцит, или он может включать секретируемый клетками или секретированный клеткой фактор (такой как цитокин или аутокоид, в частности, провоспалительный цитокин, такой как TNF), полученный с помощью генной инженерии. Клеточно-опосредованный иммунный ответ предпочтительно не является гуморальным иммунным ответом, таким как иммунный ответ, включающий высвобождение антител. В некоторых вариантах осуществления, в частности, когда пролиферативное нарушение представляет собой рак или опухоль, клеточно-опосредованный иммунный ответ представляет собой противоопухолевый клеточно-опосредованный иммунный ответ. Например, тот, который приводит к снижению роста опухоли (клеток), такой как цитотоксический клеточно-опосредованный иммунный ответ (такой как воздействие цитотоксических Т-клеток и/или TNF), который убивает клетки рака или опухоли.

[431] В некоторых вариантах осуществления, клеточно-опосредованный иммунный ответ может быть опосредован клеткой, такой как иммунная клетка, способной секретировать (например, секретировать) провоспалительный цитокин, например, выбранный из группы, состоящей из интерлейкина-1 (IL-1), IL-8 и IL-12, фактор некроза опухоли (TNF), интерферон-гамма (IFN-гамма) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. В частности, в таких вариантах осуществления, провоспалительный цитокин представляет собой фактор некроза опухоли (TNF) [альфа].

[432] В других вариантах осуществления, клеточно-опосредованный иммунный ответ может представлять собой секретируемый клеткой или секретированный клеткой фактор (такой как цитокин или аутокоид), в частности, фактор, секретируемый или секретированный иммунной клеткой. В частности, в таких вариантах осуществления, клеточно-опосредованный иммунный ответ представляет собой провоспалительный цитокин, в частности фактор некроза опухоли (TNF).

[433] Термины «сенсибилизирующий», «сенсибилизация» и «сенсибилизировать» (и подобные), используемые в настоящем документе в контексте сенсибилизации клетки(ок) к клеточно-опосредованному иммунному ответу, будут понятны специалистам в данной области, и включают в себя значение, что такие клетки могут демонстрировать повышенную восприимчивость к одному или нескольким эффектам (например, лечебному эффекту), которые клеточно-опосредованный иммунный ответ может оказывать на такие клетки. В частности, клетки, которые сенсибилизированы таким образом, могут в присутствии (например, при воздействии) клеточно-опосредованного иммунного ответа погибать легче (например, более быстро, большая доля клеток погибает или уничтожается и/или при меньшем количестве воздействия клеточно-опосредованного иммунного ответа), чем аналогичные клетки, которые не были так «сенсибилизированы». Например, клетки, сенсибилизированные таким образом, могут вызывать гибель клеток (например, апоптоз) при воздействии меньшего количества Т-клеток или более низких концентраций

TNF (например, примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более чем на 50% меньше Т-клеток или более низкая концентрация TNF). Способы определения того, были ли такие клетки сенсибилизированы (и в какой степени) к клеточно-опосредованным иммунным ответам, описаны в настоящем документе, например, в примерах. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, могут быть сенсибилизированы к гибели/уничтожению клеток (например, путем вступления в апоптоз) посредством клеточно-опосредованного иммунного ответа (такого как CTL или провоспалительный цитокин, например, TNF).

[434] Термины «фактор некроза опухоли» и «TNF» (ранее и, следовательно, альтернативно известные как фактор некроза опухоли альфа и TNF-альфа) в контексте описанного в настоящем документе изобретения следует понимать как относящиеся к любым белкам, известным под этими обозначениями в данной области техники. В частности, термин TNF охватывает эндогенный TNF любого организма, где он присутствует, и предпочтительно животных или млекопитающих, таких как люди. В качестве примера, но не ограничения, TNF человека может включать в себя эндогенные белки, как описано, среди прочего, Pennica et al. 1984 (Nature 312: 724-9) и в базе данных UniProtKB/Swiss-Prot под номером записи P01375 (например, версия записи 224 от 15 марта 2017), а также любые варианты их последовательностей из-за нормального полиморфизма последовательностей между и внутри популяций людей. С помощью дополнительных неограничивающих примеров, этот термин может охватывать эндогенные белки TNF, аннотированные в базе данных UniProtKB/Swiss-Prot, для крупного рогатого скота (Q06599), собаки (P51742), козы (P13296), морской свинки (P51435), кошки (P19101), лошади (P29553), мыши (P06804), шимпанзе (Q8HZD9), свиньи (P23563), кролика (P04924), крысы (P16599) и других, а также любые варианты их последовательностей из-за полиморфизма последовательностей между популяциями и внутри каждого соответствующего вида. Кроме того, термин TNF, в частности, охватывает растворимую, секретируемую цитокиновую форму TNF, включая его мономерные, а также, предпочтительно, обычно более активные тримерные формы (см., например, Smith & Baglioni 1987. J Biol Chem 262: 6951-4). Первичные аминокислотные последовательности растворимых форм эндогенного TNF указаны в упомянутых выше записях базы данных UniProtKB/Swiss-Prot для соответствующих иллюстрируемых организмов. Кроме того, термин TNF может также охватывать связанные с мембраной формы TNF, экспрессируемые на поверхности некоторых типов клеток (см., например, Kriegler et al. 1988. Cell 53: 45-53). Кроме того, термин TNF может также охватывать синтетические или рекомбинантные белки, первичная аминокислотная последовательность которых идентична или по существу идентична («по существу идентична», как используется в настоящем описании, обычно относится к ≥80%, например, ≥85%, предпочтительно, ≥90%, более предпочтительно, ≥95%, еще более предпочтительно, ≥98% или ≥99% идентичности последовательности) с последовательностью эндогенного TNF, как определено с использованием, например,

алгоритма «Blast 2 sequences», описанного Tatusova & Madden 1999 (FEMS Microbiol Lett 174: 247-250), и которые (предпочтительно) сохраняют биологическую активность, идентичную или по существу идентичную соответствующему эндогенному TNF, как определено с использованием, например, тестов на цитотоксичность, описанных Flick & Gifford 1984 (J Immunol Methods 68: 167-75). Как следует из контекста аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения, термин TNF может, в частности, относиться в настоящем документе к эндогенному TNF, растворимому и/или связанному с мембраной, предпочтительно растворимому, продуцируемому клетками, тканями, органами или организмами, предпочтительно человеком. Тем не менее, под термином «TNF» также подразумеваются экзогенные формы фактора некроза опухоли, в частности те, которые продуцируются с помощью рекомбинантных технологий и, в некоторых вариантах осуществления, могут вводиться субъектам или подвергаться воздействию или контактировать с клетками в различных аспектах и вариантах осуществления изобретения. В некоторых из таких вариантов осуществления, TNF может представлять собой рекомбинантный TNF, используемый в качестве терапевтического агента, такой как тазонермин (BEROMUN).

[435] В некоторых вариантах осуществления, клеточно-опосредованный иммунный ответ может быть опосредован клеткой, секретирующей провоспалительные цитокины, такой как лимфоцит (например, Т-клетка), в частности, цитотоксический Т-лимфоцит (CTL).

[436] В конкретных вариантах осуществления, клеточно-опосредованный иммунный ответ может индуцировать уничтожение (например, гибель клеток, например, посредством апоптоза) клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение. Например, лечение (способ) может включать (например, может вовлекать) (или опосредуется) клеточно-опосредованный иммунный ответ, вызывающий такое уничтожение клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение.

[437] Клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, могут быть уничтожены (например, индуцированы гибелью клеток) одним или несколькими цитотоксическими процессами, в частности такими, которые являются эндогенными для такой клетки, такими как запрограммированная гибель клеток (PCD). Процессы гибели клеток могут включать, но не ограничены ими, некроз (в частности, некроптоз), апоптоз, аноикис, аутофагию, ферроптоз, митотическую катастрофу и индуцированную активацией гибель клеток. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение (например, опухолевые клетки), индуцируются в апоптоз с помощью клеточно-опосредованного иммунного ответа (например, с помощью TNF). В другом варианте осуществления, соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению вводят, чтобы не убить такие клетки в отсутствие клеточно-опосредованного иммунного ответа (например, в отсутствие TNF). В частности, в таких дополнительных вариантах осуществления, соединение (или фармацевтическую композицию) можно вводить в количестве (например, в дозе), которое не является эффективным для

уничтожения таких клеток в отсутствие клеточно-опосредованного иммунного ответа. Приведенные в настоящем документе примеры описывают различные анализы, с помощью которых можно определить количество соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению, которое является эффективным только для уничтожения таких клеток или, предпочтительно, в присутствии клеточно-опосредованного иммунного ответа.

[438] В других конкретных вариантах осуществления, клеточно-опосредованный иммунный ответ может включать, по меньшей мере, одну эффекторную молекулу иммунной клетки, в частности, эффекторную молекулу, которая может секретироваться или секретирована иммунной клеткой. В частности, в таких вариантах осуществления, эффекторная молекула может представлять собой провоспалительный цитокин, предпочтительно, фактор некроза опухоли (TNF).

[439] В некоторых вариантах осуществления, эффекторная молекула не является клеточной эффекторной молекулой, выбранной из лиганда Fas (FasL или CD95L) и родственного TNF лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL, CD253 или TNFSF10).

[440] В конкретных вариантах осуществления изобретения, соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению можно вводить субъекту (например, в количестве или эффективной дозе) с намерением (или таким образом) (эффективно) сенсибилизировать клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение к лизису, индуцированное TNF. Например, соединение (или фармацевтическую композицию) можно вводить в терапевтически эффективном количестве, таком как количество, эффективное для сенсибилизации клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение, к лизису (гибели клеток), индуцированному TNF.

[441] Например, соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению может быть введено субъекту (например, в количестве или эффективной дозе) для индуцирования апоптоза таких клеток, опосредованного TNF, например, когда такие клетки находятся в присутствии или контактируют с TNF. В дополнительных вариантах осуществления, соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению можно вводить субъекту (например, в количестве или эффективной дозе), чтобы вызвать сниженную степень цитотоксичности (например, апоптоз), например, чтобы не вызвать уничтожение (например, апоптоз) таких клеток - при отсутствии TNF; например, соединение (или фармацевтическую композицию) можно вводить в количестве или в дозе, которые - не столь эффективны в отношении цитотоксичности (например, апоптоза) - например, не эффективны для индуцирования такого уничтожения - в отсутствие TNF.

[442] TNF может индуцировать проапоптотические процессы посредством связывания и/или передачи сигналов через рецептор фактора некроза опухоли 1 (TNFR1) и/или рецептор фактора некроза опухоли 2 (TNFR2). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению может быть введено субъекту (например, в количестве или дозе, эффективной) для (эффективной) сенсибилизации клеток, вовлеченных в

пролиферативное нарушение, к апоптозу, опосредованному передачей сигналов рецептором фактора некроза опухоли 1 (TNFR1) и/или передачей сигналов рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2). Предпочтительно, соединение (или фармацевтическую композицию) можно вводить субъекту (например, в количестве или эффективной дозе) для (эффективной) сенсибилизации клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение, к апоптозу, опосредованному этим, в частности, опосредованному TNFR1. Например, соединение (или фармацевтическую композицию) можно вводить в терапевтически эффективном количестве, которое является эффективным для опосредования передачи сигналов TNFR1 и/или TNFR2 и/или опосредуемого ими апоптоза.

[443] Например, в некоторых вариантах осуществления, соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению можно вводить (например, в количестве или эффективной дозе) для индуцирования апоптоза таких клеток посредством передачи сигналов TNFR1 и/или TNFR2, например, при активной передаче сигналов TNFR1. В частности, в таких вариантах осуществления соединение (или фармацевтическая композиция) может быть введено субъекту (например, в количестве или дозе, такой как терапевтически эффективное количество), чтобы (эффективно) вызвать сниженную степень цитотоксичности (например, апоптоз) - например, чтобы не индуцировать апоптоз таких клеток - в отсутствие передачи сигналов TNFR1 и/или TNFR2, например, в отсутствие активной передачи сигналов TNFR1. Например, соединение (или фармацевтическую композицию) можно вводить в количестве, не столь эффективном в отношении цитотоксичности (например, апоптоза) - например, неэффективном для индуцирования такого апоптоза - в отсутствие такой передачи сигналов.

[444] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению может быть введено субъекту (например, в количестве или дозе), чтобы вызвать сниженную степень цитотоксичности (например, апоптоз) - например, чтобы не быть цитотоксическим - для клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение в отсутствие клеточно-опосредованного иммунного ответа.

[445] В конкретных вариантах осуществления, соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению можно продолжать вводить субъекту, даже если опухоль субъекта увеличивается в размере во время лечения. Не будучи связанными теорией, даже если во время такого лечения наблюдается увеличение размера опухоли, это может указывать на (усиленный) иммунный ответ против клеток опухоли (например, клетки стали сенсибилизированными к клеточно-опосредованному иммунному ответу; и опухоль увеличивается в размере из-за такого иммунного ответа), и, следовательно, введение соединения (или фармацевтической композиции) в таких вариантах осуществления можно продолжать вводить, чтобы поддерживать такую чувствительность и связанный с ней (усиленный) иммунный ответ.

[446] Как описано в PCT/EP2018/060172 (WO 2018/193084), ингибирование SIK3 связано с рядом ключевых биологических процессов или фенотипов, включая те, которые

неожиданно вовлечены в контроль и/или запуск цитотоксического процесса, врожденного для клеток, такого как как апоптоз. Например, опухолевые клетки могут быть сенсибилизированы к апоптотическим/цитотоксическим эффектам TNF путем ингибирования SIK3, действующего через пути и компоненты, включая киназу печени B1 (LKB1, STK11 или NY-REN-19), гистондеацетилазу 4 (HDAC4), ядерный фактор каппа-легкая цепь-энхансер активированных B-клеток (NF-каппаB) и проапоптотические гены, регулируемые NF-каппаB, такой как каспаза 8 и каспаза 9. Также N-концевая киназа c-Jun (JNK) представляет собой сигнальный компонент, связанный с сенсибилизацией к апоптотическим/цитотоксическим эффектам TNF путем ингибирования SIK3.

[447] Термин «связанный с» в контексте этого варианта осуществления (и других вариантов осуществления, где это применимо) может означать, что два компонента, переменных, эффекта или фенотипа взаимосвязаны друг с другом, и/или что они связаны (например, коррелируют с) друг с другом, и/или что существует причинно-следственная связь между первым и вторым компонентом, переменной, эффектом или фенотипом (например, второй является ответом на первый, второй является следствием первого или второй вызван первым).

[448] Соответственно, в одном таком варианте осуществления, введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению может ассоциироваться с нарушением активности NF-kappaB (например, за счет усиления или увеличения транслокации NF-kappaB из ядра) в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение.

[449] В частности, в таких вариантах осуществления, такое нарушение активности NF-kappaB (например, за счет усиления или транслокации NF-kappaB из ядра) может быть ассоциировано с (активированной) опосредованной TNF и/или TNFR1 передачей сигналов (или опосредованной TNFR2 передачей сигналов) в таких клетках.

[450] В некоторых вариантах осуществления, соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению может быть введено субъекту (например, в количестве или эффективной дозе) для ослабления или ингибирования активности NF-kappaB в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение, например, для усиления или увеличения транслокации NF-kappaB из ядра таких клеток. Например, соединение (или фармацевтическую композицию) можно вводить субъекту в количестве (например, терапевтически эффективном), эффективном для (эффективного) нарушения активности NF-kappaB в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение, в частности, в количестве, эффективном для (эффективного) усиления или увеличения транслокации NF-kappaB из ядра клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение.

[451] В альтернативных или дополнительных вариантах осуществления, введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению может быть связано с увеличением (например, соединение (или фармацевтическая композиция) вводится, например, в количестве или дозе, эффективных для увеличения) активности HDAC класса II (например, IIa), например HDAC4, в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение, например, его транслокации или локализации в ядре таких клеток или его

активности в ядре; и, в частности, при опосредованной TNF и/или TNFR1 передаче сигналов (или опосредованной TNFR2 передаче сигналов) в таких клетках.

[452] В других альтернативных или дополнительных вариантах осуществления, введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению может быть связано с деацилированием ядерного NF-kappaB (например, деацилированием его субъединицы p65) и/или снижением трансактивации одного или нескольких антиапоптотических факторов, в частности при опосредованной TNF и/или TNFR1 передаче сигналов (или опосредованной TNFR2 передаче сигналов) в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение. Например, соединение (или фармацевтическую композицию) можно вводить (например, в количестве или эффективной дозе), чтобы вызвать деацилирование ядерного NF-kappaB (например, в его субъединице p65) и/или уменьшить трансактивацию одного или нескольких анти-апопототичеких факторов.

[453] В другом альтернативном или дополнительном варианте осуществления, введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению может быть связано с увеличением (например, соединение (или фармацевтическая композиция) вводится, например, в количестве или дозе, эффективных для увеличения) расщепления каспазы 8 и/или каспазы 9 в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение, в частности, при опосредованной TNF и/или TNFR1 (или опосредованной TNFR2 передаче сигналов) передаче сигналов в таких клетках.

[454] В других альтернативных или дополнительных вариантах осуществления, введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению может быть связано со снижением транскрипции одного или нескольких антиапоптотических факторов, в частности, при опосредованной TNF и/или TNFR1 передаче сигналов (или опосредованной TNFR2 передаче сигналов) в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение, например снижение транскрипции одного или нескольких генов-мишеней NF-kappaB в таких клетках. В частности, соединение (или фармацевтическую композицию) можно вводить (например, в эффективной дозе) для снижения транскрипции одного или нескольких таких антиапоптотических факторов, в частности, при опосредованной TNF и/или TNFR1 передаче сигналов (или опосредованной TNFR2 передаче сигналов) в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение.

[455] В одном варианте осуществления, введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению может быть связано с усилением (например, вводят соединение (или фармацевтическую композицию), например, в количестве или дозе, эффективных для повышения) активации JNK (например, путем фосфорилирования) в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение, в частности, при опосредованной TNF и/или TNFR1 передаче сигналов (или опосредованной TNFR2 передаче сигналов) в таких клетках.

[456] В другом варианте осуществления, введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению может не ассоциироваться со

значительным изменением в сигнальных путях CREB и/или значительным изменением экспрессии генов, опосредованной CREB и/или регуляцией CREB.

[457] В конкретном варианте осуществления, передача сигналов, опосредованная TNF (TNFR2) и/или TNFR1, в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение, может быть связана с повышенными уровнями pLKB1 в таких клетках.

[458] Как теперь будет очевидно для специалиста в данной области техники, с учетом идей настоящего изобретения, лечебные аспекты изобретения могут дополнительно включать стадию введения одной или нескольких других групп, которые должным образом изменяют экспрессию, активность, функцию или стабильность одного или, в большей степени, других компонентов пути, описанных выше, чтобы дополнительно или синергетически способствовать лечебному эффекту. Например, в одном из таких вариантов осуществления, лечебный аспект по изобретению может дополнительно включать стадию введения ингибитора LKB1. В другом из таких вариантов осуществления, лечебный аспект по изобретению может дополнительно включать стадию введения соединения по изобретению, которое стимулирует, усиливает или увеличивает активность одного или нескольких HDAC класса II (например, IIa) (гистондеацетилаз), таких как HDAC4, в ядра клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение. В еще одном из таких вариантов осуществления, лечебный аспект по изобретению может дополнительно включать стадию введения ингибитора NF-kappaB (активацию). Изобретение также предусматривает, что комбинации двух или нескольких таких других групп могут быть использованы при лечении вместе с соединением (или фармацевтической композицией) по изобретению и/или с использованием других (например, противораковых) терапевтически активных агентов (таких как дополнительный терапевтический агент, как описано в настоящем документе в других местах) вместе с соединением (или фармацевтической композицией).

[459] В **другом аспекте,** как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к **способу сенсибилизации клеток,** вовлеченных в пролиферативное нарушение, к клеточно-опосредованному иммунному ответу, где способ включает воздействие (например, контакт) клеток, пораженных пролиферативным нарушением, с соединением (или фармацевтической композицией) по изобретению. Такой способ обычно можно применять как способ in vitro и/или ex vivo.

[460] В конкретном варианте осуществления, клеточно-опосредованный иммунный ответ включает уничтожение клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение, например, когда указанное уничтожение включает (например, опосредовано, или поддерживается) передачу сигналов, опосредованную TNF, TNFR2 и/или TNFR1. Например, уничтожение таких клеток может включать апоптоз таких клеток, индуцированный передачей сигналов, опосредованной TNF, TNFR2 и/или TNFR1. В рамках этого и других применимых вариантов осуществления различных аспектов изобретения, передача сигналов, опосредованная TNFR2 и/или TNFR1, может запускаться

(например, активироваться) любой подходящей стимулирующей молекулой, такой как TNF, вариант TNF и/или TNFR2 или агонист TNFR1; в частности, путем воздействия (например, контактом) на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, стимулирующей молекулой (например, TNF, вариантом TNF или агонистом TNFR1). Такое воздействие может привести к связыванию стимулирующей молекулы (например, TNF, варианта TNF или агониста TNFR1) с TNFR2 и/или TNFR1 и, в частности, к стимулированию (например, активации) передачи сигналов TNFR1.

[461] В **еще одном аспекте** и, как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к **способу уничтожения клеток,** вовлеченных в пролиферативное нарушение, где способ включает воздействие (например, контакт) на клетку, вовлеченную в пролиферативное нарушение: (i) TNF, варианта TNF и/или агониста передачи сигнала TNFR1 или TNFR2 (предпочтительно, передачи сигнала TNFR1); и воздействие (например, контакт) на клетку, вовлеченную в пролиферативное нарушение (ii) соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению. Как будет понятно специалистам в данной области техники, такой способ обычно можно применять на практике как способ in vitro и/или ex vivo.

[462] В **родственном аспекте,** изобретение относится к **соединению (или фармацевтической композиции)** по изобретению **для применения при лечении пролиферативного заболевания,** включающем уничтожение клетки, вовлеченной в пролиферативное нарушение, где лечение включает воздействие на такую клетку: (i) TNF, варианта TNF и/или агониста TNFR1 или TNFR2; и (ii) соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению.

[463] В конкретных вариантах осуществления таких аспектов, уничтожение клетки, вовлеченной в пролиферативное нарушение, опосредовано путем сенсибилизации такой клетки к клеточно-опосредованному иммунному ответу, в частности, путем индуцирования чувствительности к апоптозу такой клетки, которая включает (например, опосредуется, или поддерживается) передачей сигналов, опосредованной TNF, TNFR2 и/или TNFR1.

[464] Клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, могут подвергаться воздействию TNF, варианта TNF и/или агониста TNFR1 или TNFR2 путем контакта клетки с такой стимулирующей молекулой; и/или такие клетки могут подвергаться воздействию соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению путем контакта (или введения в) таких клеток с соединением (или фармацевтической композицией) по изобретению. Количества (или дозы) (i) TNF, варианта TNF и/или агониста TNFR1 или TNFR2; и/или (ii) соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению, как правило, представляют собой эффективные количества; это количества (или дозы), которые эффективны, например, для сенсибилизации клетки(ок) (например, для уничтожения такой клетки(ок)) к апоптозу, индуцированному передачей сигналов, опосредованной TNF, TNFR2 и/или TNFR1. В другом месте описаны

подходящие количества этих активных агентов (или способы их определения), которые могут быть включены в эти аспекты изобретения; как и другие конкретные характеристики соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления: (i) TNF, вариант TNF и/или агонист TNFR1 или TNFR2; и (ii) соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению можно вводить субъекту, страдающему пролиферативным нарушением (например, лечение может включать введение: (i) TNF, варианта TNF и/или агониста TNFR1 или TNFR2 и (ii) соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению, субъекту).

[465] Клетка(и), вовлеченная(ые) в пролиферативное нарушение, может быть такой, как описано в другом месте настоящего документа, и, в частности, такая(ие) клетка(и) может(гут) быть раковой или опухолевой клеткой. Например, такая(ие) клетка(и) может(гут) быть клеткой или производной солидной опухоли.

[466] В некоторых вариантах осуществления этих аспектов, способ представляет собой метод in vitro (и/или ex-vivo). В альтернативных вариантах осуществления таких способов, клетка(и), вовлеченная(ые) в пролиферативное нарушение (такие как опухолевые клетки), присутствует у такого субъекта, в частности, у субъекта, нуждающегося в его лечении.

[467] В дополнительных вариантах осуществления способов по этим аспектам, (лечебный) эффект такого способа (например, на клетку(и), вовлеченную(ые) в пролиферативное нарушение) может быть опосредован (например, лечение может включать, вовлекать или быть опосредованным) ингибирование SIK3; в частности, путем ингибирования функции и/или активности ~~мРНК или~~ белка SIK3 (например, фосфорилированного белка SIK3 и/или как описано в других местах настоящего документа). В частности, в таких вариантах осуществления, активность SIK3 снижена (например, эффективно), например, снижена до терапевтически эффективного уровня.

[468] В некоторых вариантах осуществления таких способов, в отсутствие (например, такого эффективного количества или дозы) соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению, клетка(и), вовлеченная(ые) в пролиферативное нарушение (такая как опухолевая(ые) клетка(и)) не погибают или не индуцируются для вступления в апоптоз (например, они пролиферируют) при передаче сигналов, опосредованной TNF, TNFR2 и/или TNFR1 и/или воздействии (например, эффективного количества или дозы) TNF, варианта TNF, агониста TNFR2 или TNFR1.

[469] Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления этих способов, соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению может ингибировать SIK3 в клетке(ах), вовлеченной(ых) в пролиферативное нарушение (например, в опухолевых клетках). В частности, в таких вариантах осуществления, соединение (или фармацевтическая композиция) может ингибировать SIK3 в такой(их) клетке(ах), предпочтительно, по сравнению с ингибированием SIK1 и/или SIK2 в такой клетке; и/или может ингибировать SIK3 в такой клетке предпочтительно по сравнению с

ингибированием SIK1, и/или SIK2, и/или SIK3 в одном или нескольких типах иммунных клеток. Например, соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению может ингибировать SIK3 в клетке(ах), вовлеченной(ых) в пролиферативное нарушение (например, в опухолевых клетках), предпочтительно, по сравнению с ингибированием SIK1, и/или SIK2, и/или SIK3 в макрофагах и/или дендритных клетках (в частности, тех, которые способны или продуцируют IL-10). В конкретных вариантах осуществления, (лечебный) эффект опосредуется (например, лечение включает, вовлекает или опосредуется) ингибированием SIK3 в клетке(ах), вовлеченной(ых) в пролиферативное нарушение (например, опухолевых клетках); и в других таких вариантах осуществления, (лечебный) эффект не опосредован (или эффект опосредован не) (например, лечение не включает, вовлекает или не опосредуется) ингибированием SIK2, в частности SIK2 в/из других клеток (например, тех, которые связаны с пролиферативным нарушением, или иммунных клеток), и/или (лечебный) эффект не опосредован (или эффект опосредован не) ингибированием SIK1 (например, лечение не включает, вовлекает или опосредуется ингибированием SIK1), в частности, SIK1 в/из других клеток (таких как клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение или иммунных клеток).

[470] Соответственно, в одном варианте осуществления, ингибируется SIK3 (например, в) клетке(ах), вовлеченной(ых) в пролиферативное нарушение (например, соединением или фармацевтической композицией по изобретению). В другом (или дополнительном) варианте осуществления, другая киназа (например, SIK2, в частности SIK2) (например, в) иммунных клетках, таких как CTL, ингибируется в меньшей степени, чем SIK3 (например, в клетке(ах), вовлеченной(ых) в пролиферативное нарушение). В еще одном (или дополнительном) варианте осуществления, SIK1, в частности SIK1 (например, в) иммунных клетках, таких как CTL, ингибируется в меньшей степени, чем SIK3.

[471] В некоторых из таких вариантов осуществления, одна или несколько киназ, выбранных из списка, состоящего из: SIK3, SIK1, SIK2, JAK1, RET, ERBB4, PDGFR-альфа и EPHB2, ингибируются (например, соединением или фармацевтической композицией по изобретению) в меньшей степени, чем одна или несколько киназ, выбранных из списка, состоящего из: ABL1, SRC, BCR-ABL, LCK, LYN, YES, FYN, KIT и FLT3.

[472] В некоторых из таких вариантов осуществления, ингибируется одна или несколько киназ, выбранных из списка, состоящего из: PDGFR-альфа, TGFB-R1, B-RA, p38-бета, ACV-R1, BMPR1A и RET (например, с помощью соединения или фармацевтической композиции по изобретению) в меньшей степени, чем одна или несколько киназ, выбранных из списка, состоящего из: EPHA2, EPHA4, CSF1R, HCK и ACK1.

[473] В некоторых из таких вариантов осуществления, одна или несколько киназ, выбранных из списка, состоящего из: NEK11, WEE1, WNK2, Aurora-A, Aurora-B и TBK1, ингибируются (например, соединением или фармацевтической композицией по изобретению) в меньшей степени, чем одна или несколько киназ, выбранных из списка,

состоящего из: ABL1, SRC, BCR-ABL, LCK, LYN, YES, FYN и KIT.

[474] Данная киназа (такая как SIK1 или SIK2) может ингибироваться в «меньшей степени», чем другая киназа (такая как SIK3), если, например, другая киназа (такая как SIK3) ингибируется более чем в 2 раза сильнее, чем данная киназа, например, более чем в 5, 10, 20, 50, 75 или 100 раз сильнее, чем данная киназа. В частности, другая киназа (такая как SIK3) может быть ингибирована более чем примерно от 5 до 20 раз, от 20 до 50 или от 50 до 100 раз сильнее, чем данная киназа. Например, SIK3 (т.е. другая киназа) может ингибироваться примерно в 20-50 раз сильнее, чем SIK1 и/или SIK2 (т.е. данная киназа). Например, соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению может ингибировать другую киназу (например, SIK3) на 80% (т.е. иметь только 20% ее не ингибированной активности), но ингибировать данную киназу (например, SIK1) только на 4% и SIK2 только на 8%. Соответственно, другая киназа (например, SIK3) ингибируется примерно в 20 раз сильнее, чем данная киназа (например, SIK1), и в 10 раз сильнее, чем другая данная киназа (например, SIK2). В конкретных вариантах осуществления, другая киназа (например, SIK3) может ингибироваться примерно в такой же степени, как, например, SIK1 (например, примерно в 2-53 раза больше друг от друга), и, например, SIK2 ингибируется в меньшей степени, чем одна (или обе) например, SIK3 и SIK1: например, в таких вариантах осуществления, например, SIK3 и SIK1 ингибируются примерно в 20-50 раз больше, чем ингибируется, например, SIK2 (например, в иммунных клетках).

[475] Показано, что соединения по изобретению (в частности, соединения формулы (Ia)) и/или соединения, используемые в изобретении (в частности, соединения формулы (Ib) или (Ic)) являются сильными ингибиторами одной или нескольких киназ (как показано в примерах и, в частности, на фигуре 16, фигуре 17 и фигуре 3). В частности, любая из (или любая комбинация) этих киназ на фигуре 16, фигуре 17 и/или фигуре 3, имеющих остаточную активность от примерно 50% до примерно 25% или менее чем примерно 25% остаточной активности (и, в частности, те, которые имеют остаточную активность менее примерно 10%), считаются, в некоторых вариантах осуществления, «ключевыми киназами», которые ингибируются соответствующими соединениями по изобретению. В них также рассматриваются мутанты таких киназ. В качестве конкретных примеров, ключевые киназы включают одну или несколько киназ, выбранных из списка, состоящего из: SIK1, SIK2, SIK3, ABL1/BCR-ABL, SRC, FLT3, KIT, YES, LYN и FYN; и/или EPHA2, EPHA4, CSF1R, HCK, ACK1; и/или PDGFR-альфа, TGFB-R1, B-RAF и/или p38-бета; и/или ACV-R1, и/или BMPR1A; и/или PET; и/или NEK11, WEE1 и/или WNK2; и/или Aurora-A, и/или Aurora-B; и/или TBK1; в частности, SIK3, ABL1/BCR-ABL, SRC, HCK, PDGFR, KIT и CSF1R, такие как SIK3, SRC, HCK и CSF1R.

[476] Изобретатели обнаружили, что, несмотря на значительные структурные различия по сравнению с дазатинибом (**A8)** и соединением **B3** (WO2018/193084A1), соединения по изобретению являются мощными ингибиторами киназ, связанных с различными заболеваниями, таких как киназы, выбранные из группы, состоящей из: SIK3, ABL/BCR-ABL SRC, HCK, PDGFR, KIT и CSF1R. Соответственно, в одном варианте

осуществления, соединение (или для применения в способе) по изобретению представляет собой ингибитор одной или нескольких киназ SIK3, ABL/BCR-ABL, SRC, HCK, PDGFR, KIT и/или CSF1R. В одном конкретном варианте осуществления, такое соединение может быть ингибитором киназы SIK3. В еще одном (или альтернативном) конкретном варианте осуществления, такое соединение может быть ингибитором киназы CSF1R и/или, например, представлять собой соединение, которое способно к истощению (например, истощать) M2-подобные опухолеассоциированные макрофаги (TAM) в MC38 сингенной модели опухоли на мышах, такой как модель, аналогичная модели, описанной в примере 8 в настоящем документе. В другом дополнительном (или альтернативном) конкретном варианте осуществления, такое соединение может быть ингибитором киназы HCK и/или, например, представлять собой соединение, которое способно ингибировать образование подосом внутри TAM (таких как TAM в модели сингенной опухоли MC38 на мышах, аналогичной модели, описанной в примере 8 в настоящем документе).

[477] Изобретатели обнаружили, что описанные в настоящем документе соединения ингибируют другой набор киназ и/или каждую из них в разной степени по сравнению с другими ингибиторами киназ. Например, соединения B3 и A8 являются эквивалентными ингибиторами ABL1 и SRC (и мутантов ABL1). Однако, как показано в примерах, они в разной степени ингибируют SIK1, SIK2, SIK3 и, в частности, FLT3, KIT и SYK.

[478] В примерах также показано, что описанные в настоящем документе соединения являются более селективными в отношении ABL1 и (в частности) в отношении киназ SRC, чем дазатиниб, и что эта селективность также применима к классу протеинтирозинкиназ.

[479] В частности, как показано в примерах, соединения по изобретению ингибируют MAP3K11 менее сильно, чем соединение **C7,** и ингибируют NEK11 сильнее, чем соединение **C7.**

[480] Соединения, которые ингибируют разные киназы и/или киназы в разной степени, будут иметь разные свойства in vivo и могут использоваться по разным медицинским показаниям или по одним и тем же медицинским показаниям, но демонстрируют разные свойства с точки зрения эффективности и побочных эффектов. Понятно, что соединения с разной специфичностью к киназам могут иметь неожиданно разные свойства и применения.

[481] Соответственно, в одном варианте осуществления, лечение включает (например, включает, осуществляется или опосредовано) ингибирование одной или нескольких ключевых киназ (например, киназы ABL1/BCR-ABL и/или SRC, и/или HCK, и/или PDGFR, и/или KIT, и/или CSF1R). В частности, в таких вариантах осуществления, лечение включает (например, включает, осуществляется или опосредовано) ингибирование такой ключевой киназы (киназ) в большей степени, чем включает (например, включает, осуществляется или опосредовано) ингибирование одной или нескольких из других ключевых киназ (например, SIK3, и/или SIK1, и/или SIK2).

Например, лечение может включать ингибирование киназы SIK3, rSRC, HCK, PDGFR, KIT и/или CSF1R и/или одной или нескольких киназ, выбранных из списка, состоящего из: BCR-ABL, LCK, LYN, YES, FYN и KIT.

[482] В конкретном (альтернативном или дополнительном) варианте осуществления, лечение не включает (например, не включает или не опосредовано) ингибирование одной или нескольких ключевых киназ. В частности, в таких вариантах осуществления, лечение не включает (например, не включает или не опосредовано) ингибирование SIK3 и/или лечение не включает (например, не включает или не опосредовано) ингибирование SIK1 и/или SIK2.

[483] В дополнительных вариантах осуществления, лечение может не включать (например, может не включать или не опосредовано) ингибирование одной или нескольких из следующих киназ: JAK1, RET, ERBB4, PDGFR-альфа или EPHB2 или MAP3K11.

[484] В другом конкретном (альтернативном или дополнительном) варианте осуществления, лечение не включает (например, не включает или не опосредовано) ингибирование SYK. Например, соединение B3 ингибирует SYK со значением IC50 более 25 микромоль, в то время как соединение A8 имеет значение IC50 для SYK менее 5 микромоль.

[485] В еще одном конкретном (альтернативном или дополнительном) варианте осуществления, лечение включает (например, включает, осуществляется или опосредовано) ингибирование KIT. Например, соединение B3 ингибирует KIT при IC50 менее 50 нМ, и соединение A8 имеет IC50 для KIT также менее 50 нМ.

[486] В еще одном конкретном (альтернативном или дополнительном) варианте осуществления лечение включает (например, включает, осуществляется или опосредовано) ингибирование FLT3. Например, соединение B3 ингибирует FLT3 при IC50 менее 10 микромоль, в то время как соединение A8 имеет IC50 для FLT3 более 25 микромоль.

[487] В еще одном конкретном (альтернативном или дополнительном) варианте осуществления лечение включает (например, включает, осуществляется или опосредовано) ингибирование NEK11. Например, соединения формулы (Ia), по-видимому, более сильно ингибируют NEK11, чем соединение **C7.**

[488] Действительно, в определенном конкретном (альтернативном или дополнительном) варианте осуществления лечение включает (например, включает, осуществляется или опосредовано) ингибирование как KIT, так и FLT3; например, путем введения субъекту соединения B3, и, например, лечение включает (например, включает, осуществляется или опосредовано) ингибирование ABL1, SRC и/или SIK3.

[489] В еще одном варианте осуществления, лечение включает (например, включает, осуществляется или опосредовано) ингибирование мутантной киназы ABL1 или KIT; например, ингибирование BCR-ABL или другого мутанта ABL1, такого как выбран из списка, состоящего из: G250E, Q252H, Y253F, E255K, F317I, M351T и H396P.

[490] Как описано в другом месте в настоящем документе, в одном (альтернативном или дополнительном) варианте осуществления, соединения по изобретению сенсибилизируют (например, лечение содержит, включает, осуществляется или опосредовано сенсибилизацией) клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, к клеточно-опосредованному иммунному ответу (например, TNF). Однако в альтернативном (альтернативном или дополнительном) варианте осуществления, соединения не сенсибилизируют (например, лечение не содержит, не включает, не осуществляется или не опосредовано сенсибилизацией) клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, к клеточно-опосредованному иммунному ответу (например, TNF).

[491] В отличие от других исследований с использованием ингибиторов киназы (например, SIK), лечение соединением (или фармацевтической композицией) по настоящему изобретению в некоторых вариантах осуществления может не ассоциироваться с (эффективным) увеличением продуцирования одного или нескольких противовоспалительных цитокинов (например, противовоспалительный цитокин может быть выбран из списка, состоящего из: IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 и TGF-бета), и, в частности, не может быть связано с (эффективным) увеличением продуцирования IL-10. Соответственно, в других или дополнительных вариантах осуществления, лечение соединением (или фармацевтической композицией) по изобретению в соответствии с настоящим изобретением может не быть связано с (эффективным) снижением продуцирования одного или нескольких провоспалительных цитокинов; например, выбранных из списка, состоящего из: IL-1-бета, IL-6, IL-12 и TNF, IFN-гамма и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, и в конкретных вариантах осуществления, может не быть связан с (эффективным) снижение продуцирования TNF. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению можно вводить субъекту в: (i) (терапевтически эффективном) количестве, НЕ эффективном для (эффективного) увеличения продуцирования одного или нескольких (например, таких) противовоспалительных цитокинов; и/или (ii) в (терапевтически эффективном) количестве, НЕ эффективном для (эффективного) снижения продуцирования одного или нескольких (например, таких) провоспалительных цитокинов.

[492] Некоторые клетки, связанные с пролиферативным нарушением (например, опухолевые клетки), в некоторых вариантах осуществления могут быть более восприимчивы к сенсибилизирующим эффектам соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению в различных аспектах изобретения. Например, такими клетками могут быть такие, которые демонстрируют (например, подвержены) активацию передачи сигналов TNFR2 и/или TNFR1, в частности активированный TNFR1. В некоторых вариантах осуществления, такими клетками являются такие, которые экспрессируют TNFR2 и/или TNFR1, в частности опухолевые клетки, которые экспрессируют TNFR1. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, такие

клетки отличаются или характеризуются активированной передачей сигналов TNFR1 и/или TNFR2 (или субъект отличается или характеризуется присутствием клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение, например опухолевых клеток, которые различаются или характеризуются таким образом). Специалисту в данной области техники известны способы определения статуса активации TNFR1 и/или TNFR2 в таких клетках (например, у субъекта). Например, путем обнаружения или мониторинга одного или нескольких нижележащих белков в сигнальных путях TNFR1 и/или TNFR2. Такие белки описаны в настоящем документе в другом месте и включают NF-kappaB и/или HDAC4.

[493] В **одном родственном аспекте,** изобретение относится к **способу лечения пролиферативного нарушения** (такого как опухоль) у субъекта, где способ (лечения) включает введение субъекту соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению, путем ингибирования киназы/ключевой киназы (например, SIK3), где клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризуются (например, демонстрируют или подвержены) активированной передачей сигналов TNFR2 и/или TNFR1 (например, активированной передаче сигналов TNFR1). В другом родственном аспекте, изобретение относится к соединению (или фармацевтической композиции) по изобретению для применения при лечении пролиферативного нарушения, где клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, отличаются или характеризуются (например, демонстрируют или подвержены) активированной передачей сигналов TNFR2 и/или TNFR1 (например, активированной передачей сигналов TNFR1).

[494] В некоторых вариантах осуществления различных аспектов изобретения, клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, представляют собой клетки, подвергающиеся воздействию соответствующей стимулирующей или активирующей молекулы, такой как TNF, вариант TNF и/или агонист передачи сигналов TNFR2 или TNFR1 (предпочтительно, агонист передачи сигнала TNFR1), в частности, подвергаются воздействию эффективного количества такой стимулирующей или активирующей молекулы.

[495] В конкретных вариантах осуществления, когда стимулирующая или активирующая молекула представляет собой TNF, она представляет собой TNF человека. В некоторых из таких вариантов осуществления, TNF представляет собой рекомбинантный TNF человека (rHuTNF). Однако в других вариантах осуществления, TNF представляет собой эндогенный TNF, например, продуцируемый или иным образом присутствующий в субъекте (например, в пациенте-человеке).

[496] Исследования показали, что уровни TNF в плазме повышены при многих типах рака, в том числе при раке яичников (Dobrzycka et al 2009, Eur Cytokine Netw 20:131), и что, например, верхний нормальный предел общего TNF у здоровых людей составляет 1,8 пг/мл, по данным иммуноанализа TNF-альфа человека Quantikine PDTA00C. При других видах рака и тестах (например, TNF-alpha-EASIA Kit, DIAsource) уровни TNF в плазме больных раком пищевода и контрольной группы составляли 12,35 ±

9,69 и 4,62 ± 3,06 пг/мл, соответственно (Aydin et al 2012, Turk J Med Sci 42:762). Соответственно, в других вариантах осуществления, клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, представляют собой (например, опухоль представляет собой) клетки, присутствующие у субъекта, имеющего концентрацию TNF в плазме выше примерно 1,5, 2,5 или 4 пг/мл, например, выше примерно 5 пг/мл, и, в частности, более примерно 10 пг/мл (например, по данным иммуноанализа TNF-альфа человека Quantikine PDTA00C или набора TNF-alpha-ELISA, DIAsource).

[497] Соответственно, в одном конкретном варианте осуществления, субъект, вовлеченный в способы лечения по изобретению, может иметь (то есть такого субъекта можно отличить, например, как субъекта, подходящего для терапевтических способов по настоящему изобретению, если он показывает, имеет или демонстрирует) концентрацию TNF в плазме выше примерно 2 пг/мл или выше примерно 5 пг/мл (например, клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, представляют собой клетки, присутствующие у субъекта, имеющего концентрацию TNF в плазме выше примерно 2 пг/мл или 5 пг/мл).

[498] Действительно, в тех вариантах осуществления, где пролиферативное нарушение представляет собой опухоль, внутриопухолевая концентрация TNF может быть характеристикой опухоли, например, когда опухоль представляет собой солидную опухоль и доступна для биопсии (Reissfelder et al. 2015, J Clin Inv 125:739). Например, опухоль (такая как солидная опухоль, например, колоректальный рак) может, в некоторых вариантах осуществления изобретения, иметь внутриопухолевую концентрацию (например, в опухолевой ткани) TNF, превышающую примерно 0,2, 0,5 или 1 пг/мл, например, более примерно 2 пг/мл и, в частности, более примерно 5 пг/мл (например, по данным иммуноанализа TNF-альфа человека Quantikine).

[499] Соответственно, в таких вариантах осуществления, когда пролиферативное нарушение представляет собой опухоль (например, солидную опухоль), тогда солидная опухоль (например, внутри субъекта) может иметь (то есть такого субъекта можно отличить, например, отличить подходящего для терапевтических способов по настоящему изобретению, если он показывает, имеет или демонстрирует) внутриопухолевую концентрацию TNF более чем (примерно) 0,5 пг/мл или более чем примерно 1 пг/мл.

[500] Соответственно, **в родственном аспекте,** изобретение может относиться к **способу лечения пролиферативного нарушения** (или к соединению (или фармацевтической композиции) по изобретению для применения в таком лечении) у субъекта, отличающегося присутствием: (i) концентрации TNF в плазме выше примерно 2 пг/мл (предпочтительно, выше примерно 5 пг/мл); и/или (ii) внутриопухолевой концентрации TNF выше примерно 0,5 пг/мл, предпочтительно, выше примерно 1 пг/мл), способ лечения включает введение субъекту соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению, где соединение (или фармацевтическая композиция): (a) ингибирует киназу/ключевую киназу (например, SIK3) в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение; и/или (b) сенсибилизирует клетки субъекта, страдающего

пролиферативным нарушением, к клеточно-опосредованному иммунному ответу.

[501] В частности, в таких вариантах осуществления, количество (или доза) соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению, которое подвергается воздействию клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение, или которое вводится субъекту, связано с (например, коррелирует с) плазменной или внутриопухолевой концентрацией TNF, при этом большее количество (или доза) соединения (или фармацевтической композиции) подвергается воздействию таких клеток (или вводится такому субъекту) в случаях более высокой плазменной или внутриопухолевой концентрации TNF.

[502] В других или дополнительных вариантах осуществления, опухоль может присутствовать у субъекта с реагирующими с опухолью Т-клетками в периферической крови или костном мозге, например, как это может быть определено с помощью IFN-гамма ELISPOT. В еще одном или дополнительных вариантах осуществления, опухоль демонстрирует инфильтрацию Treg, CD4+ Tconv и/или CD8+ Т-клеток.

[503] В других вариантах осуществления, клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, содержат однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в промоторной области TNF, связанный с повышенной экспрессией TNF и чувствительностью к раку, например, с генотипом AA или GA в SNP -308G/A в промоторной области TNF; и в альтернативных вариантах осуществления, опухоль не содержит SNP, связанный со сниженной экспрессией TNF и сниженным риском рака, например, не содержит генотип AA или GA в SNP -238G/A или аллель -857T, в каждом случае в промоторной области TNF (Wang and Lin 2008, Acta Pharmacol Sin 28:1275).

[504] Настоящее изобретение предлагает альтернативные схемы комбинированного лечения, основанные на неожиданном открытии изобретателей, что ингибирование одной или нескольких киназ, таких как одна или несколько ключевых киназ (например, SIK3), соединениями по изобретению может влиять на чувствительность клетки к апоптотическим/цитотоксическим эффектам TNF. Соответственно, в другом аспекте, как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения у субъекта, способу, включающему воздействие (например, контакт) на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение у субъекта: (i) TNF, варианта TNF и/или агониста передачи сигналов TNFR2 или TNFR1; и воздействие (например, контакт) на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, у субъекта (ii) соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению. В некоторых вариантах осуществления, стадия (i) такого способа не включает воздействие (например, контакт) клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение у субъекта, с вариантом TNF.

[505] В некоторых вариантах осуществления, пролиферативное нарушение и/или такие клетки представляют собой клетки опухоли, и в других вариантах осуществления, компонент (i) представляет собой TNF, в частности TNF человека (такой как rHuTNF); и/или компонент (i) является агонистом передачи сигналов TNFR1.

[506] В конкретных вариантах осуществления, способ включает (например, лечение содержит, включает, осуществляется или опосредуется) увеличение количества TNF, подвергаемого воздействию клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение у субъекта.

[507] В некоторых вариантах осуществления таких аспектов, лечение может включать (например, включает, осуществляется или опосредовано) усиление передачи сигналов TNFR1 и/или TNFR2 в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение у субъекта. Соответственно, в родственном аспекте, изобретение относится к способу лечения пролиферативного нарушения у субъекта, включающему: (i) усиление передачи сигналов TNFR1 и/или TNFR2 в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение; и (ii) воздействие (например, контакт) на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение у субъекта, соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению.

[508] В частности, способ может осуществляться, например, за счет последствий ингибирования киназы (например, ключевой киназы, такой как SIK3) (такого как ингибирование функции и/или активности фосфорилированной SIK3), в частности в комбинацией с последствием(ями) активации передачи сигналов TNFR1 и/или TNFR2, например, при связывании TNF, варианта TNF и/или агониста TNFR1 с TNFR1 или TNFR2.

[509] Соответственно, лечебный эффект, в некоторых вариантах осуществления, может включать или быть опосредованным (например, вызванным) ингибированием киназы (например, ключевой киназы, такой как SIK3) и/или сенсибилизацией клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение к цитотоксическим (например, апоптотическим) эффектам передачи сигналов TNFR1 или TNFR2. В частности, в таких вариантах осуществления, активность киназы/ключевой киназы может быть (эффективно) снижена, например, до терапевтически эффективного уровня.

[510] Как описано выше, в настоящем документе также предусмотрены варианты осуществления, в которых ингибируется киназа, такая как ключевая киназа (например, SIK3), в опухолевых клетках и, необязательно, где одна или несколько других киназ/ключевых киназ (например, SIK2 и/или SIK1) ингибируются в меньшей степени, как и другие киназы (например, SIK2 или SIK1) иммунных клеток.

[511] Также, как описано выше, в настоящем документе также предусмотрены варианты осуществления, в которых лечение содержит, включает, осуществляется или опосредуется (например, соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению вводят в количестве, таком как терапевтически эффективное количество, которое эффективно для) ингибированием активности киназы/ключевой киназы таким образом, что она (например, эффективно) снижается, например, снижается до терапевтически эффективного уровня.

[512] В некоторых вариантах осуществления такого аспекта, субъекту можно вводить соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению и/или можно вводить TNF, вариант TNF или агонист передачи сигналов TNFR1 или TNFR2.

[513] В таких вариантах осуществления, соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению и TNF, вариант TNF или агонист TNFR1 или TNFR2 могут подвергаться воздействию (например, вводиться в) в эффективном количестве (или дозе), включая составы или способы введения, как описано в настоящем документе в другом месте. В частности, предусмотрены варианты осуществления, в которых TNF, вариант TNF или агонист TNFR1 или TNFR2 инкапсулированы в виде липосомальной или другой композиции наночастиц.

[514] Когда TNF, вариант TNF или агонист TNFR1 или TNFR2 подвергается воздействию/введению и подвергается воздействию/вводится соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению, тогда такая схема комбинированного лечения может включать варианты осуществления, в которых такие воздействия/введения являются одновременными. В альтернативных вариантах осуществления, такие воздействия/введения могут быть последовательными; в частности, те варианты осуществления, в которых соединение (или фармацевтическая композиция) по изобретению подвергается воздействию/введению до воздействия/введения TNF, варианта TNF или TNFR1 или агониста TNFR2. Например, соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению можно последовательно подвергать воздействию/вводить в течение примерно 14 дней от (например, до) другого компонента, например, в течение примерно 10 дней, 7 дней, 5 дней, 2 дней или 1 дня от (например, до) другого компонента; и дополнительно включая случаи, когда соединение (или фармацевтическую композицию) можно последовательно подвергать воздействию/вводить в течение примерно 48 часов, 24 часов, 12 часов, 8 часов, 6 часов, 4 часов, 2 часов, 1 часа, 30 минут, 15 минут или 5 минут от (например, до) другого компонента.

[515] TNF или вариант TNF или агонист TNFR1 или TNFR2 можно вводить обычными путями, такими как п/к, в/в или в/м, и в некоторых вариантах осуществления, можно вводить внутриопухолево или с помощью изолированной перфузии конечности (ILP), такой как изолированная перфузия печени (IHP); и/или можно вводить таким образом (в частности, таким образом можно вводить rHuTNF) в дозе примерно от 5 до 500 мкг/м^2/день. Например, TNF можно вводить в количестве от примерно 25 до 250 мкг/м^2/день, например, от примерно 50 до 150 мкг/м^2/день или от примерно 75 до 100 мкг/м^2/день; или где TNF вводят до MTD примерно 50 и 75 мкг/м^2/день при подкожном введении, или до MTD примерно 150 и 200 мкг/м^2/день при в/в или в/м введении. Соответственно, в определенных таких вариантах осуществления, TNF можно вводить субъекту в дозе от примерно 5 до 500 мкг/м^2/день, в частности, от примерно 20 до 200 мкг/м^2/день.

[516] В конкретных вариантах осуществления можно подвергать воздействию/вводить вариант TNF, такой как вариант TNF, обладающий более высокой противоопухолевой активностью и более низкой системной токсичностью, чем rHuTNF. Например, вариант TNF может быть выбран из группы, состоящей из: (i) варианта TNF - K90R; (ii) хоуминг-пептида опухоли, конъюгированного с TNF; и (iii) конъюгата TNF-

антитело.

[517] В тех вариантах осуществления изобретения, которые включают вариант TNF, это может быть вариантная форма TNF, имеющая более высокую цитотоксическую активность и более низкую системную токсичность.

[518] В других вариантах осуществления, можно подвергать воздействию/вводить агонист TNFR1 или TNFR2, такой как анти-TNFR1 моноклональное антитело htr-9 (Ferrero et al. 2001, Am J Physiol Cell Physiol 281:C1173), и в других вариантах осуществления, лимфотоксин-альфа (Etemadi et al 2013, FEBS J 280:5283) или его вариант могут подвергаться воздействию/вводиться.

[519] В альтернативных вариантах осуществления, клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение (например, опухолевые клетки), могут подвергаться воздействию TNF (или усиленной передаче сигналов TNFR1 и/или TNFR2) посредством введения агента (например, субъекту, имеющему такие клетки), что может привести к воздействию на такие клетки (например, эндогенного) TNF или другой стимулирующей молекулы, такой как вариант TNF или агонист TNFR1 или TNFR2. Таким агентом может быть, например, агент, который способен индуцировать (например, индуцирует) воздействие на такие клетки (например, повышенного уровня) TNF, в частности, агент, который индуцирует воздействие на такие клетки уровней TNF, таких как эффективное количество (например, эндогенного) TNF, например, уровни плазменного или внутриопухолевого TNF, которые превышают единицу, или уровни, описанные в другом месте настоящего документа.

[520] Соответственно, изобретение включает такие варианты осуществления, в которых субъекту вводят агент, который способен индуцировать (например, индуцирует) воздействие на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, TNF, варианта TNF или агониста передачи сигналов TNFR1 или TNFR2. Изобретение также включает те варианты осуществления, в которых субъекту вводят агент, способный усиливать передачу сигналов TNFR1 (и/или передачу сигналов TNFR2) и/или увеличивать количество подвергающихся воздействию TNF клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение, у субъекта.

[521] В некоторых из таких вариантов осуществления, агент представляет собой вирус, в частности вирус, который был сконструирован для продуцирования стимулирующей молекулы, представляющей собой TNF, вариант TNF или агонист TNFR1 или TNFR2 (в частности, вирус, сконструированный для продуцирования TNF человека). Дополнительные такие варианты осуществления включают такие, в которых такой вирус предпочтительно инфицирует клетку(и), вовлеченную(ые) в пролиферативное нарушение (например, опухолевые клетки), и/или предпочтительно продуцирует стимулирующую молекулу в контексте (например, когда он заражает) таких клеток. Как будет теперь очевидно, введение такого вируса может привести к воздействию на клетку(и), вовлеченную(ые) в пролиферативное нарушение, такой стимулирующей молекулы и, в частности, эффективного количества такой стимулирующей молекулы, такой как TNF.

[522] Соответственно, в некоторых из таких способов, агент может представлять собой вирус, который способен индуцировать (например, индуцирует) воздействие на клетку(и), вовлеченную(ые) в пролиферативное нарушение, TNF, варианта TNF или агониста подачи сигнала TNFR1 или TNFR2.

[523] Такой вирус может быть любым, подходящим для индуцирования воздействия стимулирующей молекулы, и, в частности, может быть рекомбинантным вирусом; например, сконструированным для инфицирования опухолевых клеток и/или для экспрессии TNF (например, после инфицирования опухолевой клетки). Примеры вирусов, которые могут быть сконструированы таким образом, включают онколитические вирусы (например, основанные на аденовирусе, HSV, вирусе коровьей оспы, вирусе везикулярного стоматита или вирусе болезни Ньюкасла), такие как внутриопухолевая инъекция аденовирусных векторов для повышения уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов в плазме, включая TNF (Bernt et al. 2005, Cancer Res. 65:4343). В частности, в таких вариантах осуществления, онколитический вирус может быть вирусом на основе ДНК-вируса, описанным в таблице 1 из Kaufman et al. 2015 (Nature Rev Drug Disc 14:642), вирусом на основе РНК-вируса, описанным в таблице 2 из Kaufman et al. 2015, предпочтительно, представляет собой онколитический вирус, описанный в таблице 3 из Kaufman et al 2015 как находящийся на стадии клинических испытаний.

[524] В других таких вариантах осуществления, агент, который вводят (и который впоследствии приводит к воздействию на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, стимулирующей молекулы, представляющей собой TNF, вариант TNF или агонист TNFR1 или TNFR2), представляет собой иммунную клетку. В некоторых из таких вариантов осуществления, иммунная клетка может не быть макрофагом, продуцирующим IL10, например, иммунная клетка может быть провоспалительной иммунной клеткой. В частности, в таких вариантах осуществления, вводимая иммунная клетка может быть лимфоидной клеткой, например, Т-клеткой или естественным киллером (NK), например такой клеткой, которая продуцирует TNF.

[525] При введении в качестве агента в таких вариантах осуществления изобретения, иммунную клетку можно вводить посредством адоптивного переноса клеток (ACT); что означает перенос иммунных клеток субъекту (например, путем инфузии или других методов доставки). Такой процесс, как правило, проводится с целью улучшения иммунной функциональности и характеристик субъекта, и хотя обычно переносимые иммунные клетки происходят от одного и того же субъекта, альтернативно они могут быть получены от другого (подходящего) индивидуума.

[526] При использовании в этом варианте осуществления изобретения, иммунные клетки могут представлять собой Т-клетки, выделенные от субъекта, генетически модифицированные и культивированные in vitro и возвращенные тому же субъекту, например, в терапевтическом способе по изобретению. Такие генетические модификации могут включать те, которые усиливают специфичность или таргетирование иммунной клетки, такое как таргетирование иммунной клетки (например, повышение ее

специфичности) на клетку(и), вовлеченную(ые) в пролиферативное нарушение (например, опухолевую клетку). Например, Т-клетка, которая используется в таких вариантах осуществления, может быть модифицирована для изменения специфичности Т-клеточного рецептора (TCR) или для введения распознавания, подобного антителам, в химерные антигенные рецепторы (CAR). Иммунные клетки CAR, в частности, предназначены для использования в таких вариантах осуществления. Иммунные клетки CAR представляют собой иммунные клетки, демонстрирующие сконструированные рецепторы, которые прививают произвольную специфичность (например, опухолевой клетке) иммунной эффекторной клетке (например, Т-клетке). Обычно эти рецепторы используются для прививки специфичности моноклонального антитела Т-клетке; с переносом их кодирующей последовательности с помощью ретровирусных векторов. CAR Т-клетки являются многообещающей терапией рака (Song et al 2015, Oncotarget. 6:21533): с помощью ACT Т-клетки берут у человека (обычно субъекта) и модифицируют таким образом, чтобы они экспрессировали рецепторы, специфичные для конкретного рака пациента. Эти Т-клетки, которые затем могут распознавать раковые клетки субъекта, (повторно) вводят субъекту, что приводит к воздействию TNF (например, продуцируемого CAR Т-клетками) на опухолевые клетки и, следовательно, уничтожению таких клеток, в частности, таких клеток, которые сенсибилизированы к такой TNF-опосредованной цитотоксичности при воздействии (например, после введения субъекту) соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению. Соответственно, в частности, в таких вариантах осуществления, иммунные клетки могут представлять собой CAR Т-клетку, такую как клетка, сконструированная таким образом, чтобы иметь повышенную специфичность к клеткам субъекта, вовлеченным в пролиферативное нарушение (таким как опухолевые клетки).

[527] В альтернативных вариантах осуществления, воздействие TNF (например, эндогенного TNF) на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, можно индуцировать другими средствами или процедурами. Соответственно, в таких вариантах осуществления воздействие (например, эффективного количества) TNF на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, может быть вызвано (и/или увеличением передачи сигнала TNFR1 (и/или передачи сигнала TNFR2) в/из клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение, индуцируется фармацевтической, терапевтической или другой процедурой, которая увеличивает количество TNF в плазме субъекта и/или в среде таких клеток.

[528] В некоторых вариантах осуществления, такое индуцированное воздействие TNF может быть вызвано введением иммунотерапии рака.

[529] В одном примере, такое индуцированное воздействие TNF вызывается противоопухолевой вакциной (например, противораковой вакциной). Такие противораковые вакцины включают вакцины, в которых антигены (например, антигены, специфичные для раковых клеток или предпочтительно экспрессируемые раковыми клетками) прямо или косвенно вводятся субъекту, чтобы вызвать или усилить иммунный

ответ (как правило, адаптивный иммунный ответ) у субъекта, который предполагается быть (более) специфичным для раковой клетки. Противораковая вакцина может содержать, например, аттенуированные вирусы, в частности, для применения против таких видов рака, как рак шейки матки или рак печени, которые вызываются таким вирусом (например, HPV или HBV). Альтернативно, противораковые вакцины могут представлять собой отдельные (или комбинации) определенные опухолевые антигены (например, те, которые специфичны или преимущественно экспрессируются раковыми клетками), такие как опухолеассоциированные антигены (TAA), которые используются для иммунизации субъекта, чтобы также вызвать или повысить иммунный ответ у субъекта. Противораковая вакцина может содержать рекомбинантный белок, представляющий собой (например, пептид из) TAA, или может представлять собой опухолеспецифический углеводный антиген, и, следовательно, ее непосредственно вводят субъекту при введении. Альтернативно, противораковая вакцина может содержать нуклеиновую кислоту (такую как ДНК или мРНК), которая кодирует белок (или пептид) TAA, и при введении вакцины нуклеиновой кислоты субъекту кодируемый TAA экспрессируется клеточными мишенями в субъекте, а значит, косвенно вводится субъекту. TAA можно разделить на две категории: общие опухолевые антигены; и уникальные опухолевые антигены. Общие антигены экспрессируются многими опухолями. Уникальные опухолевые антигены возникают в результате мутаций, индуцированных физическими или химическими канцерогенами (также известными как неоантигены); поэтому они экспрессируются только отдельными опухолями. Специалист в данной области техники должен быть осведомлен о примерах противораковых вакцин, прошедших клинические испытания или одобренных для использования, включая PROSTVAC (Bavarian Nordic), PROVENGE (Dendreon) и CV9104 (CureVac), а также о различных TAA (включая неоантигены) и подходах с такими опухолевыми антигенами, которые могут быть использованы в противораковых вакцинах. В качестве дополнительных примеров: (1) иммунизация полученным от реципиента клональным миеломным иммуноглобулином, идиотипом (Id), в качестве опухолевого антигена, конъюгированным с гемоцианином лимфы улитки (KLH), как было показано, продуцирует значительное количество провоспалительных цитокинов, включая TNF (Foglietta et al 2013, Bone Marrow Transplant 48: 269); и (2) синтетическая микроконсенсусная ДНК-вакцина SynCon из антигенов WT1 индуцировала новые, неоантигеноподобные ответы, которые превосходили те, которые индуцировались нативными ДНК-иммуногенами WT1, такие как сильные ответы Т-клеток CD4 и CD8 (включая ответы IFN-гамма, CD107a и TNF).

[530] В другом примере, такое индуцированное воздействие TNF может быть вызвано введением лиганда (такого как антитело, например, моноклональное антитело), например, такого, который связывается с поверхностью клетки(ок), вовлеченной(ых) в пролиферативное нарушение (такой как опухолевая клетка), например, путем связывания с TAA или рецептором на поверхности такой клетки. Рецепторы клеточной поверхности

являются обычными мишенями для такой терапии лигандами (антителами) и включают CD52 и CD20. После связывания с таким раковым антигеном, например, антитела могут индуцировать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, активировать систему комплемента или предотвращать взаимодействие рецептора с его лигандом, и все это может привести к гибели клетки. Такие одобренные лиганды, которые представляют собой антитела, включают алемтузумаб, офатумумаб и ритуксимаб. В некоторых вариантах осуществления, такие лиганды, используемые в комбинации с соединением (или фармацевтической композицией) по изобретению, могут включать те, которые активируют Т-клетки или другой клеточно-опосредованный иммунный ответ. Например: (1) анти-CD137 моноклональные антитела могут значительно стимулировать пролиферацию индуцированных цитокинами клеток-киллеров (CIK) и экспрессию TNF (Zhu et al. 2009, Biomed Pharmacother 63:509); (2) агонист анти-OX40 моноклонального антитела может усиливать противоопухолевый иммунный ответ за счет усиления дифференциации Т-клеток (Redmond et al. 2014, Cancer Immunol Res. 2014, 2:142); и (3) анти-ICOS антитело, которое активирует Т-клетки (например, Deng et al. 2004, Hybrid Hybridomics 23:176).

[531] В еще одном примере, лиганд, который вводят субъекту, представляет собой лиганд, который связывается с молекулой иммунной (ингибирующей) контрольной точки. Например, такая молекула контрольной точки может быть выбрана из группы, состоящей из: A2AR, B7-H3, B7-H4, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1 (или одного из его лигандов PD-L1 и PD-L2), TIM-3 (или его лиганда галектина-9), TIGIT и VISTA. В частности, в таких вариантах осуществления, лиганд связывается с молекулой контрольной точки, выбранной из: CTLA-4, PD-1 и PD-L1. В других более конкретных вариантах осуществления, лиганд представляет собой антитело, выбранное из группы, состоящей из: ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба, BGB-A317, атезолизумаба, авелумаба и дурвалума; в частности, антитело, выбранное из группы, состоящей из: ипилимумаба (YERVOY), ниволумаба (OPDIVO), пембролизумаба (KEYTRUDA) и атезолизумаба (TECENTRIQ). В других вариантах осуществления, лиганд, который связывается с молекулой иммунной (ингибирующей) контрольной точки, может представлять собой пептид, не являющийся антителом, такой как высокоаффинный вариант PD-1 (например, Maute et al, 2015; PNAS 112:E6506), пептид, таргетирующий молекулу иммунной контрольной точки (например, AUNP-12 компании Aurigene Discovery Technologies, US 2011/0318373), или пептид D, блокирующий взаимодействие между молекулой иммунной контрольной точки (например, взаимодействие PDL1-PD1 и (D) PPA-1, Chang at al, 2015; Anyeg Chem Int. 54:11760). В других вариантах осуществления, лиганд, который связывается с молекулой иммунной (ингибирующей) контрольной точки, может представлять собой малую молекулу, такую как BMS-202 или BMS-8, таргетирующую PDL1 (Zak et al. 2016; Oncotarget 7:30323), ингибиторы PDL1/D1, известные как BMS-1001 или BMS-1166 (Skalniak et al, 2017; Oncotarget 8:72167), антагонист PDL1 и VISTA CA-170 Curis/Aurigen, проходящий испытания фазы 1 (Powderly et al, Ann Onc 28: Issue suppl 5,

mdx376.007) или CA-327 компании Curis/Aurigen, таргетирующий PDL1 и TIM3.

[532] В еще одном конкретном варианте осуществления, такое индуцированное воздействие TNF может быть вызвано лучевой терапией.

[533] Лучевая терапия представляет собой способ местного лечения рака или опухолей, использующий радиацию для уничтожения раковых клеток путем блокирования их способности размножаться и/или стимулировать иммунную реакцию против них (такую, как реакция на присутствие мертвых или умирающих раковых клеток). Лучевая терапия в контексте настоящего изобретения состоит, в частности, в терапевтическом применении ионизирующего излучения. Указанная лучевая терапия и связанное с ней ионизирующее излучение широко используются и известны специалистам в данной области техники. Лучевая терапия включает, в частности, использование ионизирующего излучения, например гамма-лучей, рентгеновских лучей и/или излучения, исходящего от радиоизотопов. В контексте настоящего изобретения это, в частности, рентгеновское излучение. Лучевую терапию можно проводить в фракционированной форме в течение одного или нескольких циклов, таких как цикл, который может составлять от 1 до 4 недель, более конкретно 3 недели. Цикл определяет интервал между началом и окончанием схемы введения. Когда цикл занимает три недели, лучевую терапию можно проводить в течение трех недель с интервалом в одну неделю. Лучевую терапию можно, в частности, проводить со скоростью одно ежедневное облучение, 5 дней из 7, в течение желаемого количества недель. Количество излучения, используемого в (фотонной) лучевой терапии, измеряется в грей (Гр) и варьируется в зависимости от типа и стадии лечения рака. Для излечения, типовая доза для солидной эпителиальной опухоли колеблется от 60 до 80 Гр, а для лечения лимфом - от 20 до 40 Гр.

[534] Когда соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению (или соединение, используемое в пятом аспекте изобретения) применяют в комбинированном лечении вместе с любой из таких других процедур (например, с другим агентом, иммунотерапией рака, противораковой вакциной, антителом или лучевой терапией, в каждом случае, как описано в настоящем документе), то такая схема комбинированного лечения может включать варианты осуществления, в которых такие воздействия/введения являются одновременными. В альтернативных вариантах осуществления, такие введения могут быть последовательными; в частности, те варианты осуществления, в которых соединение (или фармацевтическую композицию) вводят перед такой другой процедурой. Например, соединение (или фармацевтическую композицию) по изобретению (или соединение, используемое по изобретению) можно последовательно вводить в течение примерно 14 дней от (например, до) другой процедуры, например, в течение примерно 10 дней, 7 дней, 5 дней, 2 дней или 1 дня от (например, до) другой процедуры; и дополнительно включая случаи, когда соединение (или фармацевтическую композицию) можно вводить последовательно в течение примерно 48 часов, 24 часов, 12 часов, 8 часов, 6 часов, 4 часов, 2 часов, 1 часа, 30 минут, 15 минут или 5 минут от (например, до) другой процедурой.

[535] Не будучи связанными теорией, введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению (и, следовательно, ингибирование экспрессии, количества, функции, активности или стабильности киназы/ключевой киназы, такой как SIK3, например, в опухолевой клетке) перед введением TNF, варианта TNF или агониста TNFR1 или TNFR2, или перед введением таких других процедур (например, другого агента, противораковой иммунотерапии, противораковой вакцины, антитела или лучевой терапии, как ожидается, будут особенно эффективными в сенсибилизации клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение, к цитотоксическим эффектам клеточно-опосредованного иммунного ответа.

[536] Как описано выше, существующие методы лечения (или те, которые проходят клинические испытания), включающие введение TNF и/или использование молекул анти-TNF, имеют определенные известные недостатки; и отдельные побочные эффекты. Настоящее изобретение предлагает способы, которые можно использовать для смягчения (или уменьшения) таких недостатков и/или конкретных побочных эффектов.

[537] В **шестом аспекте,** как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к **способу увеличения терапевтического индекса лечения с помощью TNF** у субъекта, получающего лечение им для пролиферативного нарушения (например, рака или опухоли), где способ включает введение субъекту соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению.

[538] В **родственном аспекте,** изобретение относится к **способу поддержки терапии TNF** у субъекта, страдающего пролиферативным заболеванием (например, раком или опухолью), где способ включает введение субъекту соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению.

[539] В **седьмом аспекте,** как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к **способу сенсибилизации** субъекта, страдающего пролиферативным заболеванием (например, раком или опухолью) к терапии, включающей введение субъекту TNF, где способ включает введение субъекту соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению.

[540] Термин «сенсибилизация» (и подобные), используемый в настоящем документе в контексте сенсибилизации субъекта к терапии (например, терапии, включающей введение TNF), будет понятен специалисту в данной области техники и включает в себя значение, что у субъекта повышается восприимчивость к одному или нескольким (лечебным) эффектам, в частности эффекту эффективности, который такая терапия может оказывать на субъекта. В частности, сенсибилизированный таким образом субъект может при проведении такой терапии демонстрировать повышенный ответ (например, более быстрый, более выраженный ответ и/или при меньшем количестве или воздействии такой терапии), чем аналогичный субъект, у которого не было такой «сенсибилизации».

[541] В **восьмом аспекте,** как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к **способу снижения риска (развития) гематологического пролиферативного нарушения** (например, вторичного нарушения) у субъекта, которого лечат анти-TNF агентом, где способ включает введение субъекту соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению. Например, такой аспект может альтернативно рассматриваться как способ профилактики гематологического пролиферативного нарушения (как вторичного нарушения) у субъекта, получающего лечение анти-TNF агентом, где способ включает введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению субъекту.

[542] Этот аспект изобретения основан на наблюдении, как описано выше, что имеются сообщения о том, что у пациентов, получавших биологические анти-TNF агенты, развились лимфомы и другие гематологические злокачественные новообразования. Действительно, такие нарушения обычно описываются в инструкциях по применению как возможные (но редкие) побочные эффекты лечения анти-TNF агентами. Как прямое следствие предполагаемого роста гематологических злокачественных новообразований и широкого использования этих и других иммунодепрессантов, классификация опухолей ВОЗ теперь включает категорию «ятрогенные лимфопролиферативные заболевания, связанные с иммунодефицитом».

[543] Поэтому, как правило, в таких аспектах, субъекта лечат анти-TNF агентом по показанию, отличному от пролиферативного нарушения, и, в частности, в таких вариантах осуществления субъект - в начале анти-TNF лечения - не страдает от гематологических пролиферативных нарушений. Действительно, как правило, субъект страдает от и/или лечится анти-TNF агентом от аутоиммунного нарушения; предпочтительно аутоиммунное нарушение выбрано из группы, состоящей из: ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, бляшечного псориаза, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, гнойного гидраденита и трудно поддающейся лечению астмы; например, выбрано из группы, состоящей из: ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, бляшечного псориаза и болезни Крона; и, в частности, ревматоидного артрита.

[544] В некоторых вариантах осуществления, анти-TNF агент выбран из списка, состоящего из: инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, гумикеда, этанерцепта, онерцепта и цертолизумаба пегола, в частности, инфликсимаба или гумикеда.

[545] В некоторых вариантах осуществления, гематологические злокачественные пролиферативные нарушения могут представлять собой лимфопролиферативные заболевания, в частности ятрогенные лимфопролиферативные заболевания, связанные с иммунодефицитом.

[546] В некоторых вариантах осуществления таких аспектов с шестого по восьмой, (лечебный) эффект (например, увеличение терапевтического индекса, сенсибилизация

субъекта или снижение риска) опосредован (например, лечение включает, осуществляется, опосредовано или включает): (i) ингибирование киназы (например, ключевой киназы, такой как SIK3) (например, путем ингибирования функции и/или активности фосфорилированной SIK3), в частности, путем ингибирования такой киназы (например, ключевой киназы) в клетках, вовлеченных в пролиферативное нарушение; и/или (ii) сенсибилизацию таких клеток к убивающим (апоптотическим/цитотоксическим) эффектам TNF. В дополнительных вариантах осуществления, (лечебный) эффект может не быть опосредован (например, лечение может не содержать или включать) ингибированием одной или нескольких других ключевых киназ (например, ABL1 и/или SRC, или SIK2 и/или SIK1), в частности, не опосредуется (например, лечение не содержит или не включает) ингибированием или несколькими другими ключевыми киназами (например, SIK2 и/или SIK1 (и/или SIK3) в иммунных клетках.

Доклинические и клинические испытания

[547] В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой человека-добровольца; например, того, кто выбрал (например, дал согласие) введение соединения (или фармацевтической композиции) по изобретению для клинического испытания или другого экспериментального применения соединения. Такой человек-доброволец может быть здоровым человеком (например, здоровым добровольцем) или может страдать от нарушения, такого как пролиферативное нарушение (например, больным раком). В другом варианте осуществления, субъект представляет собой лабораторное животное, в частности животное, выбранное из группы, состоящей из мыши, крысы, кролика, свиньи и обезьяны.

[548] В таких вариантах осуществления (например, экспериментальное лечение) можно лечить множество таких субъектов; в частности, 5 или более субъектов, например, от примерно 5 до 20, от 10 до 50, от 25 до 200, или от 75 до 250 субъектов, или более чем примерно 250 субъектов.

[549] Такое экспериментальное (или клиническое) лечение может включать: (i) введение, по меньшей мере, одному из таких субъектов одной дозы соединения по изобретению и/или одного состава фармацевтической композиции по изобретению; и (ii) введение, по меньшей мере, еще одному из таких субъектов другой дозы соединения и/или другого состава фармацевтической композиции.

[550] В других таких вариантах осуществления, такие экспериментальные (или клинические испытания) методы лечения могут включать: (i) введение, по меньшей мере, одному из таких субъектов одной дозы соединения по изобретению и/или одного состава фармацевтической композиции по изобретению; и (ii) введение, по меньшей мере, еще одному из таких субъектов либо: (a) плацебо; или (b) дозировки соединения и/или состава фармацевтической композиции субъекту(ам) из (i), а также дополнительной фармацевтической, терапевтической или другой процедуры.

[551] Термин «плацебо» известен в данной области техники и включает вещество или лечение, не имеющее предполагаемой терапевтической ценности. В таких вариантах

осуществления, плацебо можно сделать таким, чтобы оно напоминало другое введение, чтобы оно функционировало в качестве контроля, например, в слепом исследовании.

[552] В некоторых из таких вариантов осуществления, такое экспериментальное (или клиническое испытание) лечение специально разработано для исследования и/или определения терапевтически эффективной дозы соединения по изобретению и/или идентификации терапевтически эффективного состава фармацевтической композиции по изобретению.

Диагностика

[553] В **девятом аспекте,** изобретение относится к **способу диагностики и лечения** заболевания, нарушения или состояния, характеризующегося присутствием или количеством и/или характеризующимся (например, аберрантной) экспрессией или активностью одного или нескольких применимых биомаркеров (таких как киназа) у субъекта, такого как пациент-человек, включающему:

• обнаружение одного или нескольких таких применимых биомаркеров в биологическом образце от указанного субъекта, тем самым диагностируя, страдает ли субъект (или возможно страдает) от такого заболевания, нарушения или состояния; и

• введение эффективного количества соединения по изобретению (и/или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение) субъекту с таким диагнозом, в частности, применение способа лечения по изобретению на субъекте.

[554] В одном из таких вариантов осуществления, заболевание, нарушение или состояние представляет собой пролиферативное нарушение, такое как описанное в другом месте настоящего документа (например, опухоль или рак).

[555] Термин «применимый биомаркер» означает любой один (или несколько) из генов, экспрессируемых клеткой, вовлеченной в пролиферативное нарушение, которые вовлечены в (например, опосредованную киназой/ключевой киназой) клеточную резистентность к иммунному ответу (например, опосредованный иммунный ответ, такой как TNF). Такие гены включают: (X) одну или несколько киназ, в частности одну или несколько ключевых киназ, описанных в настоящем документе, таких как гены, выбранные из группы, состоящей из: SIK1, SIK2, SIK3, ABL1 (BCR-ABL), SRC, HCK, PDGFR, FLT3, KIT, YES, LYN и FYN (и LCK); в частности, CSF1R, ABL1 (BCR-ABL), HCK, PDGFR и FLT3 и, в частности, фосфорилированной SIK3; (Y) мутант киназы, такой как мутант киназы ABL1 (например, BCR-ABL) или мутант киназы KIT; и/или (Z) одно или несколько из (a)-(f) ниже):

(a) TNFR1 (или TNFR2), например, присутствие (или количество) или экспрессия и/или активность TNFR1 (или TNFR2), в частности TNFR1;

(b) LKB1, например, присутствие (или количество) или экспрессия и/или активность LKB1, в частности, повышенное количество или активность LKB1 или pLKB1;

(c) один или несколько HDAC класса II (например, IIa), например HDAC4, такие как присутствие (или количество) или экспрессия и/или активность такого HDAC, в частности повышенное количество или активность такого HDAC или pHDAC, особенно в

цитоплазме клеток опухоли;

(d) экспрессия NF-каппа-B, в частности, конститутивная экспрессия NF-каппа-B;

(e) NF-каппа-B, например присутствие (или количество), экспрессия и/или активность NF-каппа-B, в частности, повышенное количество или активность NF-каппа-B или ацетилированной NF-каппа-B, особенно в ядрах клеток опухоли; и/или

(f) один или несколько антиапоптотических генов, например, присутствие (или количество) или экспрессия и/или активность одного или нескольких антиапоптотических генов, в частности, один или несколько таких генов находятся под транскрипционным контролем с помощью NF-каппа-B.

[556] В некоторых вариантах применимый биомаркер представляет собой одну или несколько ключевых киназ, выбранных из списка, состоящего из: EPHA2, EPHA4, CSF1R, HCK, ACK1 (в частности, CSF1R); и/или PDGFR-альфа, TGFB-R1, B-RAF и/или p38-бета; и/или ACV-R1, и/или BMPR1A; и/или PET; и/или NEK11, WEE1 и/или WNK2; и/или Aurora-A, и/или Aurora-B; и/или TBK1; а также, в частности, NEK11.

[557] В некоторых из таких вариантов осуществления, применимым биомаркером является CSF1R или NEK11.

[558] В другом варианте осуществления вышеуказанного способа диагностики и лечения, «применимым биомаркером» альтернативно является TGFбета. В частности, субъекты с типами опухолей с высоким содержанием TGFбета (Hsing et al. 1996, Cancer Res 56:5146), такими как рак груди, легких, простаты, печени или лимфома, могут подходить для лечения описанным в настоящем документе соединением (например, соединением любой из формул (Ia), (Ib) или (Ic)), например соединением, ингибирующим SIK3 и сенсибилзирующим опухолевые клетки к апоптозу. Недавно было продемонстрировано, что SIK (в частности, SIK3) также регулируют TGFбета-опосредованную транскрипционную активность и апоптоз, при этом Hutchinson et al (2010, Cell Death and Disease 11:49) показали, что экспрессия или активность SIK3 приводит к резистентности к TGFбета-опосредованному апоптозу. TGFбета является членом семейства цитокинов, который связывается с родственными ему рецепторами на клетках и опосредует множественные клеточные процессы, начиная от пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза и заканчивая эпителиально-мезенхимальным переходом (Massagué et al 2012, Nat Rev Mol Cell Biol 13:616). В условиях опухоли, ось TGFбета может неправильно регулироваться; приводя к онкогенным процессам (Drabsch & ten Dijke 2012, Cancer Metastasis Rev 31:553). Ось TGFбета может служить для ограничения иммунных ответов путем ингибирования экспрессии проапоптотических и цитолитических факторов, таких как гранзимы, перфорины, IFNгамма в Т-клетках или NK-клетках. Таким образом, таргетирование TGFбета в онкологии в последнее время приобрело известность. Однако TGFбета также может индуцировать апоптоз в опухолевых клетках через путь каспазы. Действительно, линии опухолевых клеток лимфомы (Inman & Allday 2000, J Immunol 165:2500), рака печени (Kim et al 2002, Mol Cell Biol 22:1369) и рака предстательной железы (http Hsing et al 1996, Cancer Res 56:5146)

оказались чувствительными к TGFбета-опосредованному апоптозу.

[559] В **одном аспекте,** изобретение относится к **способу определения** того, что субъект, страдающий пролиферативным нарушением, подходит для лечения соединением или фармацевтической композицией, как определено в другом месте настоящего документа, в частности, где соединение выбрано из следующих соединений (a) - (c), или (d), или (e), или фармацевтическая композиция содержит такое соединение и, необязательно, фармацевтически приемлемый эксципиент: (a) соединение формулы (Ia), такое как любой его вариант осуществления, как описано выше; (b) соединение формулы (Ib), такое как любой его вариант осуществления, как описано выше; и (c) соединение формулы (Ic), такое как любой его вариант осуществления, как описано выше, и в каждом случае соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченые изотопами, пролекарства и их комбинации; или (d) дазатиниб, в частности, N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамид, моногидрат (фигура 1A); или (e) ARN-3261 (Vankayalapati et al 2017, AACR Cancer Res 77(13 Suppl): Abstract nr LB-296; US 9,260,426, US 9,890,153, US 9,951,062).

[560] Такой способ определения может включать определение в биологическом образце, который был (ранее) получен от указанного субъекта, (X) присутствия (и/или количества) белка MEF2C, такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок MEF2C в качестве активного фактора транскрипции; предпочтительно, при этом пролиферативное нарушение дополнительно характеризуется присутствием (и/или количеством) фосфорилированного белка HDAC4, такого как белок HDAC4, фосфорилированной SIK3; и/или (Y) (i) присутствие хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствие реаранжировки гена KMT2A; (iii) присутствие (и/или количество) слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) присутствие мутации в гене KRAS и/или в гене RUNX1. Например, белок или онкобелок могут присутствовать в количестве (например, количественном количестве), таком как количество, превышающее физиологическое количество (например, для этого типа клеток и/или этого времени/стадии), в том числе из-за экспрессии или гиперэкспрессии белка. В другом варианте осуществления, такой белок может присутствовать в количестве (например, количественном количестве), которое превышает пороговое количество или является экстремальны значением из эталонного распределения количеств такого белка/онкобелка.

[561] В одном варианте осуществления такого способа, биологический образец, который был (ранее) получен от субъекта, содержит клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение (например, раковые или опухолевые клетки).

[562] Такой способ, например, проводится как способ in vitro; например, способ, который не практикуется на теле человека или животного (например, не практикуется на теле такого субъекта).

[563] Присутствие (и/или количество) указанного белка, транслокации,

реаранжировки, онкобелка и/или мутации (если применимо) в биологическом образце может указывать на то, что субъект подходит для лечения соединением или фармацевтической композицией.

[564] Некоторые варианты осуществления таких способов определения включают те варианты осуществления указанного белка, транслокации, реаранжировки, онкобелка и/или мутации, которые описаны в другом месте настоящего документа.

[565] В других вариантах осуществления (и как может быть дополнительно указано в другом месте настоящего документа), пролиферативное нарушение может представлять собой рак или опухоль, например злокачественное новообразование гемопоэтической системы и/или злокачественное новообразование лимфоидной ткани. В частности, пролиферативным нарушением может быть: (i) миелома, предпочтительно, множественная миелома; или (ii) лейкоз, предпочтительно, острый миелоидный лейкоз (AML) или острый лимфобластный лейкоз (ALL), более предпочтительно, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (T-ALL), MLL-AML или MLL-ALL. Пролиферативное нарушение может представлять собой нарушение, представленное на фигуре 23.

[566] Субъектом в таких способах определения может быть, например, ребенок-человек и/или может быть субъект, несущий реаранжировку KMT2A (KMT2A-r); В конкретных вариантах осуществления, субъект может быть пациентом, страдающим лейкозом KMT2A-r, особенно (например, педиатрическим) пациентом-человеком, как описано в другом месте настоящего документа.

[567] В некоторых вариантах осуществления, такой способ определения может дополнительно включать введение соединения (например, соединения, выбранного из соединений (a)-(c), или (d) или (e)) субъекту, в частности, когда присутствие (и/или количество) указанного белка, транслокации, онкобелка и/или мутации определяют в биологическом образце, полученном от указанного субъекта. Альтернативно, такой вариант осуществления может быть описан как дополнительный аспект изобретения, который предлагает способ определения (пригодности) и лечения субъекта, где такой способ включает стадии такого варианта осуществления.

[568] Дополнительные варианты осуществления стадии введения (или лечения) этого способа диагностики и лечения более подробно описаны в другом месте; как и конкретные варианты осуществления стадии способов обнаружения, определения или способа диагностики этого способа. Конкретные такие варианты осуществления включают те, в которых количество соединения (и/или фармацевтической композиции) по изобретению, вводимого субъекту, коррелирует с концентрацией TNF в плазме или внутри опухоли (у субъекта), где большее количество (или доза) соединения (и/или фармацевтической композиции) вводят такому субъекту в случаях более высокой концентрации TNF в плазме или внутри опухоли.

[569] В некоторых вариантах осуществления, биологический образец будет (предпочтительно) содержать клетки или ткань субъекта или экстракт таких клеток или ткани, в частности, когда такими клетками являются такие (обычно, типично; или в

случае, или у конкретного субъекта, как подозревается), которые вовлечены в пролиферативное нарушение (например, опухолевые клетки, такие как клетки солидной опухоли). Опухоль или ее клетка может быть одной из опухолей, описанных в другом месте настоящего документа, или происходить из нее.

[570] В конкретных вариантах осуществления такого аспекта, способ также будет включать стадию:

• предоставления (например, путем получения) биологического образца от субъекта, в частности, если такая стадия проводится до стадии обнаружения.

[571] В конкретных вариантах осуществления, такие способы обнаружения и/или определения могут применяться на практике в качестве способа диагностики, такого как способ диагностики наличия у субъекта-млекопитающего (такого как человек или пациент) заболевания, нарушения или состояния, в частности (присутствие) пролиферативного нарушения, такого как рак или опухоль (или имеет риск развития такого заболевания, нарушения или состояния), которое связано с клеточной резистентностью к клеточно-опосредованному иммунному ответу, и/или которое связано с (например, аномальной) экспрессией или активностью применимого биомаркера (например, SIK3); в частности, (солидная) опухоль, такая как опухоль, имеющая клеточную резистентность к клеточно-опосредованному иммунному ответу.

[572] В некоторых вариантах осуществления этих способов обнаружения, определения и/или диагностики, клеточная резистентность к клеточно-опосредованному иммунному ответу представляет собой клеточную резистентность к Т-клеточно-опосредованному иммунному ответу, в частности, клеточную резистентность к уничтожающему (апоптотическому/цитотоксическому) эффекту TNF и/или передачи сигналов TNFR1 или TNFR2.

[573] Соответственно, конкретные варианты осуществления этих способов обнаружения и/или диагностики могут также включать стадию определения присутствия или количества TNF в образце, где присутствие (или количество) TNF в образце указывает на пролиферативное нарушение (или риск развития пролиферативного нарушения), которое связано с клеточной резистентностью к клеточно-опосредованному иммунному ответу, и/или связано с (аберрантной) экспрессией или активностью киназы (например, SIK3) у субъекта. В частности, в таких вариантах осуществления, количество TNF в образце определяют качественно. Предпочтительно, субъект отличается присутствием: (i) концентрации TNF в плазме, превышающей примерно 2 пг/мл или 5 пг/мл в образце плазмы субъекта; и/или (ii) внутриопухолевой концентрации TNF выше примерно 0,5 пг/мл или 1 пг/мл в образце ткани субъекта, что указывает на (присутствие пролиферативного нарушения или риск развития пролиферативного нарушения, связанного с клеточной резистентностью к клеточно-опосредованному иммунному ответу и/или связанного с экспрессией или активностью киназы (например, SIK3) у субъекта.

[574] Методологии определения присутствия или количества TNF в образце описаны в других разделах настоящего документа (в частности, количественное

определение TNF с использованием анализов ELISA, таких как иммуноанализ TNF-альфа Quantitkine; а также количества TNF, которые, если они превышаются присутствующим TNF в образце, указывают на то, что пролиферативное нарушение связано с клеточной резистентностью к клеточно-опосредованному иммунному ответу и/или связано с (аберрантной) экспрессией или активностью киназы (например, SIK3) у субъекта.

[575] В некоторых вариантах осуществления, биологический образец представляет собой образец, полученный от субъекта-млекопитающего, такого как пациент-человек. Термин «биологический образец» используется в самом широком смысле и может относиться к образцу тела, полученному от субъекта (например, пациента-человека). Например, биологический образец может включать клинический образец, т.е. образец, полученный от субъекта. Такие образцы могут включать, но не ограничены ими: периферические жидкости организма, которые могут содержать или не содержать клетки, например, кровь, мочу, плазму, слизь, желчный сок поджелудочной железы, супернатант и сыворотку; образцы ткани или тонкоигольной биопсии; образцы или срезы биопсии опухоли (или их клеток) и архивные образцы с известным диагнозом, лечением и/или исходом в анамнезе. Биологические образцы могут также включать срезы тканей, такие как замороженные срезы, взятые для гистологических целей. Термин «биологический образец» может также охватывать любой материал, полученный путем обработки образца. Производные материалы могут включать, но не ограничены ими, клетки (или их потомство), выделенные из биологического образца, нуклеиновые кислоты и/или белки, выделенные из образца. Обработка биологического образца может включать одно или несколько из следующих действий: фильтрацию, дистилляцию, экстракцию, амплификацию, концентрирование, фиксацию, инактивацию мешающих компонентов, добавление реагентов и подобные. В некоторых вариантах осуществления, биологический образец может содержать клетки, которые связаны с нарушением (например, пролиферативным нарушением), таким как рак или опухолевые клетки.

[576] В некоторых вариантах осуществления, эти способы обнаружения, определения и/или диагностики могут быть реализуемыми компьютером способами или способами, которым помогает или поддерживает компьютер. В некоторых вариантах осуществления, информация, отражающая присутствие или количество применимого биомаркера (например, ключевой киназы, такой как ABL1/BCR-ABL, SRC и/или SIK3), подлежащего определению (или его активность) в образце, полученном, по меньшей мере, одним процессором, и/или информация, отражающая присутствие или количество такого маркера (или его активность) в образце, предоставляется в удобном для чтения пользователем формате другим процессором. Один или несколько процессоров могут быть соединены с оперативной памятью, работающей под управлением операционной системы компьютера или совместно с ней. Процессоры могут быть включены в один или несколько серверов, кластеров или других компьютеров или аппаратных ресурсов, или могут быть реализованы с использованием облачных ресурсов. Операционная система может быть, например, дистрибутивом операционной системы Linux™, операционной

системы Unix™ или другой открытой или проприетарной операционной системы или платформы. Процессоры могут обмениваться данными с устройствами хранения данных, такими как база данных, хранящаяся на жестком диске или массиве дисков, для доступа или хранения программных инструкций и других данных. Процессоры могут дополнительно взаимодействовать через сетевой интерфейс, который, в свою очередь, может взаимодействовать через одну или несколько сетей, таких как Интернет или другие общедоступные или частные сети, так что запрос или другой запрос может быть получен от клиента или другого устройства или оказание услуг. В некоторых вариантах осуществления, реализуемый компьютером способ определения присутствия или количества применимого биомаркера (или его активности) в образце предоставляется в виде набора.

[577] Такие способы обнаружения, определения и/или диагностики можно проводить как способ in vitro (например, ex vivo) и можно, например, применять на практике набор по настоящему изобретению (или его компоненты). Способ in vitro может использоваться, включать или практиковаться на иммортализованных клеточных линиях (например, реплицированных, культивируемых или неопределенно поддерживаемых вне тела животного или человека), или он может использоваться, включать или практиковаться in vitro с использованием клеток (таких как первичные клетки), непосредственно или свежеполученных из тела животного или человека (например, практикуемых в качестве так называемого способа «ex vivo»).

[578] В некоторых вариантах осуществления этих способов обнаружения, определения и/или диагностики, биологический образец представляет собой образец ткани субъекта, такой как образец опухоли или рака субъекта. Как описано выше, таким образцом ткани может быть образец биопсии опухоли или рака, такой как образец биопсии иглы, или срез биоптата опухоли, или его архивный образец. Такой образец ткани может содержать живые, мертвые или фиксированные клетки, например, из опухоли или рака, и можно подозревать, что такие клетки экспрессируют (например, аберрантно или локализованно) подлежащий определению применимый биомаркер.

[579] В некоторых вариантах осуществления, способ определения и/или диагностики по изобретению может включать, например, на следующей стадии, сравнение обнаруженного количества (или активности) (например, белка или мРНК) применимого биомаркера (например, киназы/ключевой киназы, такой как SIK3, и, в частности, фосфорилированной SIK3) со стандартным или пороговым значением; где обнаруженное количество, превышающее стандартное или пороговое значение, указывает на фенотип (или риск развития фенотипа), который связан с клеточной резистентностью к клеточно-опосредованному иммунному ответу у субъекта и/или связан с связан с (аберрантной) экспрессией или активностью киназы/ключевой киназы (например, SIK3) у субъекта. Такое стандартное или пороговое значение может быть определено с использованием контрольного анализа, или может быть предварительно определено из одного или нескольких значений, полученных в результате исследования или множества

образцов, имеющих известные фенотипы. Например, пороговое значение для диагностического теста может быть определено путем анализа образцов, взятых у пациентов в контексте контролируемого клинического исследования, и определения порогового значения в зависимости от желаемой (или полученной) чувствительности и/или или специфичность теста.

[580] Применимый биомаркер, в некоторых вариантах осуществления, может быть обнаружен путем обнаружения белка применимого биомаркера или путем обнаружения мРНК, которая кодирует белок применимого биомаркера. Способы обнаружения белков (например, обнаружение антител, в частности, с помощью иммуногистохимии) и мРНК (например, с помощью гибридизации, количественной ПЦР или секвенирования) хорошо известны.

[581] Примеры способов, полезных для обнаружения (например, присутствия или отсутствия или количества) применимого биомаркера (такого как киназа/ключевая киназа, например, SIK3, и, в частности, фосфорилированная SIK3), включают иммунологические анализы, такие как ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA) и радиоиммуноанализ (RIA), в которых используется антигенсвязывающий белок («ABP»), такой как антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с таким применимым биомаркером.

Пигментация кожи и связанные с ней аспекты

[582] Роль солеиндуцируемой киназы 2 (SIK2) как ингибитора меланогенеза через подавление специфичного к белку, связывающему элемент cAMP ответа (CREB) коактиватора 1 (TORC1), описана Kumagai et al (2011), и мощный ингибитор SIK2 способен стимулировать меланогенез в клетках меланомы B16F10. Mujahid et al (2017) смогли подтвердить, что местная обработка эксплантатов кожи человека ингибитором SIK2 HG-9-91-01 (и другими ингибиторами SIK2, структурно родственными ингибиторам настоящего изобретения) способна индуцировать эумеланизацию кожи у таких людей. В примере 12 описаны аналогичные исследования стимуляции меланогенеза в клетках кожи (человека) соединениями формул (Ia), (Ib) и (Ic).

[583] Соответственно, в **другом аспекте,** изобретение относится к **способу усиления пигментации кожи** (или усиления проявлений пигментации кожи) у субъекта, где способ включает введение субъекту (например, эффективного) количества ингибитора киназы, как указано в разделе под заголовком «Соединения», или его фармацевтической композиции. Количество (например, эффективное количество) соединения (или фармацевтической композиции) в данном контексте представляет собой количество, которое относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ (например, степень пигментации кожи или внешний пигментации кожи).

[584] В одном варианте осуществления такого аспекта, этот способ не применяется в качестве способа лечения тела человека или животного хирургическим путем или терапией (или диагностическим способом), применяемым на теле человека или

животного. Например, способ применяется в косметических целях, например, для увеличения выработки меланина в коже (и, следовательно, цвета кожи) субъекта по эстетическим соображениям.

[585] В другом варианте осуществления такого аспекта, его применяют как способ усиления пигментации кожи (или увеличения проявления пигментации кожи) у субъекта в медицинских целях (например, для лечения, в том числе, для профилактики). Например, способ можно применять для увеличения пигментации кожи (например, без необходимости УФ облучения), для улучшения защиты от УФ и, например, для снижения риска рака кожи. Например, в таких контекстах термин «профилактика» может относиться к профилактическому лечению субъекта, который не болен и не болел, но подвержен риску развития заболевания, или который имел заболевание, не имеет заболевания, но подвержен риску регресса заболевания. В некоторых из таких вариантов осуществления, вводимое количество соединения или фармацевтической композиции может быть таким, которое является «профилактически эффективным». «Профилактически эффективное количество» соединения (или фармацевтической композиции), описанного в настоящем документе, может представлять собой количество, достаточное для профилактики состояния или одного или нескольких симптомов, связанных с состоянием, или профилактики его рецидива. Например, профилактически эффективное количество в данном контексте может означать количество терапевтического агента, отдельно или в комбинации с другими агентами (или присутствующими в одной или нескольких фармацевтических композициях), которое предлагает профилактическое преимущество в профилактике рака кожи. Термин «профилактически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического агента.

[586] Соответственно, в **родственном аспекте,** изобретение относится к **соединению для применения или фармацевтической композиции для применения при лечении усиления пигментации кожи** (или усиления выраженности пигментации кожи) у субъекта, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции субъекту, где соединение выбрано из ингибитора киназы, как указано в разделе «Соединения».

[587] В некоторых вариантах осуществления таких аспектов, соединение представляет собой любое соединение формулы (Ia), или формулы (Ib), или формулы (Ic), и любой его вариант осуществления, указанное в разделе «Соединения».

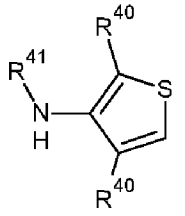
[588] В некоторых вариантах осуществления таких других и родственных аспектов, соединение (или фармацевтическая композиция, содержащая соединение) может быть введено субъекту местно (или трансдермально). Термин «местный» в настоящем контексте признан в данной области техники, и его значение включает местное нанесение описанных в настоящем документе соединений на поверхность тела человека или животного, отличного от человека. В некоторых вариантах осуществления, поверхность тела представляет собой кожу. В некоторых вариантах осуществления, кожа находится на

части тела. В некоторых вариантах осуществления, кожа находится на лице. В некоторых вариантах осуществления, кожа находится на шее. В некоторых вариантах осуществления, кожа находится на туловище. В некоторых вариантах осуществления, кожа находится на груди. В некоторых вариантах осуществления, кожа находится на спине. В некоторых вариантах осуществления, кожа находится на руках. В некоторых вариантах осуществления, кожа находится на ногах.

Промежуточные продукты, синтез, производство и другие аспекты

[589] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены, как описано ниже, или получены аналогичными способами, которые хорошо известны и доступны специалистам в области органического синтеза.

[590] В **десятом аспекте,** как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к **промежуточному продукту,** выбранному из соединения, имеющего формулу (Id):



(Id)

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченые изотопами и их комбинации, где:

один из R^{40} представляет собой F или выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила), -NH(C_{1-2} алкила) и -N(C_{1-2} алкила)$_2$, где алкильная группа C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила) и -NH(C_{1-2} алкила) и, по меньшей мере, одна из алкильных групп -N(C_{1-2} алкила)$_2$ замещена одним, двумя или тремя атомами F, и другой R^{40} выбран из группы, состоящей из галогена, -Me, -OMe, -Et и -OEt; и

R^{41} выбран из группы, состоящей из H и аминозащитной группы.

[591] В одном варианте осуществления промежуточного соединения десятого аспекта, два R^{40} отличаются друг от друга.

[592] В одном варианте осуществления промежуточного соединения десятого аспекта, один R^{40} выбран из группы, состоящей из F, -CH_2F, -CHF_2 и -CF_3, м другой R^{40} выбран из группы, состоящей из галогена, -Me, -OMe, -Et и -OEt, предпочтительно, другой R^{40} выбран из группы, состоящей из Cl, Br, F и -Me. Например, один R^{40} может быть выбран из группы, состоящей из F, -CH_2F, -CHF_2 и -CF_3, предпочтительно выбранной из группы, состоящей из -CH_2F и -CHF_2, и другой R^{40}, необязательно R^{40}, связанный с кольцевым атомом C, смежным с кольцевым атомом S, может представлять собой Cl.

[593] В другом варианте осуществления промежуточного соединения десятого аспекта, один R^{40}, необязательно R^{40}, связанный с кольцевым атомом C, смежным с кольцевым атомом S, представляет собой F, и другой R^{40} выбран из группы, состоящей из галогена, - Me и -Et, предпочтительно, другой R^{40} выбран из группы, состоящей из Cl, Br,

F, -Me и -Et, более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из Cl, -Me и -Et. Например, один R^{40}, необязательно R^{40}, связанный с кольцевым атомом C, смежным с кольцевым атомом S, может представлять собой F, и другой R^{40} может представлять собой Cl.

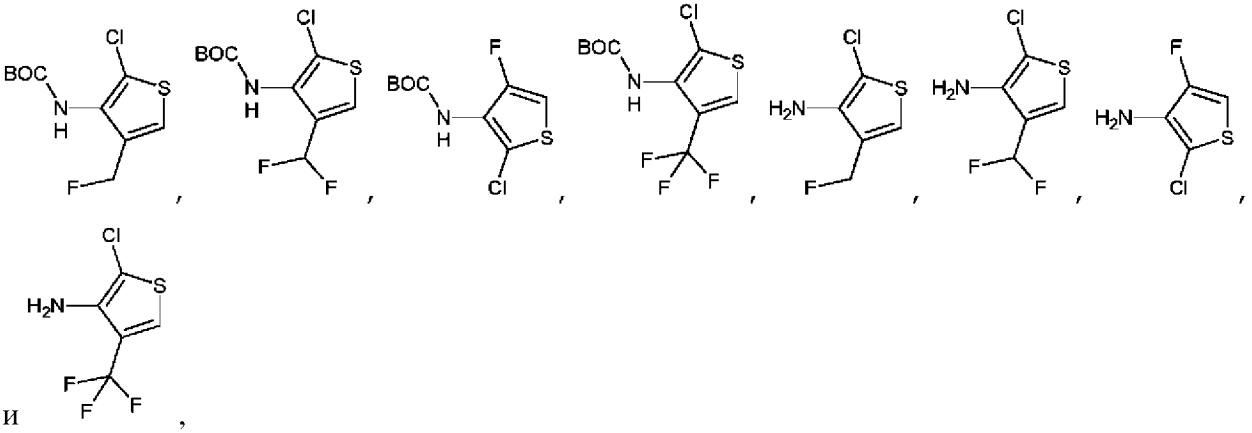
[594] В одном варианте осуществления промежуточного соединения десятого аспекта, кольцевой атом C, в котором R^{40} представляет собой F или выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила), -NH(C_{1-2} алкила) и -N(C_{1-2} алкила)$_2$, где алкильная группа из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила) и -NH(C_{1-2} алкила) и, по меньшей мере, одна из алкильных групп -N(C_{1-2} алкила)$_2$ замещена одним, двумя или тремя атомами F, связан, и атом S в кольце являются соседними кольцевыми атомами.

[595] В альтернативном варианте осуществления промежуточного соединения десятого аспекта, кольцевой атом C, в котором R^{40} представляет собой F или выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила), -NH(C_{1-2} алкила) и -N(C_{1-2} алкила)$_2$, где алкильная группа C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила) и -NH(C_{1-2} алкила) и, по меньшей мере, одна из алкильных групп -N(C_{1-2} алкила)$_2$ замещена одним, двумя или тремя атомами F, связан, и атом S в кольце разделен кольцевым атомом C.

[596] В одном варианте осуществления промежуточного соединения десятого аспекта, R^{41} представляет собой аминозащитную группу. Например, аминозащитная группа может быть выбрана из группы, состоящей из трет-бутилоксикарбонила (BOC), 9-флуоренилметоксикарбонила (FMOC), бензилоксикарбонила (Cbz), п-метоксибензилкарбонила (MOZ), ацетила (Ac), трифторацетила, бензоила (Bz), бензила (Bn), п-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксифенила (DMPM), п-метоксифенила (PMP), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонила (Troc), трифенилметила (тритила; Tr), толуолсульфонила (тозила; Ts), *пара*-бромфенилсульфонила (брозила), 4-нитробензолсульфонила (нозила) и 2-нитрофенилсульфенила (Nps).

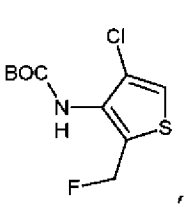
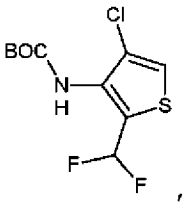
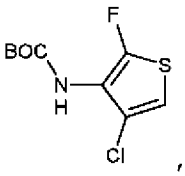
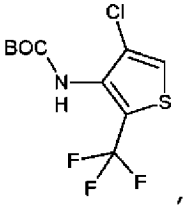
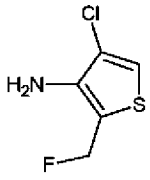
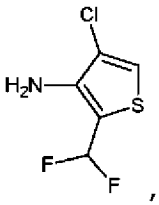
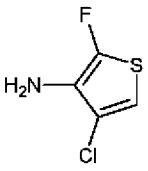
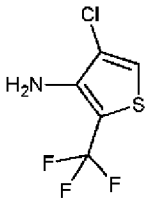
[597] В альтернативном варианте осуществления промежуточного соединения по десятому аспекту, R^{41} представляет собой H.

[598] В одном варианте осуществления промежуточного соединения по десятому аспекту, промежуточное соединение выбрано из группы, состоящей из:



и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами и их комбинации. Например, промежуточное

соединение может быть выбрано из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

и
,

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами и их комбинации.

[599] В одном варианте осуществления, промежуточные соединения по изобретению не охватывают соединения одной или нескольких из следующих групп (1)-(3) (в группах (1)-(3) группа (такая как метил) является незамещенной, если только явно не указано, что указанная группа является замещенной):

(1) промежуточное соединение не является 2-бром-4-(трифторметил)тиофен-3-амином; [CAS 1369240-59-4]

(2) когда R^{40}, присоединенный к кольцевому атому C в положении 4 тиенильного кольца, представляет собой -Me, и другой R^{40} представляет собой $-CHF_2$, тогда R^{41} не представляет собой (1-пропилпиперидин-2-ил)карбонил; и [CAS 2099704-46-6, 2099704-17-1, 2099703-62-3, 2099703-17-8]

(3) когда R^{40}, присоединенный к кольцевому атому C в положении 4 тиенильного кольца, представляет собой -Me, и другой R^{40} представляет собой F, тогда R^{41} не является 4,5-дигидро-1H -имидазол-2-илом [CAS 1369494-03-0]

[600] В **одиннадцатом аспекте** и, как может быть дополнительно описано, определено, заявлено или иным образом раскрыто в настоящем документе, изобретение относится к **применению промежуточного** соединения формулы (Id) для получения соединения, содержащего амидную группу (в частности, ингибитора киназы, особенно, ингибитора одной или нескольких протеинкиназ, выбранных из списка, состоящего из: SIK (предпочтительно SIK3), CSFR1, ABL/BCR-ABL, HCK, PDGRF, LCK, SRC и KIT, предпочтительно, одной или нескольких протеинкиназ, выбранных из списка, состоящего из: киназ SIK3, ABL/BCR-ABL, HCK и CSF1R, такого как соединение по изобретению (например, соединение формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa), или сольват, соль (в частности, фармацевтически приемлемая соль), N-оксид (в частности, N-оксид R^{1a}), комплекс, полиморф, кристаллическая форма, рацемическая смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форма, меченная изотопами, пролекарство (в частности, пролекарство, имеющее формулу (IXa), (Xa) (XIa) или (XIIa) и/или имеющее, по меньшей мере, одну производную гидроксильную группу, как указано выше, или сольват, соль, N-оксид, комплекс, полиморф, кристаллическую форму,

рацемическую смесь, диастереомер, энантиомер, таутомер, конформер, форму, меченную изотопами или их комбинацию), или их комбинацию)), где способ включает взаимодействие промежуточного соединения формулы (Id) с соответствующей карбоновой кислотой и, необязательно, удаление аминозащитной группы.

[601] В одном варианте осуществления способа по одиннадцатому аспекту, стадию взаимодействия промежуточного соединения с соответствующей карбоновой кислотой проводят в присутствии (i) основания и/или (ii) связующего агента.

[602] В одном варианте осуществления способа по одиннадцатому аспекту, реакцию промежуточного соединения с соответствующей карбоновой кислотой проводят в растворителе, таком как апротонный растворитель, например, ацетонитрил. Таким образом, в предпочтительном варианте одиннадцатого аспекта, способ включает взаимодействие промежуточного соединения формулы (Id) с соответствующей карбоновой кислотой в растворителе в присутствии (i) основания и/или (ii) связующего агента.

[603] Специалист в данной области техники может определить подходящие параметры реакции (например, количества промежуточного соединения и соответствующей карбоновой кислоты, необязательно, количества основания, связующего агента и/или растворителя, температуру реакции, время реакции; и т. д.) для получения желаемого продукта. Предпочтительно, используют избыток основания по отношению к молярному количеству карбоновой кислоты (например, основание используют в количестве, по меньшей мере, примерно в 1,5 раза, например, по меньшей мере, примерно в 2 раза, по меньшей мере, примерно в 2,5 раза, по меньшей мере, примерно в 3 раза, по меньшей мере, примерно в 3,5 раза или, по меньшей мере, примерно в 4 раза и вплоть до примерно в 5 раз от молярного количества карбоновой кислоты). Кроме того, промежуточное соединение и карбоновая кислота могут взаимодействовать в молярном отношении промежуточного соединения к карбоновой кислоте от примерно 0,8:1 до примерно 1:1,2, например, от примерно 0,9:1 до примерно 1:1,1, или в примерно эквимолярных количествах. Количество связующего агента при использовании, предпочтительно, составляет примерно, по меньшей мере, примерно в 1,0 раза, например, по меньшей мере, примерно в 1,1 раза, по меньшей мере, примерно в 1,2 раза, по меньшей мере, примерно в 1,3 раза и вплоть до примерно 2 раз к молярному количеству карбоновой кислоты.

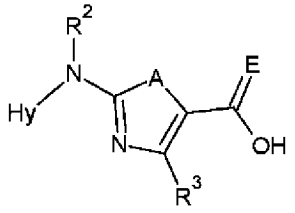
[604] В одном варианте осуществления способа по одиннадцатому аспекту, основание представляет собой не нуклеофильное основание, предпочтительно выбранное из группы, состоящей из N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, триэтиламина, трибутиламина, 1,8-диазабициклоундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (TBD), 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (MTBD), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (TED), коллидина, 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (TMG), хинуклидина, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (TMP), пемпидина (PMP), 2,6-ди-трет-

бутилпиридина, 2,6-лутидина, фосфазеновых оснований (например, t-Bu-P_4), диизопропиламида лития (LDA), бис(триметилсилил)амида натрия (NaHMDS), бис(триметилсилил)амида калия (KHMDS), *трет*-бутоксида натрия и *трет*-бутоксида калия.

[605] В одном варианте осуществления способа по одиннадцатому аспекту, связующий агент выбран из группы, состоящей из гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния (TCFH), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), дициклогексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIC), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU), гексафторфосфата 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (HBTU), тетрафторбората 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния (TBTU), 1-пропанфосфонового ангидрида (T3P), гексафторфосфата бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония (PyBOP), гексафторфосфата 7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (PyAOP) и гексафторфосфата (6-хлорбензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (TPTDP).

[606] В тех вариантах осуществления, где карбоновая кислота представляет собой тиокарбоновую кислоту (например, когда E представляет собой S в формуле (Ie)), тогда реакция с промежуточным соединением формулы (Id) может протекать в подходящих условиях (таких как условия Мицунобу), чтобы способствовать образованию результирующего тиоамидного соединения.

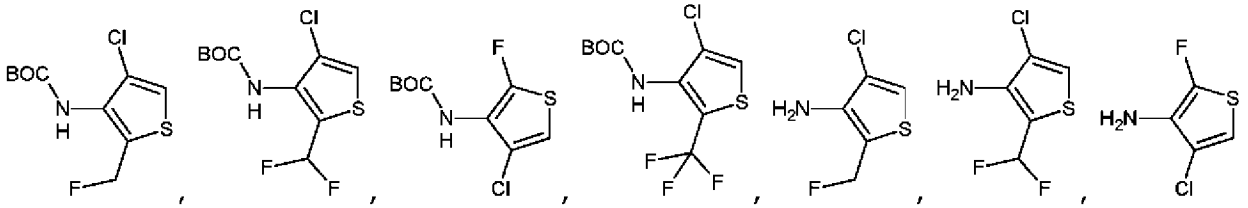
[607] В одном варианте осуществления способа по одиннадцатому аспекту, соответствующая карбоновая кислота имеет общую формулу (Ie):

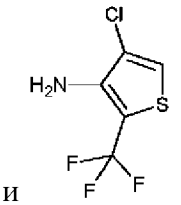


(Ie)

где Hy, R^2, R^3, A и E имеют значения, указанные в настоящем документе (в частности, в отношении формул (Ia), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) и/или (VIIIa)). Предпочтительно, в таком варианте осуществления, E представляет собой O.

[608] В родственном аспекте, изобретение также относится к (композиции вещества) соединению (например, промежуточного соединения), выбранному из группы, состоящей из:

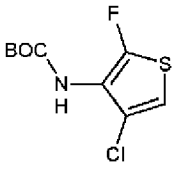


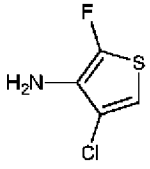


и ,

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченые изотопами и их комбинации, в частности, где такое соединение (например, промежуточное соединение) находится в количестве более примерно 1 г или 10 г, например, более примерно 100 г, и/или находится в очищенной форме (например, как определено в другом месте настоящего документа).

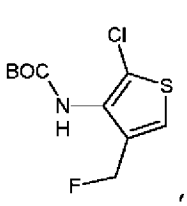
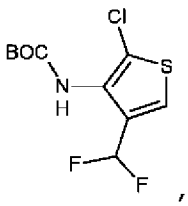
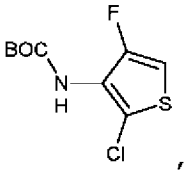
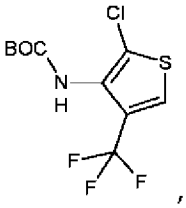
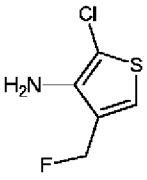
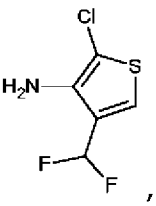
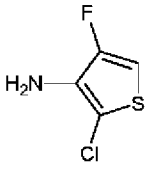
[609] В одном варианте осуществления такого родственного аспекта, соединение (например, промежуточное соединение) выбрано из группы, состоящей из:

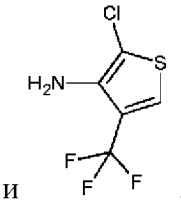


и  ,

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченые изотопами и их комбинации, в частности, где такое соединение (например, промежуточное соединение) находится в количестве более примерно 1 г или 10 г, например, более примерно 100 г, и/или находится в очищенной форме (например, как определено в другом месте настоящего документа).

[610] В другом родственном аспекте изобретение также относится к (композиции вещества) соединению (например, промежуточного соединения), выбранному из группы, состоящей из:

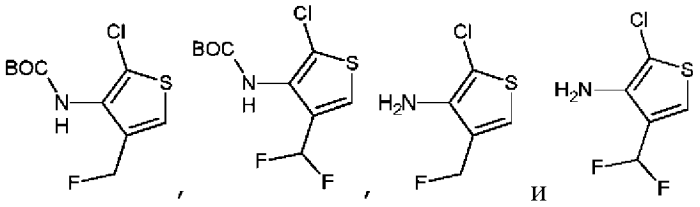
 ,  ,  ,  ,  ,  , 



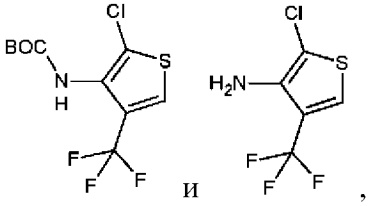
и ,

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченые изотопами и их комбинации, в частности, где такое соединение (например, промежуточное соединение) находится в количестве более примерно 1 г или 10 г, например, более примерно 100 г, и/или находится в очищенной форме (например, как определено в другом месте настоящего документа).

[611] В одном варианте осуществления такого родственного аспекта, соединение (например, промежуточное соединение) выбрано из группы, состоящей из:



[612] и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченые изотопами и их комбинации, в частности, где такое соединение (например, промежуточное соединение) находится в количестве более примерно 1 г или 10 г, например, более примерно 100 г, и/или находится в очищенной форме (например, как определено в другом месте настоящего документа). В другом варианте осуществления такого родственного аспекта, соединение (например, промежуточное соединение) выбрано из группы, состоящей из:



и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченые изотопами и их комбинации, в частности, где такое соединение (например, промежуточное соединение) находится в количестве более примерно 1 г или 10 г, например, более примерно 100 г, и/или находится в очищенной форме (например, как определено в другом месте настоящего документа).

[613] В **двенадцатом аспекте,** изобретение относится к **способу получения соединения** по изобретению (например, соединения формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va), (VIa), (VIIa) или (VIIIa)) в (например, по существу) очищенной форме, где способ включает стадии:

• получения соединения (например, E4, E9, E10 или E16) в смеси с одной или несколькими примесями; и

• удаления, по меньшей мере, части примесей из смеси.

[614] В некоторых вариантах осуществления такого аспекта, подходящие способы удаления части примесей хорошо известны и включают, например, колоночную хроматографию, селективное осаждение, растирание и элюирование примесей подходящим растворителем, в котором желаемое соединение не растворимо, и т. д.

[615] Доля удаленных примесей может быть такой, чтобы соединение было получено по существу в чистом виде; то есть, например, в процентах чистоты, как описано выше.

[616] В других вариантах осуществления, смесь получают путем синтеза неочищенной формы соединения.

[617] В **тринадцатом аспекте,** изобретение также относится к **способу изготовления фармацевтической композиции,** включающему стадию приготовления соединения по изобретению (например, соединения формулы (Ia), (IIa), (IIIa), (IVa), (Va),

(VIa), (VIIa) или (VIIIa)) вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом (таким, как описан в другом месте, например, фармацевтически приемлемым стабилизатором носителя).

[618] В конкретном таком варианте осуществления, фармацевтическую композицию производят в количестве, превышающем примерно 10 г; например, более примерно 100 г и, соответственно, более примерно 1 кг (или более 10 кг).

[619] В одном варианте осуществления такого аспекта, фармацевтическую композицию производят в стандартной дозированной форме.

[620] В некоторых из таких вариантов осуществления, фармацевтическая композиция представлена в виде таблетки, каплета или капсулы; в частности, в виде таблетки или капсулы.

[621] В еще одном из таких вариантов осуществления, фармацевтическая композиция представлена в виде таблетки с пленочным покрытием или в виде каплета с пленочным покрытием. Например, способ может включать дополнительную стадию покрытия таблетки или каплета пленкой, в частности, фармацевтически эффективным пленочным покрытием.

[622] В **четырнадцатом аспекте,** изобретение также относится к **способу изготовления фармацевтической упаковки,** включающему стадии:

• помещения в упаковку фармацевтической композиции по изобретению, тем самым формируя упаковку, содержащую фармацевтическую композицию; и, необязательно,

• вложения в упаковку листка-вкладыша с инструкцией по применению фармацевтической композиции.

[623] В одном из таких вариантов осуществления, фармацевтическая композиция находится в готовой фармацевтической форме; например, в форме, которая может быть введена (или окончательно подготовлена для введения) субъекту.

[624] Упаковка может быть первичной и/или вторичной упаковкой. Например, первичная упаковка может представлять собой стеклянный флакон или блистерную полоску. Типовая (но не ограничивающая) вторичная упаковка может представлять собой коробку или картонную пачку, которые в некоторых вариантах осуществления могут быть маркированы названием, дозировкой и/или торговой маркой содержащейся в ней фармацевтической композиции.

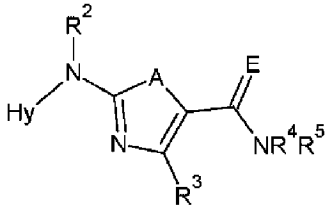
[625] Упаковка может дополнительно содержать листок-вкладыш или другую информацию. В частности, которая описывает (для пациента и/или лечащего врача) существенную информацию или подробности о фармацевтической композиции, содержащейся в упаковке, например, способ введения, рекомендуемые дозировки, информацию о безопасности и/или побочных эффектах.

[626] В **пятнадцатом аспекте,** изобретение также относится к **фармацевтической упаковке,** содержащей фармацевтическую композицию по изобретению; предпочтительно, когда фармацевтическая композиция находится в готовой

фармацевтической форме. В некоторых вариантах осуществления такого аспекта, фармацевтическая упаковка может дополнительно содержать листок-вкладыш, содержащий информацию о назначении фармацевтической композиции.

[627] Ввиду вышеизложенного следует понимать, что настоящее изобретение также относится к следующим перечисленным вариантам осуществления:

ПУНКТ 1. **Соединение,** выбранное из группы, состоящей из ингибитора киназы формулы:



(I)

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации;

в которой:

Ну представляет собой гетероарил или гетероциклил, который необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными R^{1e};

каждый R^{1e} независимо выбран из группы, состоящей из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d};

каждый из R^{1a} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-10} арила, 3-7-членного гетероарила, 3-7-членного гетероциклила, $-O(CH_2)_{0-2}$(C_{3-7} циклоалкила), $-O(CH_2)_{0-2}$(C_{6-10} арила), $-O(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероарила), $-O(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероциклила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(C_{3-7} циклоалкила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(C_{6-10} арила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероарила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероциклила), галогена, $-CF_3$, -CN, азидо, $-NO_2$, -OH, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-6}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкила)$_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-6}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила)$_z$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила)$_z$, $-NHC(=O)(C_{1-6}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-6}$ алкила)$_z$ и $-N(C_{1-6}$ алкила)$C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила)$_z$, где z равно 0, 1 или 2, и каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, C_{3-7} циклоалкильной, C_{6-10} арильной, 3-7-членной гетероарильной и 3-7-членной гетероциклильной группы необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH,

метила, этила, $-OCH_3$, $-SCH_3$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$;

R^2 представляет собой H;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждый из алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероциклильной и гетероарильной группы необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой $-L-R^6$;

L выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена, C_{2-6} алкинилена и $-(CH_2)_m-[Y-(CH_2)_n]_o-$, где m представляет собой целое число от 1 до 6, n представляет собой целое число от 0 до 3, o представляет собой целое число от 1 до 3, где, если n равно 0, то o равно 1; Y независимо выбран из O, S и $-N(R^{13})-$; и каждая из C_{1-6} алкиленовой, C_{2-6} алкениленовой, C_{2-6} алкиниленовой, $-(CH_2)_m-$ и $-(CH_2)_n-$ групп необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30};

R^6 представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, который содержит, по меньшей мере, один атом S в кольце и который замещен одним или несколькими независимо выбранными R^7;

R^7 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}, где, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 замещен с одним или несколькими атомами F;

A выбран из группы, состоящей из S, O, NR^8 и $C(R^9)_2$;

R^8 выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила и гетероарила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

R^9 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильных,

алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

X независимо выбран из группы, состоящей из O, S и $N(R^{14})$;

E представляет собой O или S;

R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, или R^{12} и R^{13} могут соединяться вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием группы $-N=CR^{15}R^{16}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и $-OR^{11}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

каждый из R^{15} и R^{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и $-NH_yR^{20}{}_{2-y}$, или R^{15} и R^{16} могут соединяться вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием кольца, которое необязательно замещено одним или несколькими независимо выбранными R^{30}, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

y представляет собой целое число от 0 до 2;

R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}; и

R^{30} представляет собой заместитель 1 уровня и в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{71}$, $-N(R^{72})(R^{73})$, $-S(O)_{0-2}R^{71}$, $-S(O)_{1-2}OR^{71}$, $-OS(O)_{1-2}R^{71}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{71}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, $-N(R^{71})S(O)_{1-2}R^{71}$, $-NR^{71}S(O)_{1-2}OR^{71}$, $-NR^{71}S(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, $-OP(O)(OR^{71})_2$, $-C(=X^1)R^{71}$, $-C(=X^1)X^1R^{71}$, $-X^1C(=X^1)R^{71}$ и $-X^1C(=X^1)X^1R^{71}$, и/или любые два R^{30}, которые связаны с одним и тем же атомом углерода циклоалкильной или гетероциклильной группы, могут соединяться вместе с образованием $=X^1$, где каждая из алкильной, алкенильной, алкинильной,

арильной, гетероарильной, циклоалкильной и гетероциклильной групп, являющихся заместителем 1 уровня, необязательно замещена одним или несколькими заместителями 2 уровня, где указанный заместитель 2 уровня в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-14-членного арила, 3-14-членного гетероарила, 3-14-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила, галогена, $-CF_3$, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{81}$, $-N(R^{82})(R^{83})$, $-S(O)_{0-2}R^{81}$, $-S(O)_{1-2}OR^{81}$, $-OS(O)_{1-2}R^{81}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{81}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, $-N(R^{81})S(O)_{1-2}R^{81}$, $-NR^{81}S(O)_{1-2}OR^{81}$, $-NR^{81}S(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, $-OP(O)(OR^{81})_2$, $-C(=X^2)R^{81}$, $-C(=X^2)X^2R^{81}$, $-X^2C(=X^2)R^{81}$ и $-X^2C(=X^2)X^2R^{81}$, и/или любые два заместителя 2 уровня, которые связаны с одним и тем же атомом углерода циклоалкильной или гетероциклильной группы, являющейся заместителем 1 уровня, могут объединяться вместе с образованием $=X^2$, где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, 3-14-членной арильной, 3-14-членной гетероарильной, 3-14-членной циклоалкильной, 3-14-членной гетероциклильной группы, являющейся заместителем 2 уровня, необязательно замещена одним или несколькими заместителями 3 уровня, где указанный заместитель 3 уровня в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3}алкила, галогена, $-CF_3$, -CN, азидо, $-NO_2$, -OH, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-3}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-3}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-3}$ алкила$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, и/или любые два заместителя 3 уровня, которые связаны с одним и тем же атомом углерода 3-14-членной циклоалкильной или гетероциклильной группы, являющейся заместителем 2 уровня, могут соединяться вместе с образованием =O, =S, =NH, или $=N(C_{1-3}$ алкила);

в которой

каждый из R^{71}, R^{72} и R^{73} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-7-членного циклоалкила, 5- или 6-членного арила, 5- или 6-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклила, где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, 3-7-членной циклоалкильной, 5- или 6-членной арильной, 5- или 6-членной гетероарильной и 3-7-членной гетероциклильной группы необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, $-CF_3$, -CN, азидо, $-NO_2$, -OH, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-OCF_3$, =O, $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-3}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-3}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-3}$ алкила$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил;

каждый из R^{81}, R^{82} и R^{83} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 5- или 6-членного арила,

5- или 6-членного гетероарила и 3-6-членного гетероциклила, где каждая из C_{1-4} алкильной, C_{2-4} алкенильной, C_{2-4} алкинильной, 3-6-членной циклоалкильной, 5- или 6-членной арильной, 5- или 6-членной гетероарильной и 3-6-членной гетероциклильной группы необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, --CF_3, -CN, азидо, -NO_2, -OH, -O(C_{1-3} алкила), -OCF_3, =O, -S(C_{1-3} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$NHS(O)_2$(C_{1-3} алкила), -$S(O)_2NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-3} алкила), -$C(=O)NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -$NHC(=NH)NH_{z-2}$(C_{1-3} алкила)$_z$ и -N(C_{1-3} алкила)$C(=NH)NH_{2-z}$(C_{1-3} алкила)$_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и **каждый C_{1-3}** алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил; и

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из O, S и N(R^{84}), где R^{84} представляет собой H или C_{1-3} алкил.

ПУНКТ 2. Соединение по пункту 1, где, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из алкила, -OR^{11} и -N(R^{12})(R^{13}), где каждая из алкильных групп и групп R^{11} и, по меньшей мере, одна из групп R^{12} и R^{13} замещена одним или несколькими атомами F.

ПУНКТ 3. Соединение по пункту 1 или 2, где, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из алкила, -O(алкила), -NH(алкила) и -N(алкила)$_2$, где алкильная группа алкила, -O(алкила) и -NH(алкила) и, по меньшей мере, одна из алкильных групп -N(алкила)$_2$ замещена одним или несколькими атомами F.

ПУНКТ 4. Соединение по любому из пунктов 1-3, где, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) или -N(C_{1-3} алкила)$_2$, где алкильная группа C_{1-3} алкила, -NH(C_{1-3} алкила) и -O (C_{1-3} алкила) и, по меньшей мере, одна из алкильных групп -N(C_{1-3} алкила)$_2$ замещена одним или несколькими атомами F.

ПУНКТ 5. Соединение по любому из пунктов 1-4, где, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой C_{1-3} алкил, где алкильная группа C_{1-3} алкила замещена одним или несколькими атомами F.

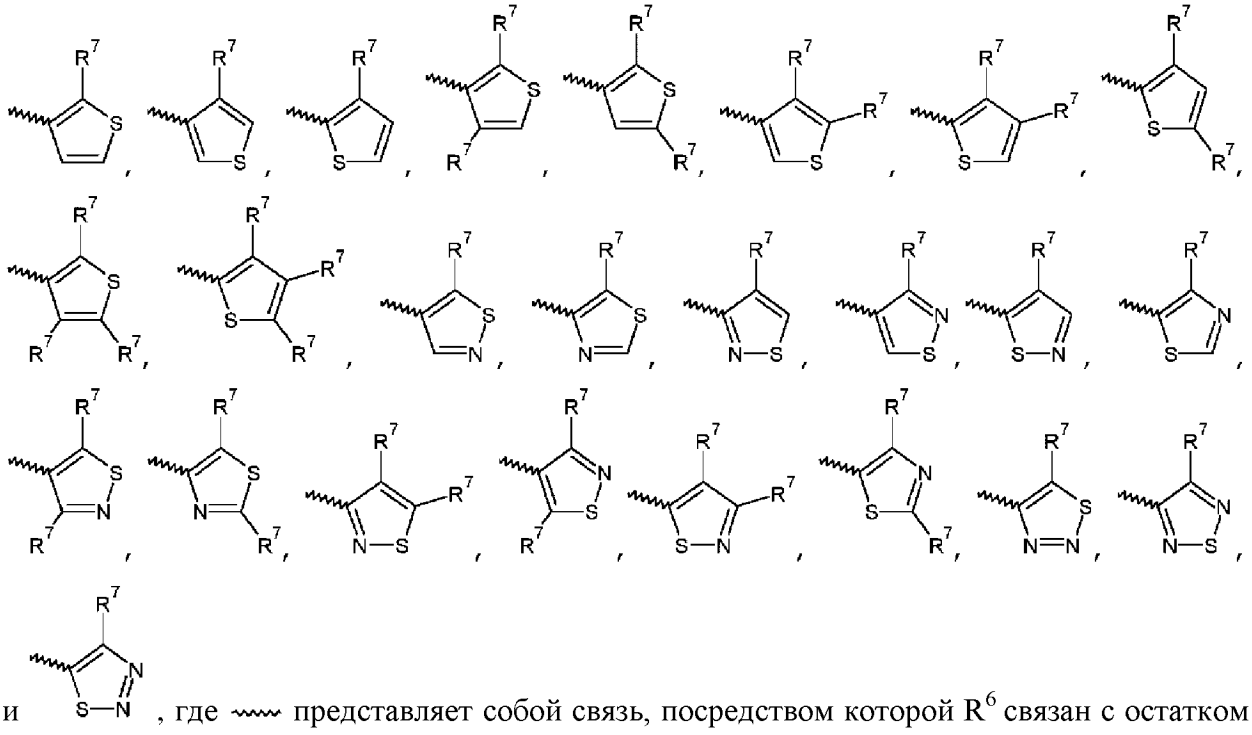
ПУНКТ 6. Соединение по любому из пунктов 1-5, где, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из -CH_2F, -CHF_2 и - CF_3, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из -CH_2F и -CHF_2.

ПУНКТ 7. Соединение по любому из пунктов 1-6, где один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 2 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, предпочтительно, где указанный R^7 представляет собой F и/или указанный R^7 замещен одним или несколькими атомами F.

ПУНКТ 8. Соединение по любому из пунктов 1-7, где один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, предпочтительно, где указанный R^7 представляет собой F

и/или указанный R^7 замещен одним или несколькими атомами F.

ПУНКТ 9. Соединение по любому из пунктов 1-8, где R^6 выбран из группы, состоящей из



и , где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

ПУНКТ 10. Соединение по любому из пунктов 1-9, где R^6 замещен, по меньшей мере, двумя R^7.

ПУНКТ 11. Соединение по любому из пунктов 1-10, где R^6 замещен двумя R^7, отличающимися друг от друга.

ПУНКТ 12. Соединение по любому из пунктов 1-11, где один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 2 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, и один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, предпочтительно где, по меньшей мере, один из указанных R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 замещен один или несколько атомов F.

ПУНКТ 13. Соединение по любому из пунктов 1-12, где один R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, и один R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CH_2$ (hal), $-CH(hal)_2$ и $-C(hal)_3$, более предпочтительно, выбранный из группы, состоящей из Cl, Br, F, CH_3, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$.

ПУНКТ 14. Соединение по любому из пунктов 1-13, где один R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$ и $-CHF_2$, и один R^7 представляет собой Cl.

ПУНКТ 15. Соединение по любому из пунктов 1-12, где один R^7 представляет собой F, и один R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, CH_3, $-CH_2$(hal), $-CH(hal)_2$ и $-C(hal)_3$, более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из Cl, Br, F, CH_3, $-CH_2F$, -

CHF_2 и $-CF_3$.

ПУНКТ 16. Соединение по любому из пунктов 1-12 и 15, где один R^7 представляет собой F, и один R^7 представляет собой Cl.

ПУНКТ 17. Соединение по любому из пунктов 1-16, где R^6 выбран из группы, состоящей из тиенила, тиазолила и тиадиазолила, каждый из которых замещен одним или несколькими независимо выбранными R^7.

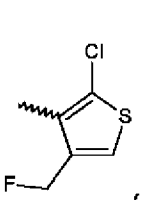
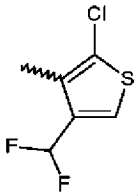
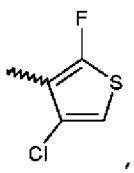
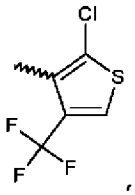
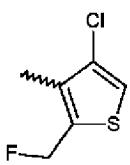
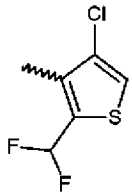
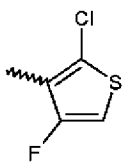
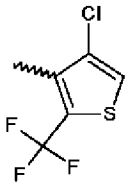
ПУНКТ 18. Соединение по любому из пунктов 1-17, где R^6 выбран из группы, состоящей из тиенила и тиазолила, каждый из которых замещен одним или несколькими независимо выбранными R^7.

ПУНКТ 19. Соединение по любому из пунктов 1-18, где R^6 представляет собой тиенил, замещенный одним или несколькими независимо выбранными R^7.

ПУНКТ 20. Соединение по любому из пунктов 1-19, где атом кольца R^6, которым R^6 связан с остатком соединения, представляет собой атом C.

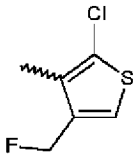
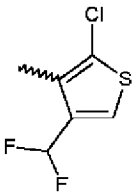
ПУНКТ 21. Соединение по любому из пунктов 1-20, где атом S в кольце R^6 не примыкает к кольцевому атому, которым R^6 связан с остатком соединения.

ПУНКТ 22. Соединение по любому из пунктов 1-21, где R^6 выбран из группы, состоящей из

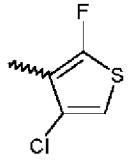
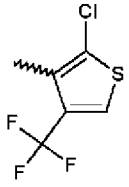
где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

ПУНКТ 23. Соединение по любому из пунктов 1-22, где R^6 выбран из группы, состоящей из


и


, где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

ПУНКТ 23a. Соединение по любому из пунктов 1-22, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из


и


, где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

ПУНКТ 24. Соединение по любому из пунктов 1-23a, где L выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена, C_{2-6} алкинилена и $-(CH_2)_m-[Y-(CH_2)_n]_o$,

где m равно 1, 2 или 3, n равно 0, 1 или 2, o равно 1, 2 или 3, где если n равно 0, то o равно 1; Y независимо выбран из O, S и NH, где каждая из C_{1-6} алкиленовой, C_{2-6} алкениленовой, C_{2-6} алкиниленовой, $-(CH_2)_m$ и $(CH_2)_n$ групп необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}.

ПУНКТ 25. Соединение по любому из пунктов 1-24, где L выбран из группы, состоящей из связи; C_1 алкилена, необязательно замещенного одним R^{30}; C_2 алкилена (в частности, 1,2-этилена или 1,1-этилена), необязательно замещенного одним R^{30}; C_3 алкилена (в частности, триметилена), необязательно замещенного одним R^{30}; C_4 алкилена (в частности, тетраметилена или 2,4-бутандиила), необязательно замещенного одним R^{30}; $-(CH_2)_mO-$; и $-(CH_2)_mNH-$, где m равно 1, 2 или 3.

ПУНКТ 26. Соединение по любому из пунктов 1-25, где L выбран из группы, состоящей из связи; C_1 алкилена, необязательно замещенного одним R^{30}; C_2 алкилена (в частности, 1,2-этилена или 1,1-этилена), необязательно замещенного одним R^{30}; $-(CH_2)O-$; и $-(CH_2)NH-$; предпочтительно, где L выбран из группы, состоящей из связи, $-(CH_2)-$ и $-(CH_2)_2-$.

ПУНКТ 27. Соединение по любому из пунктов 1-26, где L представляет собой связь.

ПУНКТ 28. Соединение по любому из пунктов 1-27, где E представляет собой O.

ПУНКТ 29. Соединение по любому из пунктов 1-28, где A выбран из группы, состоящей из S, O, NH, $N(C_{1-6}$ алкила) и $C(C_{1-6}$ алкила$)_2$.

ПУНКТ 30. Соединение по любому из пунктов 1-29, где A представляет собой S, O или $N(CH_3)_2$.

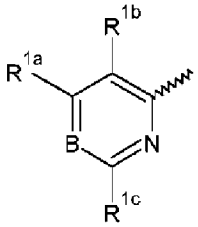
ПУНКТ 31. Соединение по любому из пунктов 1-30, где A представляет собой S.

ПУНКТ 32. Соединение по любому из пунктов 1-31, где Hy представляет собой 3-10-членный гетероарил или 3-10-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными R^{1e}.

ПУНКТ 33. Соединение по любому из пунктов 1-32, где Hy выбран из группы, состоящей из 5-6-членного моноциклического гетероарила, 5-6-членного моноциклического гетероциклила, 9-10-членного бициклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными R^{1e}.

ПУНКТ 34. Соединение по любому из пунктов 1-33, где Hy представляет собой гетероарил или гетероциклил, который содержит, по меньшей мере, один кольцевой атом N и который необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными R^{1e}.

ПУНКТ 35. Соединение по любому из пунктов 1-34, где Hy представляет собой:



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой Ну связывается с остатком соединения; R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} имеют значения, указанные в пункте 1; и B представляет собой N или CR^{1d}.

ПУНКТ 36. Соединение по любому из пунктов 1-35, где R^{1a} выбран из группы, состоящей из алкила, -O(алкила), -S(алкила), -NH(алкила), -N(алкила)$_2$ и гетероциклила, где каждая из алкильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}.

ПУНКТ 37. Соединение по пункту 36, где один или несколько независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$COOH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

ПУНКТ 38. Соединение по любому из пунктов 1-37, где R^{1a} выбран из группы, состоящей из C $_{1-3}$ алкила, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$ и 3-11-членного гетероциклила, где 3-11-членная гетероциклильная группа необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$COOH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

ПУНКТ 39. Соединение по любому из пунктов 1-38, где R^{1a} выбран из группы,

состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила), пиперазинила, пиперидинила, гексагидропиримидинила, гексагидропиридазинила, морфолинила, 1,2-оксазинанила, 1,3-оксазинанила, пирролидинила, имидазолидинила, пиразолидинила, диазепанила, оксазепанила, азаспирононанила, диазаспирононанила, азаспиродеканила, диазаспиродеканила, азаспироундеканила и диазаспироундеканила, где каждая из пиперазинильной, пиперидинильной, гексагидропиримидинильной, гексагидропиридазинильной, морфолинильной, 1,2-оксазинанильной, 1,3-оксазинанильной, пирролидинильной, имидазолидинильной, пиразолидинильной, диазепанильной, оксазепанильной, азаспирононильной, диазацекодильной, азаспироундинильной, азаспирононильной и диазаспироундецильной группы необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$COOH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

ПУНКТ 40. Соединение по любому из пунктов 1-39, где R^{1a} выбран из группы, состоящей из -NH(C_{1-3} алкила), пиперазинила, пиперидинила, морфолинила, пирролидинила, диазепанила, оксазепанила и диазаспиронила, где каждая из пиперазинильной, пиперидинильной, морфолинильной, пирролидинильной, диазепанильной, оксазепанильной и диазаспиронильной групп необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, -OH, =O, -OCH_3, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(метокси)этокси, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3}алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила) и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

ПУНКТ 41. Соединение по любому из пунктов 1-40, где R^{1a} выбран из группы, состоящей из 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 3,4-диметилпиперазинила, 4-метил-1,4-диазепан-1-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2-метилморфолин-4-ила, 3-метилпиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил))-4-метилпиперазин-1-ила, 3-(диметиламино)пиперидин-1-ила, 3-(метокси)пиперидин-1-ила, 3-(гидрокси)пиперидин-1-ила, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(гидрокси)пирролидин-1-ила, 3-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ила, 3-(ацетиламино)пирролидин-1-ила, 3-(метилсульфониламино)пирролидин-1-ила, 7-метил-

2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ила, 4-[2-(диметиламино)этил]-1,4-диазепан-1-ила, 4-(ацетил)-1,4-диазепан-1-ила, 5-оксо-1,4-диазепан-1-ила и 1,4-оксазепан-4-ила.

ПУНКТ 42. Соединение по любому из пунктов от 1 до 41, где R^{1a} является несимметричным.

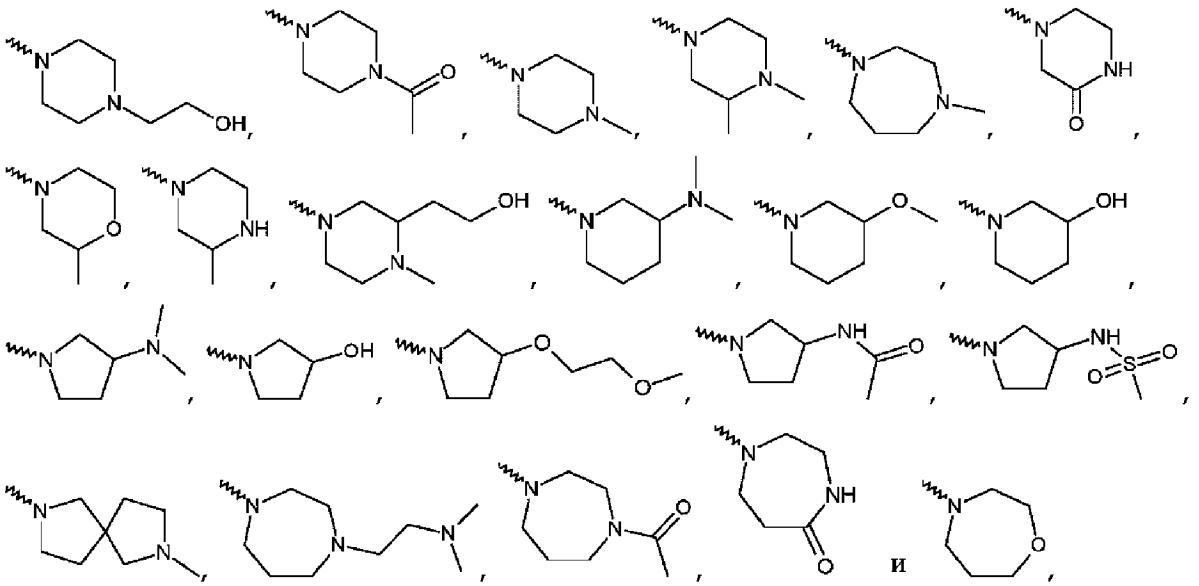
ПУНКТ 43. Соединение по пункту 42, где R^{1a} выбран из группы, состоящей из 3,4-диметилпиперазинила, 4-метил-1,4-диазепан-1-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2-метилморфолин-4-ила, 3-метилпиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин-1-ила, 3-(диметиламино)пиперидин-1-ила, 3-(метокси)пиперидин-1-ила, 3-(гидрокси)пиперидин-1-ила, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(гидрокси)пирролидин-1-ила, 3-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ила, 3-(ацетиламино)пирролидин-1-ила, 3-(метилсульфониламино)пирролидин-1-ила, 7-метил-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ила, 4-[2-(диметиламино)этил]-1,4-диазепан-1-ила, 4-(ацетил)-1,4-диазепан-1-ила, 5-оксо-1,4-диазепан-1-ила и 1,4-оксазепан-4-ила.

ПУНКТ 44. Соединение по любому из пунктов 1-43, где атом R^{1a}, через который R^{1a} связан с остатком соединения, представляет собой атом, отличный от C, предпочтительно, представляет собой атом N.

ПУНКТ 45. Соединение по пункту 44, где R^{1a} выбран из группы, состоящей из гетероциклила, гетероарила, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из гетероциклильных и гетероарильных групп связана с остатком соединения через атом, отличный от C, и, необязательно, замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}.

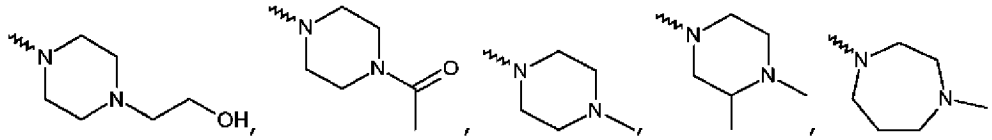
ПУНКТ 46. Соединение по пункту 44 или 45, где R^{1a} представляет собой гетероциклил, который содержит, по меньшей мере, один кольцевой атом N и который связан с остатком соединения через кольцевой атом N.

ПУНКТ 47. Соединение по любому из пунктов 44-46, где R^{1a} выбран из группы, состоящей из:

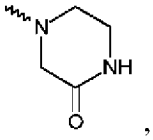


где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^{1a} связан с остатком соединения.

ПУНКТ 48. Соединение по пункту 47, где R^{1a} выбран из группы, состоящей из:



и



,

где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^{1a} связан с остатком соединения.

ПУНКТ 49. Соединение по любому из пунктов 1-48, где каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, $-NH_{2-z}(CH3)_z$, фенила, пиридинила, пиразолила, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из фенильной, пиридинильной, пиразолильной, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси группы необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из метила, этила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила и $-NH_{2-z}(CH3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

ПУНКТ 50. Соединение по любому из пунктов 1-49, отличающееся тем, что, по меньшей мере, один из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, $-NH_{2-z}(CH3)_z$ и фенила, где z равно 0, 1 или 2.

ПУНКТ 51. Соединение по любому из пунктов 1-50, где R^{1b} представляет собой H; и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, предпочтительно, метил.

ПУНКТ 52. Соединение по любому из пунктов 1-51, где атом R^{1c}, которым R^{1c} связан с остатком соединения, представляет собой атом C.

ПУНКТ 53. Соединение по пункту 52, где R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-CF_3$, -CN, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила) и $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила)$_z$, где z равно 0, 1 или 2, и каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной и C_{2-6} алкинильной группы необязательно замещена одним, двумя или тремя остатками, независимо выбранными из группы состоящий из -OH, метила, этила, $-OCH_3$, $-SCH_3$ и $-NH_{2-z}(CH3)_z$.

ПУНКТ 54. Соединение по любому из пунктов 1-50, где R^{1b} представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, предпочтительно, метил; и R^{1c} представляет собой H.

ПУНКТ 55. Соединение по любому из пунктов 1-54, отличающееся тем, что B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) и -N(C_{1-3} алкила)$_2$, где каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -OCH_3, -SCH и -$NH_{2-z}(CH3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

ПУНКТ 56. Соединение по любому из пунктов 1-55, отличающееся тем, что B представляет собой N.

ПУНКТ 57. Соединение по любому из пунктов 1-56, где R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, азидо, -NO_2, -O(C_{1-6} алкила), - OCF_3, -S(C_{1-6} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-6} алкила), -N(C_{1-6} алкила)$_2$, -NHS(O)$_2$(C_{1-6} алкила), -S(O)$_2$$NH_{2-z}$($C_{1-6}$ алкила)$_z$, -C(=O)(C_{1-6} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-6} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-6} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-6} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-6} алкила)$_z$ и -N(C_{1-6} алкил)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-6} алкила)$_z$, где z равно 0, 1 или 2, и где каждый из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, C_{3-6} циклоалкильной и фенильной групп необязательно замещены одним или несколькими независимо выбранными R^{30}.

ПУНКТ 58. Соединение по любому из пунктов 1-57, где R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, -O(C_{1-4} алкила), - OCF_3, -S(C_{1-4} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-4} алкила), -N(C_{1-4} алкила)$_2$, -C(=O)(C_{1-4} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-4} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-4} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-4} алкила)$_z$ и -N(C_{1-4} алкил)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, где фенильная группа необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, изопропила, -CN, -CF_3, -OCF_3, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3} алкила)$_z$, -$(CH_2)_{1-3}NH_2$, -$(CH_2)_{1-3}$NH(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$(CH_2)_{1-3}$OH и -$(CH_2)_{1-3}$O(C_{1-3} алкила); и где z равно 0, 1 или 2.

ПУНКТ 59. Соединение по любому из пунктов 1-58, где R^3 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, фенила и галогена.

ПУНКТ 60. Соединение по любому из пунктов 1-59, где R^3 представляет собой H.

ПУНКТ 61. Соединение по пункту 1 или 35, отличающееся тем, что:

L представляет собой связь; и

(A) R^{1a} выбран из группы, состоящей из алкила, -O(алкила), -S(алкила), -NH(алкила), -N(алкила)$_2$ и гетероциклила, предпочтительно гетероциклила, который связан с остатком соединения через атом, отличный от C, где каждая из алкильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}, где, предпочтительно, каждый R^{30} независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-

(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$COOH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и/или

(B) каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, фенила, пиридинила, пиразолила, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из фенильной, пиридинильной, пиразолильной, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси группы необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из метила, этила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2, предпочтительно, где один из R^{1b} и R^{1c} представляет собой H; и другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, более предпочтительно, другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил; и/или

(C) R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, азидо, -NO_2, -O(C_{1-6} алкила), -OCF_3, -S(C_{1-6} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-6} алкила), -N(C_{1-6} алкила)$_2$, -NHS(O)$_2$(C_{1-6} алкила), -S(O)$_2$$NH_{2-z}$($C_{1-6}$ алкила)$_z$, -C(=O)(C_{1-6} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-6} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-6} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-6} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-6} алкила)$_z$ и -N(C_{1-6} алкил)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-6} алкила)$_z$, где z равно 0, 1 или 2, и где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, C_{3-6} циклоалкильной и фенильной группы необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}, предпочтительно, где R^3 представляет собой H; и/или

(D) по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из алкила, -OR^{11} и -N(R^{12})(R^{13}), где каждая из алкильных и группы R^{11} и, по меньшей мере, одна из групп R^{12} и R^{13} замещена одним или несколькими атомами F; и/или

(E) A выбран из группы, состоящей из S, O, NH, N(C_{1-6} алкила) и C(C_{1-6} алкила)$_2$, предпочтительно, где A представляет собой S; и/или

(F) B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH (C_{1-3} алкила) и -N(C_{1-3} алкила)$_2$, где каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -OCH_3, -SCH и -NH_2-

$_z(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2, предпочтительно, где B представляет собой N; и/или

(G) E представляет собой O или S, предпочтительно, O.

ПУНКТ 62. Соединение по пункту 1 или 35, отличающееся тем, что:

L представляет собой связь; и

(A) R^{1a} выбран из группы, состоящей из алкила, -O(алкила), -S(алкила), -NH(алкила), -N(алкила)$_2$ и гетероциклила, предпочтительно гетероциклила, который связан с остатком соединения через атом, отличный от C, где каждая из алкильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}, где, предпочтительно, каждый R^{30} независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$COOH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и

(B) каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, фенила, пиридинила, пиразолила, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из фенильной, пиридинильной, пиразолильной, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси группы необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из метила, этила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2, предпочтительно где один из R^{1b} и R^{1c} представляет собой H; и другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, более предпочтительно, другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил; и

(C) R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, азидо, -NO_2, -O(C_{1-6} алкила), -OCF_3, -S(C_{1-6} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-6} алкила), -N(C_{1-6} алкила)$_2$, -NHS(O)$_2$(C_{1-6} алкила), -S(O)$_2$$NH_{2-z}$($C_{1-6}$ алкила)$_z$, -C(=O)(C_{1-6} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-6} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-6} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-6} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-6} алкила)$_z$ и -N(C_{1-6} алкил)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-6} алкила)$_z$, где z равно 0, 1 или 2, и где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, C_{3-6} циклоалкильной и фенильной группы необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}, предпочтительно, где R^3 представляет собой H; и

(D) по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из алкила, $-OR^{11}$ и $-N(R^{12})(R^{13})$, где каждая из алкильных и группы R^{11} и, по меньшей мере, одна из групп R^{12} и R^{13} замещена одним или несколькими атомами F; и

(E) A выбран из группы, состоящей из S, O, NH, $N(C_{1-6}$ алкила) и $C(C_{1-6}$ алкила$)_2$, предпочтительно, где A представляет собой S; и

(F) B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH$ (C_{1-3} алкила) и $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, где каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-OCH_3$, -SCH и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2, предпочтительно, где B представляет собой N; и

(G) E представляет собой O или S, предпочтительно, O.

ПУНКТ 63. Соединение по пункту 1 или 35, отличающееся тем, что:

L представляет собой связь; и

(A') R^{1a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ и 3-11-членного гетероциклила, предпочтительно, гетероциклила, который связан с остатком соединения через атом, отличный от C, где 3-11-членная гетероциклильная группа необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкил$)C(=O)$ (C_{1-3} алкила), $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкил$)S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-(CH_2)_{1-3}COOH$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и/или

(B') по меньшей мере, один из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, $-NH_{2-z}(CH_3)_z$, и фенила, где z равно 0, 1 или 2, и другой из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, указанные выше для (B) в пункте 61, предпочтительно, где один из R^{1b} и R^{1c} представляет собой H; и другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, более предпочтительно, другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил; и/или

(C') R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, $-O(C_{1-4}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-4}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила), $-N(C_{1-4}$ алкила$)_2$, $-C(=O)(C_{1-4}$ алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-4}$ алкила$)_z$, -

NHC(=O)(C_{1-4} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-4} алкила)$_z$ и -N(C_{1-4} алкил)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, где фенильная группа необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, изопропила, -CN, -CF_3, -OCF_3, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3} алкила)$_z$, -$(CH_2)_{1-3}NH_2$, -$(CH_2)_{1-3}$NH(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$(CH_2)_{1-3}$OH и -$(CH_2)_{1-3}$O(C_{1-3} алкила); и где z равно 0, 1 или 2, предпочтительно где R^3 представляет собой H; и/или

(D') по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) или -N(C_{1-3} алкила)$_2$, где алкильная группа из C_{1-3} алкила, -NH(C_{1-3} алкила) и -O(C_{1-3} алкила) и, по меньшей мере, одна алкильная группа -N(C_{1-3} алкила)$_2$ замещена одним или несколькими атомами F;

(E') A представляет собой S, O или $N(CH_3)_2$, предпочтительно, где A представляет собой S; и/или

(F') B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) и -N(C_{1-3} алкила)$_2$, предпочтительно, где B представляет собой N; и/или

(G') E представляет собой O или S, предпочтительно, O.

ПУНКТ 64. Соединение по пункту 1 или 35, отличающееся тем, что:

L представляет собой связь; и

(A') R^{1a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$ и 3-11-членного гетероциклила, предпочтительно, гетероциклила, который связан с остатком соединения через атом, отличный от C, где 3-11-членная гетероциклильная группа необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)C(=O) (C_{1-3} алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$COOH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2; и

(B') по меньшей мере, один из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, и фенила, где z равно 0, 1 или 2, и другой из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, указанные выше для (B) в пункте 61, предпочтительно,

где один из R^{1b} и R^{1c} представляет собой H; и другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, более предпочтительно, другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил; и

(C') R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, -O(C_{1-4} алкила), -OCF_3, -S(C_{1-4} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-4} алкила), -N(C_{1-4} алкила)$_2$, -C(=O)(C_{1-4} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-4} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-4} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-4} алкила)$_z$ и -N(C_{1-4} алкил)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, где фенильная группа необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, изопропила, -CN, -CF_3, -OCF_3, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3} алкила)$_z$, -$(CH_2)_{1-3}NH_2$, -$(CH_2)_{1-3}$NH(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$(CH_2)_{1-3}$OH и -$(CH_2)_{1-3}$O(C_{1-3} алкила); и где z равно 0, 1 или 2, предпочтительно, где R^3 представляет собой H; и

(D') по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) или -N(C_{1-3} алкила)$_2$, где алкильная группа из C_{1-3} алкила, -NH(C_{1-3} алкила) и -O(C_{1-3} алкила) и, по меньшей мере, одна алкильная группа -N(C_{1-3} алкила)$_2$ замещена одним или несколькими атомами F;

(E') A представляет собой S, O или $N(CH_3)_2$, предпочтительно где A представляет собой S; и

(F') B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) и -N(C_{1-3} алкила)$_2$, предпочтительно, где B представляет собой N; и

(G') E представляет собой O или S, предпочтительно, O.

ПУНКТ 65. Соединение по любому из пунктов 61-64, где один R^7 выбран из группы, состоящей из -CH_2F, -CHF_2 и -CF_3, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из -CH_2F и -CHF_2.

ПУНКТ 66. Соединение по любому из пунктов 61-65, где один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 2 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, предпочтительно, где указанный R^7 представляет собой F и/или указанный R^7 замещен одним или несколькими атомами F.

ПУНКТ 67. Соединение по любому из пунктов 61-66, где один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, предпочтительно, где указанный R^7 представляет собой F и/или указанный R^7 замещен одним или несколькими атомами F.

ПУНКТ 68. Соединение по любому из пунктов 61-67, где R^6 замещен, по меньшей мере, двумя R^7.

ПУНКТ 69. Соединение по любому из пунктов 61-68, где R^6 замещен двумя R^7, отличающимися друг от друга.

ПУНКТ 70. Соединение по любому из пунктов 61-69, отличающееся тем, что один

R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 2 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, и один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, предпочтительно, где, по меньшей мере, один из указанных R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из указанных R^7 замещен одним или несколькими атомами F.

ПУНКТ 71. Соединение по любому из пунктов 61-70, где один R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, и один R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, $-CH_3$, $-CH_2(hal)$, $-CH(hal)_2$ и $-C(hal)_3$, более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из Cl, Br, F, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$.

ПУНКТ 72. Соединение по любому из пунктов 61-71, где один R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$ и $-CHF_2$, и один R^7 представляет собой Cl.

ПУНКТ 73. Соединение по любому из пунктов 61-70, где один R^7 представляет собой F, и один R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, CH_3, $-CH_2(hal)$, $-CH(hal)_2$ и $-C(hal)_3$, более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из Cl, Br, F, CH_3, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$.

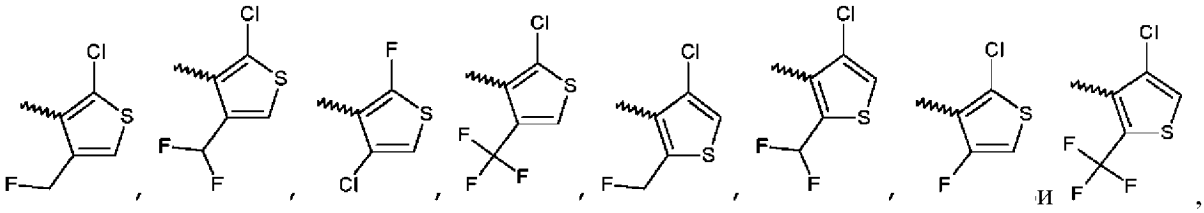
ПУНКТ 74. Соединение по любому из пунктов 61-70 и 73, где один R^7 представляет собой F, и один R^7 представляет собой Cl.

ПУНКТ 75. Соединение по любому из пунктов 61-74, где R^6 выбран из группы, состоящей из тиенила, тиазолила и тиадиазолила, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из тиенила и тиазолила, более предпочтительно, R^6 представляет собой тиенил, где каждая из тиенильных, тиазолильных и тиадиазолильных групп замещена одним или несколькими независимо выбранными R^7.

ПУНКТ 76. Соединение по любому из пунктов 61-75, отличающееся тем, что кольцевой атом R^6, посредством которого R^6 связан с остатком соединения, представляет собой атом C.

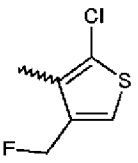
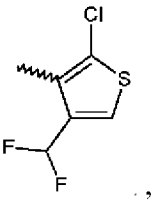
ПУНКТ 77. Соединение по любому из пунктов 61-76, в котором кольцевой атом S R^6 не является смежным с кольцевым атомом, через который R^6 связан с остатком соединения.

ПУНКТ 78. Соединение по любому из пунктов 61-64, где R^6 выбран из группы, состоящей из



где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

ПУНКТ 79. Соединение по любому из пунктов 61-64, где R^6 выбран из группы,

состоящей из  и  ,

где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

ПУНКТ 80. Соединение по любому из пунктов 61-79, где R^{1a} выбран из группы, состоящей из -NH(C_{1-3} алкила), пиперазинила, пиперидинила, морфолинила, пирролидинила, диазепанила, оксазепанила и диазаспиронила, где каждая из пиперазинильной, пиперидинильной, морфолинильной, пирролидинильной, диазепанильной, оксазепанильной и диазаспиронильной группы необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, -OH, =O, -OCH_3, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(метокси)этокси, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3}алкила), -$NHS(O)_2$(C_{1-3} алкила) и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2.

ПУНКТ 81. Соединение по любому из пунктов 61-80, где R^{1a} выбран из группы, состоящей из 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 3,4-диметилпиперазинила, 4-метил-1,4-диазепан-1-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2-метилморфолин-4-ила, 3-метилпиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин-1-ила, 3-(диметиламино)пиперидин-1-ила, 3-(метокси)пиперидин-1-ила, 3-(гидрокси)пиперидин-1-ила, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(гидрокси)пирролидин-1-ила, 3-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ила, 3-(ацетиламино)пирролидин-1-ила, 3-(метилсульфониламино)пирролидин-1-ила, 7-метил-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ила, 4-[2-(диметиламино)этил]-1,4-диазепан-1-ила, 4-(ацетил)-1,4-диазепан-1-ила, 5-оксо-1,4-диазепан-1-ила и 1,4-оксазепан-4-ила.

ПУНКТ 82. Соединение по любому из пунктов 61-81, где R^{1a} является несимметричным.

ПУНКТ 83. Соединение по пунктам 61-82, где атом R^{1a}, посредством которого R^{1a} связан с остатком соединения, представляет собой атом, отличный от C, предпочтительно представляет собой атом N.

ПУНКТ 84. Соединение по любому из пунктов 61-83, где атом R^{1c}, которым R^{1c} связан с остатком соединения, представляет собой атом C.

ПУНКТ 85. Соединение по любому из пунктов 61-84, где R^{1b} представляет собой H; и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, предпочтительно, метил.

ПУНКТ 86. Соединение по любому из пунктов 61-85, где A представляет собой S; B представляет собой N; и/или E представляет собой O.

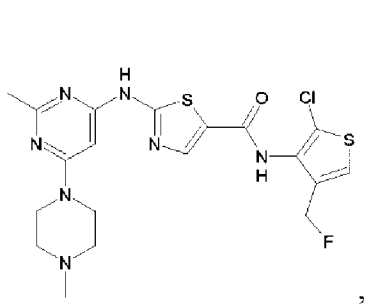
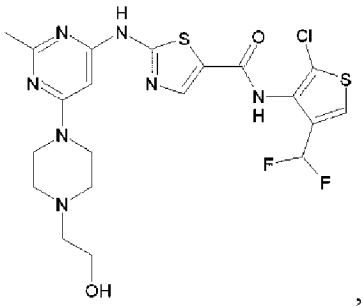
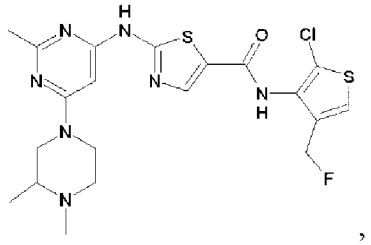
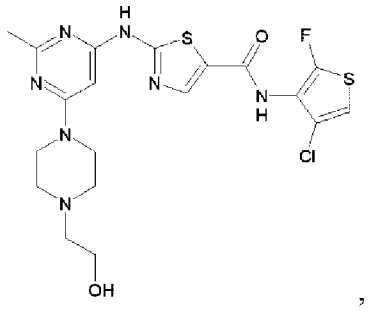
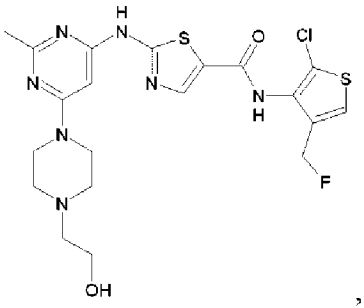
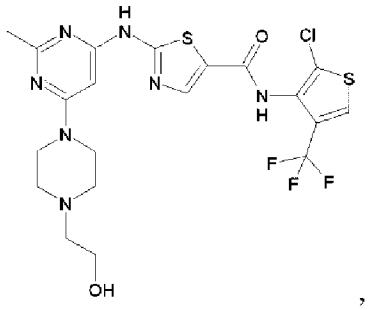
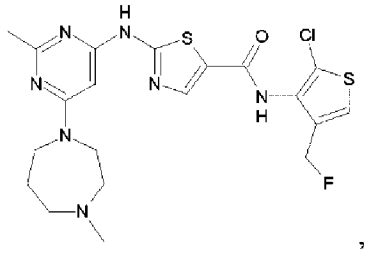
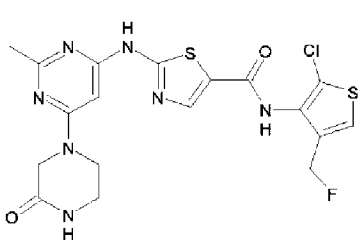
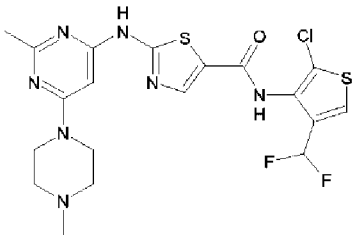
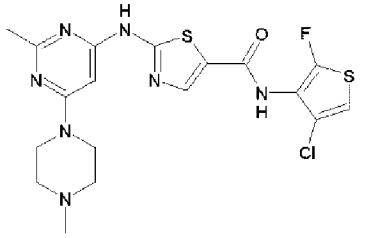
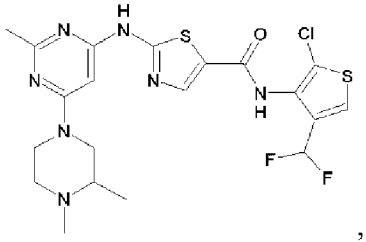
ПУНКТ 87. Соединение по любому из пунктов 61-86, где A представляет собой S;

B представляет собой N; и E представляет собой O.

ПУНКТ 88. Соединение по любому из пунктов 61-87, где R^3 выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, фенила и галогена, предпочтительно, H.

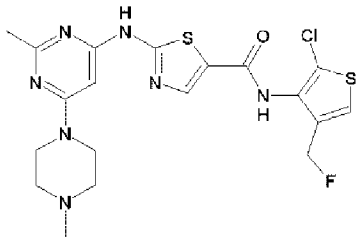
ПУНКТ 89. Соединение по любому из пунктов 61-88, где R^3 представляет собой H.

ПУНКТ 90. Соединение по любому из пунктов 1-89, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

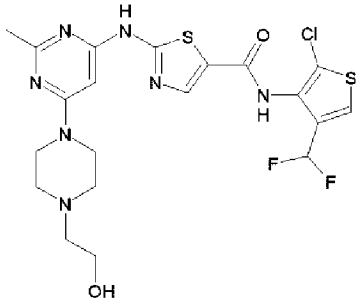

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

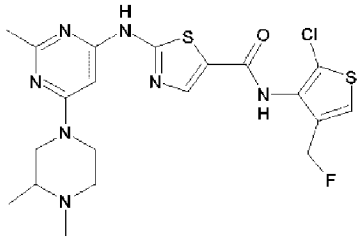
ПУНКТ 91. Соединение по любому из пунктов 1-90, где соединение выбрано из

группы, состоящей из:  ,

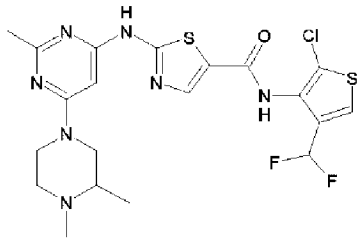
и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

ПУНКТ 92. Соединение по любому из пунктов 1-90, где соединение выбрано из группы, состоящей из:  ,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

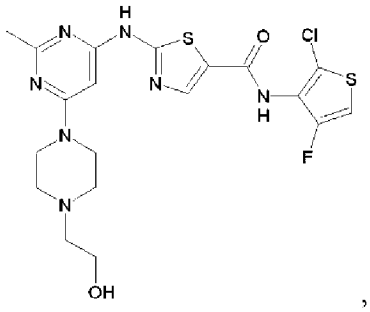
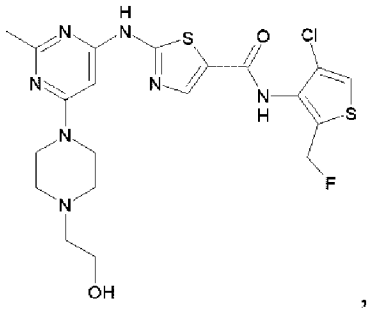
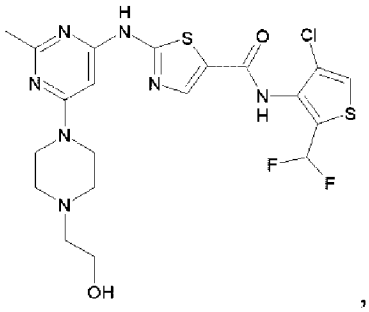
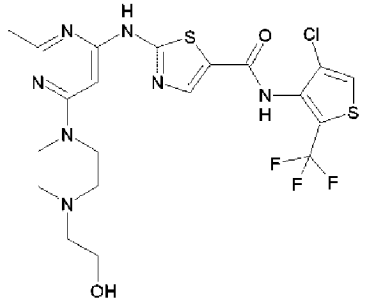
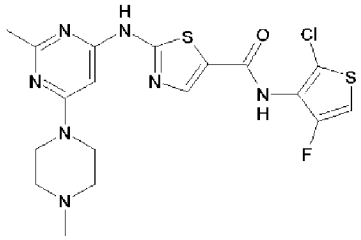
ПУНКТ 93. Соединение по любому из пунктов 1-90, где соединение выбрано из группы, состоящей из:  ,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

ПУНКТ 94. Соединение по любому из пунктов 1-90, где соединение выбрано из группы, состоящей из:  ,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

ПУНКТ 95. Соединение по любому из пунктов 1-89, где соединение выбрано из группы, состоящей из:


,

,

,

и

,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

ПУНКТ 96. Соединение по любому из пунктов 1-95, где соединение находится в по существу чистой форме, в частности, в форме с чистотой более чем примерно 90%, 95%, 98% или 99%.

ПУНКТ 97. **Фармацевтическая композиция,** содержащая соединение по любому из пунктов 1-96 и необязательно дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент.

ПУНКТ 98. Фармацевтическая композиция по пункту 97, составленная для перорального введения.

ПУНКТ 99. Фармацевтическая композиция по пункту 97 или 98 в стандартной дозированной форме.

ПУНКТ 100. Соединение по любому из пунктов 1-96 или фармацевтическая композиция по любому из пунктов 97-99 для применения в терапии.

ПУНКТ 101. **Способ лечения** заболевания, нарушения или состояния у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пунктов 1-96 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 97-99, необязательно где заболевание, нарушение или состояние связано с киназой.

ПУНКТ 102. **Способ лечения** пролиферативного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пунктов 1-96 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 97-99.

ПУНКТ 103. **Соединение для применения** или **фармацевтическая композиция для применения** при лечении пролиферативного нарушения у субъекта, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции субъекту, где соединение представляет собой соединение по любому из пунктов 1-96, и фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию по

любому из пунктов 97-99.

ПУНКТ 104. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по пункту 103, где пролиферативное нарушение представляет собой рак или опухоль.

ПУНКТ 105. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по пункту 104, где рак представляет собой солидную опухоль.

ПУНКТ 106. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 100 и 103-105, где лечение дополнительно включает введение субъекту ингибитора иммунной контрольной точки.

ПУНКТ 107. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 100 и 103-106, где: (i) пролиферативное нарушение прогрессировало на стандартной терапии у субъекта; или (ii) субъект не может получать стандартную терапию.

ПУНКТ 108. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 100 и 103-107, где лечение включает ингибирование SIK3 у субъекта.

ПУНКТ 109. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 100 и 103-108, где лечение включает сенсибилизацию клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение у субъекта, к клеточно-опосредованному иммунному ответу.

ПУНКТ 110. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 100 и 103-109, где соединение или фармацевтическая композиция вводится субъекту для сенсибилизации клеток, вовлеченных в пролиферативное нарушение, к лизису, индуцированному TNF.

ПУНКТ 111. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 100 и 103-110, где лечение включает воздействие на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, у субъекта: (i) TNF, варианта TNF, и/или агониста передачи сигнала TNFR12 или TNFR1; и (ii) соединения или фармацевтической композиции.

ПУНКТ 112. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по пункту 111, где количество TNF, воздействующего на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение у субъекта, увеличено.

ПУНКТ 113. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по пункту 111 или 112, где: (i) субъекту вводят TNF, вариант TNF или агонист передачи сигнала TNFR1 или TNFR2; (ii) субъекту вводят агент, который способен индуцировать или индуцирует воздействие TNF, варианта TNF или агониста передачи сигналов TNFR1 или TNFR2 на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение; или (iii) воздействие TNF на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, индуцируется фармацевтической, терапевтической или другой процедурой, которая увеличивает количество TNF в плазме субъекта и/или в среде таких клеток.

ПУНКТ 114. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 111-113, где воздействие TNF на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, индуцируется фармацевтической, терапевтической или другой процедурой, которая увеличивает количество TNF в плазме субъекта и/или в среде таких клеток.

ПУНКТ 114a. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 100 и 103-114, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции один или несколько раз в течение заданного 24-часового периода, например, один или несколько раз в день.

ПУНКТ 114b. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по пункту 114a, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции два или более двух раз в течение заданного 24-часового периода, например, два или более двух раз в день.

ПУНКТ 114c. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 100 и 103-114b, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции два раза в день (bis in die; BID).

ПУНКТ 114d. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 100 и 103-114, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции один или несколько раз в сутки в течение двух или более двух последовательных двадцатичетырехчасовых периода, например, один или несколько раз в день в течение двух или более двух дней подряд, и необязательно, до примерно двадцати восьми, например, до примерно восемнадцати или примерно четырнадцати последовательных двадцатичетырехчасовых периодов или дней подряд.

ПУНКТ 114e. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 100 и 103-114d, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции один или несколько раз в день в течение примерно 28, 21, 18, 14, 7, 5 или 3 или менее двадцатичетырехчасовых периодов подряд, например, один или несколько раз в день в течение примерно 28, 21, 18, 14, 7, 5 или 3 или менее двух дней подряд.

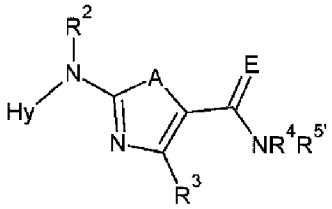
ПУНКТ 114f. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 100 и 103-114e, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции два раза в день (bis in die; BID) каждый день в течение примерно восемнадцати или в течение примерно четырнадцати или примерно семи (или, в каждом случае, более) последовательных двадцатичетырехчасовых периодов, например, два раза в день (bis in die; bid) каждый день в течение примерно восемнадцати, или примерно четырнадцати, или примерно семи (или, в каждом случае, более) дней подряд.

ПУНКТ 115. **Соединение для применения** или **фармацевтическая композиция для применения** при лечении пролиферативного нарушения у субъекта, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции субъекту, **где**

соединение выбрано из следующих соединений (a) - (c), и фармацевтическая композиция содержит такое соединение и, необязательно, фармацевтически приемлемый эксципиент:

(a) соединение любого из пунктов 1-96;

(b) соединение, имеющее следующую формулу:



(Ib),

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации,

в которой:

Hy, R^2, R^3, A, E и R^4 имеют значения, указанные в пункте 1;

$R^{5'}$ представляет собой -L-$R^{6'}$;

L представляет собой связь;

$R^{6'}$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными $R^{7'}$;

$R^{7'}$ независимо выбран из группы, состоящей из R^7, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, -NO_2, -OR^{11}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})(OR^{11})$, -$S(O)_{0-2}R^{11}$, -$S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$OS(O)_{1-2}R^{11}$, -$OS(O)_{1-2}OR^{11}$, -$S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$P(O)(OR^{11})_2$, -$OP(O)(OR^{11})_2$, -$C(=X)R^{11}$, -$C(=X)XR^{11}$, -$XC(=X)R^{11}$ и -$XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероциклильной и гетероарильной группы необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}; и

R^{11}, R^{12}, R^{13}, X и R^{30} имеют значения, указанные в пункте 1,

необязательно, при условии, что

(I) когда A представляет собой S; R^3 представляет собой H; E представляет собой O; и $R^{6'}$ представляет собой 1-[2,4-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-4-ил; тогда Hy не является 2-пиридилом;

(II) когда Hy представляет собой 1-{(2E)-4-[(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}пиперидин-4-ил; R^3 представляет собой H; A представляет собой O; E представляет собой O; тогда $R^{6'}$ не является 5-метилпиридин-2-илом;

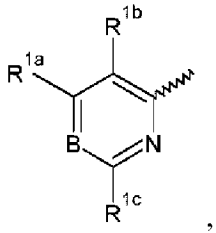
(III) когда R^3 представляет собой трифторметил; A представляет собой O; E представляет собой O; и

(i) $R^{6'}$ представляет собой 6-{4-[(2-фторфенил)карбамоил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-ил; тогда Hy не является 1-(фенилметил)-пиперидин-4-илом, 1-(фенилметил)пирролидин-3-илом или тетрагидро-2H-пиран-4-илом; или

(ii) Hy представляет собой 1-(фенилметил)пиперидин-4-ил; тогда $R^{6'}$ не является 6-(3-{[(2-фторфенил)карбамоил]амино}-пирролидин-1-ил)пиридин-3-илом или 6-({1-[(2-фторфенил)карбамоил]пиперидин-4-ил}амино)пиридин-3-илом; или

(iii) Hy представляет собой 1-(фенилметил)пирролидин-3-ил; тогда $R^{6'}$ не является 6-({(3S)-1-[(2-фторфенил)карбамоил]-пирролидин-3-ил}амино)пиридин-3-илом или 6-({(3R)-1-[(2-фторфенил)карбамоил]пирролидин-3-ил}-амино)пиридин-3-илом; и/или

(IV) когда Hy представляет собой



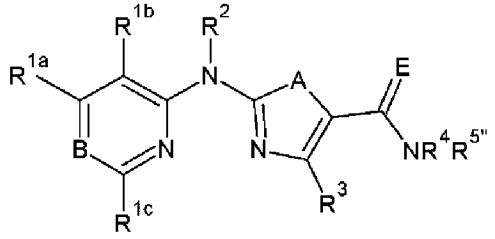
,

и

(1) R^{1a} представляет собой 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил или Cl; R^{1b} представляет собой H; R^{1c} представляет собой метил; B представляет собой N; E представляет собой O; R^3 представляет собой H; и A представляет собой S; тогда $R^{6'}$ не является 4-хлор-2-метилпиридин-3-илом;

(2) E представляет собой O; B представляет собой CR^{1d} и R^{1d} представляет собой H, F, Cl или Br, тогда R^{1a} не представляет собой H;

(c) соединение, имеющее следующую формулу (Ic):



,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации,

в которой:

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, A, E и R^4 имеют значения, указанные в пункте 1;

B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} имеет значение, определенное в пункте 1;

$R^{5''}$ представляет собой -L-$R^{6''}$;

L имеет значение, указанное в пункте 1;

$R^{6''}$ представляет собой гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными $R^{7'}$;

$R^{7'}$ независимо выбран из группы, состоящей из R^7, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-}$

$_2N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, и/или любые два $R^{7'}$, которые связаны с одним и тем же атомом $R^{6''}$, представляющим собой гетероциклильную группу, могут соединяться вместе с образованием =O, где каждая из алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероциклильной и гетероарильной группы необязательно замещены одним или несколькими независимо выбранными R^{30}; и

R^{11}, R^{12}, R^{13}, X и R^{30} имеют значения, указанные в пункте 1,

необязательно, при условии, что

(1) когда R^{1a} представляет собой 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил или Cl; R^{1b} представляет собой H; R^{1c} представляет собой метил; B представляет собой N; E представляет собой O; R^3 представляет собой H; A представляет собой S; и L представляет собой связь; тогда $R^{6''}$ не является 4-хлор-2-метилпиридин-3-илом;

(2) когда R^{1a} представляет собой метокси; R^{1b} представляет собой H; R^{1c} представляет собой метокси; B представляет собой N; E представляет собой O; R^3 представляет собой H; A представляет собой S; и L представляет собой связь; тогда $R^{6''}$ не является 2,2-дифтор-5H-1,3-диоксоло[4,5-f]бензимидазол-6-илом;

(3) когда R^3 представляет собой H; A представляет собой S; L представляет собой связь; $R^{6''}$ представляет собой 1-метил-4-пиперидинил; R^{1b} представляет собой H; B представляет собой N; E представляет собой O; и

(i) R^{1a} представляет собой метил; тогда R^{1c} не является N-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-илом; или

(ii) R^{1c} представляет собой метил; тогда R^{1a} не представляет собой N-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-ил или N-трет-бутоксикарбонилпиперидин-3-ил;

(4) когда E представляет собой O; B представляет собой CR^{1d} и R^{1d} представляет собой H, F, Cl или Br, тогда R^{1a} не представляет собой H; и/или

(5) когда R^{1a} представляет собой метил; каждый из R^{1b} и R^{1c} представляет собой H; B представляет собой CH; E представляет собой O; A представляет собой S; и R^3 представляет собой метил; тогда $R^{5''}$ не является 1,3-бензодиоксол-5-илметилом, 2-фуранилметилом, 1,3-бензодиоксол-5-илом, 2-(2-тиенил)этилом, 2-(4-морфолинил)этилом, 2-(2-пиридинил)этилом, 2-пиридинилметилом или тетрагидро-2-фуранилметилом;

(6) когда A представляет собой S; R^3 представляет собой H; E представляет собой O; L представляет собой связь; $R^{6''}$ представляет собой 1-[2,4-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-4-ил; R^{1a} представляет собой H, R^{1b} представляет собой H, R^{1c} представляет собой H; и B представляет собой CR^{1d}; тогда R^{1d} не является H; и

где пролиферативное нарушение выбрано из одного или нескольких из (α)-(γ):

(α) пролиферативное нарушение, характеризующееся, или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующиеся присутствием белка фактора энхансера миоцитов 2C (MEF2C), такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок MEF2C, в качестве активного фактора транскрипции; предпочтительно, где пролиферативное нарушение дополнительно характеризуется, или клетки, вовлеченные в

пролиферативное нарушение, характеризуются присутствием фосфорилированного белка гистондеацетилазы 4 (HDAC4), такого как белок HDAC4, фосфорилированная SIK3; и/или

(β) пролиферативное нарушение, характеризующееся, или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующиеся: (i) присутствием хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствием реаранжировки гена лизинметилтрансферазы 2A (*KMT2A)*; (iii) присутствием слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) присутствием мутации в гене протоонкогена K-RAS GTPase (KRAS) и/или в гене фактора транскрипции 1 семейства RUNX (RUNX1); и/или

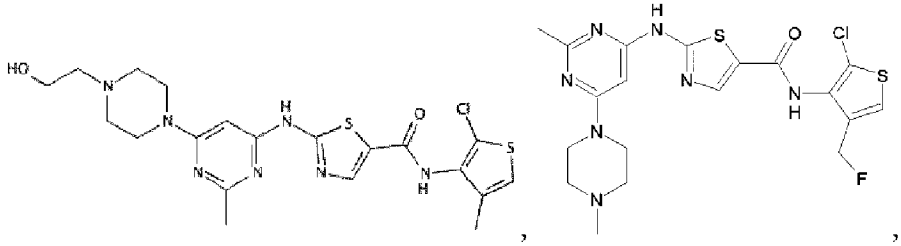
(γ) острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL).

ПУНКТ 115a. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по пункту 115, где соединение представляет собой соединение, как определено в (a) пункта 115.

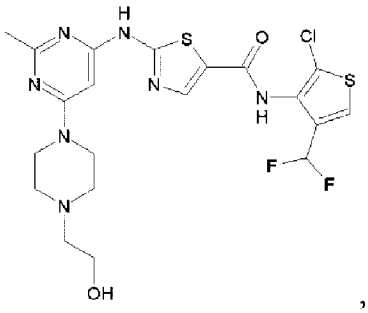
ПУНКТ 115b. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по пункту 115, где соединение представляет собой соединение, как определено в (b) пункта 115, и $R^{6'}$ представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, содержит, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и который необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$.

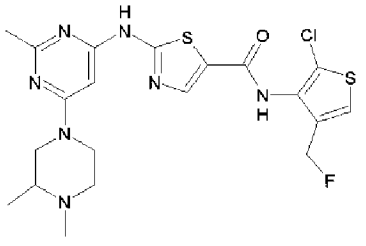
ПУНКТ 115c. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по пункту 115, где соединение представляет собой соединение, как определено в (c) пункта 115, и $R^{6''}$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который содержит, по меньшей мере, один кольцевой атом S и который необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$.

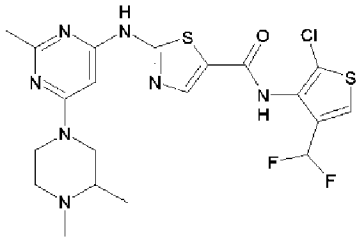
ПУНКТ 116. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 115-115c, где соединение выбрано из группы, состоящей из:


,

,


,


и


,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

ПУНКТ 117. **Способ лечения пролиферативного нарушения** у субъекта,

включающий введение субъекту соединения или фармацевтической композиции, как определено в любом из пунктов 115-115c, где пролиферативное нарушение соответствует определению в пункте 115.

ПУНКТ 118. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 115-115c или способ по пункту 117, где пролиферативное нарушение характеризуется, или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризуются: (i) присутствием хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствием реаранжировки гена KMT2A; и/или (iii) присутствием слитого онкобелка KMT2A, предпочтительно, при котором:

(a) транслокация хромосом человека выбрана из группы, состоящей из: t(4,11), t(9,11), t(11,19), t(10,11) и t(6,11) ; и/или

(b) реаранжировка гена KMT2A включает, или слитый онкобелок KMT2A экспрессируется из реаранжировки, которая включает слияние гена KMT2A с геном-партнером транслокации, выбранным из группы, состоящей из: AF4, AF9, ENL, AF10, ELL и AF6.

ПУНКТ 119. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 115-116 и 118 или способ по пункту 117 или 118, где пролиферативное нарушение представляет собой рак или опухоль, предпочтительно злокачественное новообразование гемопоэтической и/или лимфоидной злокачественности.

ПУНКТ 120. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 115-116, 118 и 119, или способ по любому из пунктов 117-119, где пролиферативным нарушением является: (i) миелома, предпочтительно множественная миелома ; или (ii) лейкоз, предпочтительно острый миелоидный лейкоз (AML) или острый лимфобластный лейкоз (ALL), более предпочтительно, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (T-ALL), MLL-AML или MLL-ALL.

ПУНКТ 121. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 115-116 и 118-120, или способ по любому из пунктов 117-120, где субъектом является педиатрический пациент-человек и/или субъект, несущий реаранжировку KMT2A (KMT2A-r); предпочтительно, когда субъект представляет собой пациента, страдающего лейкозом KMT2A-r.

ПУНКТ 122. **Способ определения** того, что субъект, страдающий пролиферативным нарушением, подходит для лечения соединением или фармацевтической композицией, как определено в любом из пунктов 115-115c, включающий определение в биологическом образце, полученном из указанного субъекта, и предпочтительно, содержащем клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение:

(X) присутствия белка MEF2C, такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок MEF2C, в качестве активного фактора транскрипции; предпочтительно, когда пролиферативное нарушение дополнительно характеризуется присутствием фосфорилированного белка HDAC4, такого как белок HDAC4, фосфорилированная SIK3; и/или

(Y) (i) присутствия хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствия реаранжировки гена KMT2A; (iii) присутствия слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) присутствия мутации в гене KRAS и/или в гене RUNX1,

где присутствие указанного белка, транслокации, реаранжировки, онкобелка и/или мутации в биологическом образце указывает на то, что субъект подходит для лечения соединением или фармацевтической композицией.

ПУНКТ 123. Способ по пункту 122, включающий определение в биологическом образце, полученном от указанного субъекта: (i) присутствия хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствия реаранжировки гена KMT2A; и/или (iii) присутствия слитого онкобелка KMT2A, предпочтительно, при котором:

(a) транслокация хромосом человека выбрана из группы, состоящей из: t(4,11), t(9,11), t(11,19), t(10,11) и t(6,11); и/или

(b) реаранжировка гена KMT2A включает, или слитый онкобелок KMT2A экспрессируется из реаранжировки, которая включает слияние гена KMT2A с геном-партнером транслокации, выбранным из группы, состоящей из: AF4, AF9, ENL, AF10, ELL и AF6.

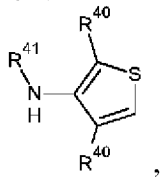
ПУНКТ 124. Способ по пункту 122 или 123, где пролиферативное нарушение представляет собой рак или опухоль, предпочтительно, злокачественное новообразование гемопоэтической и/или лимфоидной злокачественности.

ПУНКТ 125. Способ по любому из пунктов 122-124, отличающийся тем, что пролиферативное нарушение представляет собой: (i) миелому, предпочтительно множественную миелому; или (ii) лейкоз, предпочтительно острый миелоидный лейкоз (AML) или острый лимфобластный лейкоз (ALL), более предпочтительно, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (T-ALL), MLL-AML или MLL-ALL.

ПУНКТ 126. Способ по любому из пунктов 122-125, где субъект представляет собой педиатрического пациента и/или субъекта, несущего реаранжировку KMT2A (KMT2A-r); предпочтительно, когда таким субъектом является пациент, страдающий лейкозом KMT2A-r.

ПУНКТ 127. Способ по любому из пунктов 122-126, дополнительно включающий стадию введения соединения или фармацевтической композиции, как определено в пункте 115 или 116, субъекту, у которого присутствие или количество указанного белка, транслокации, онкобелка и/или мутации определяют в биологическом образце, полученном от указанного субъекта.

ПУНКТ 128. **Промежуточное соединение,** выбранное из соединения, имеющего формулу (Id):



,

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические

смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами и их комбинации,

в которой:

один из R^{40} представляет собой F или выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила), -NH(C_{1-2} алкила) и -N(C_{1-2} алкила)$_2$, где алкильная группа C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила) и -NH(C_{1-2} алкила) и, по меньшей мере, одна из алкильных групп -N(C_{1-2} алкила)$_2$ замещена одним, двумя или тремя атомами F, **и другой R^{40}** выбран из группы, состоящей из галогена, -Me, -OMe, -Et и -OEt; и

R^{41} выбран из группы, состоящей из H и амино защитной группы,

при условии, что

(1) промежуточное соединение не является 2-бром-4-(трифторметил)тиофен-3-амином;

(2) когда R^{40}, присоединенный к кольцевому атому C в положении 4 тиенильного кольца, представляет собой -Me, и другой R^{40} представляет собой -CHF_2, тогда R^{41} не представляет собой (1-пропилпиперидин-2-ил)карбонил; и

(3) когда R^{40}, присоединенный к кольцевому атому C в положении 4 тиенильного кольца, представляет собой -Me, и другой R^{40} представляет собой F, тогда R^{41} не является 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-илом.

ПУНКТ 129. Промежуточное соединение по пункту 128, в котором два R^{40} отличаются друг от друга.

ПУНКТ 130. Промежуточное соединение по пункту 128 или 129, где один R^{40} выбран из группы, состоящей из F, -CH_2F, -CHF_2 и -CF_3, и другой R^{40} выбран из группы, состоящей из галогена, -Me, -OMe, -Et и -OEt, более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из Cl, Br, F и -Me.

ПУНКТ 131. Промежуточное соединение любого из пунктов 128-130, где один R^{40} выбран из группы, состоящей из F, -CH_2F, -CHF_2 и -CF_3, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из -CH_2F и -CHF_2, и другой R^{40}, необязательно R^{40}, связанный с кольцевым атомом C, смежным с кольцевым атомом S, представляет собой Cl.

ПУНКТ 132. Промежуточное соединение по любому из пунктов 128-130, где один R^{40}, необязательно R^{40}, связанный с кольцевым атомом C, смежным с кольцевым атомом S, представляет собой F, и другой R^{40} выбран из группы, состоящей из галогена, -Me и -Et, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из Cl, Br, F, -Me и -Et, и более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из Cl, -Me и -Et.

ПУНКТ 133. Промежуточное соединение любого из пунктов 128-130 и 132, где один R^{40}, необязательно R^{40}, связанный с кольцевым атомом C, смежным с кольцевым атомом S, представляет собой F, и другой R^{40} представляет собой Cl.

ПУНКТ 134. Промежуточное соединение по любому из пунктов 128-133, отличающееся тем, что кольцевой атом C, с которым связан R^{40}, представляющий собой F или выбранный из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила), -NH(C_{1-2} алкила) и -N(C_{1-2} алкила)$_2$, где алкильная группа из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила) и -NH(C_{1-2} алкила) и,

по меньшей мере, одна из алкильных групп -N(C_{1-2} алкила)$_2$ замещена одним, двумя или тремя атомами F, и кольцевой атом S является соседним кольцевым атомом.

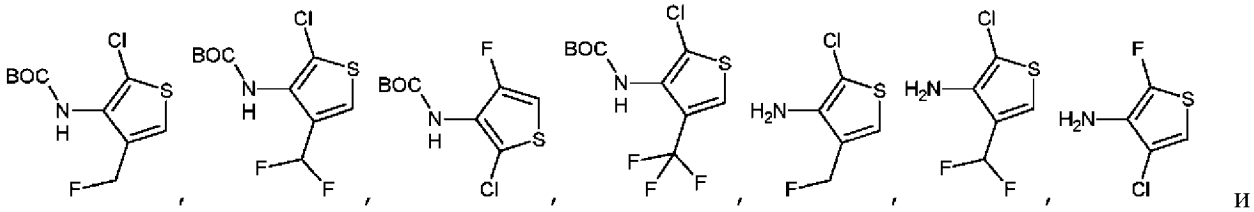
ПУНКТ 135. Промежуточное соединение по любому из пунктов 128-133, отличающееся тем, что кольцевой атом C, с которым связан R^{40}, представляющий собой F или выбранный из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила), - NH(C_{1-2} алкила) и -N(C_{1-2} алкила)$_2$, где алкильная группа из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила) и -NH(C_{1-2} алкила) и, по меньшей мере, одна из алкильных групп -N(C_{1-2} алкила)$_2$ замещена одним, двумя или тремя атомами F, и кольцевые атомы S разделены кольцевым атомом C.

ПУНКТ 136. Промежуточное соединение по любому из пунктов 128-135, где R^{41} представляет собой аминозащитную группу.

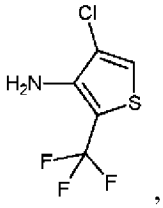
ПУНКТ 137. Промежуточное соединение по любому из пунктов 128-136, где аминозащитная группа выбрана из группы, состоящей из трет-бутилоксикарбонила (BOC), 9-флуоренилметоксикарбонила (FMOC), бензилоксикарбонила (Cbz), п-метоксибензилкарбонила (MOZ), ацетила (Ac), трифторацетила, бензоила (Bz), бензила (Bn), п-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксифенила (DMPM), п-метоксифенила (PMP), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонила (Troc), трифенилметила (тритила; Tr), толуолсульфонила (тозила; Ts), *пара*-бромфенилсульфонила (брозила), 4-нитробензолсульфонила (нозила) и 2-нитрофенилсульфенила (Nps).

ПУНКТ 138. Промежуточное соединение по любому из пунктов 128-135, где R^{41} представляет собой H.

ПУНКТ 139. Промежуточное соединение по пункту 128, выбранное из группы, состоящей из:



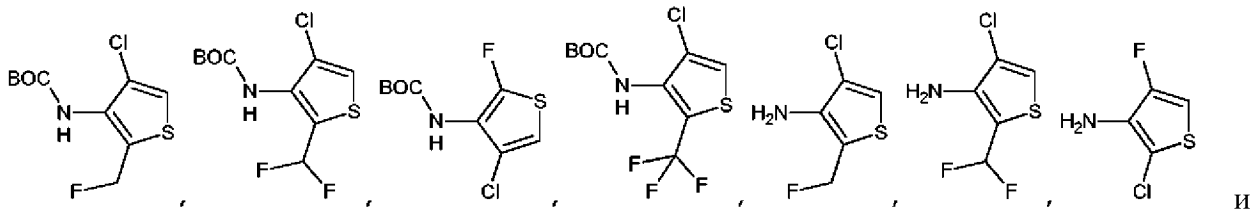
и



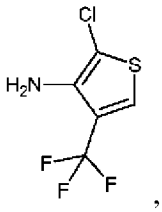
,

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами и их комбинации.

ПУНКТ 140. Промежуточное соединение пункта 128, выбранное из группы, состоящей из:



и



,

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами и их комбинации.

ПУНКТ 141. **Способ производства соединения,** содержащего амидную группу, где способ включает стадию взаимодействия промежуточного соединения по любому из пунктов 128-140 с соответствующей карбоновой кислотой и, необязательно, удаления амино защитной группы.

ПУНКТ 142. Способ по пункту 141, где соединение представляет собой ингибитор киназы, в частности ингибитор одной или нескольких протеинкиназ, выбранных из списка, состоящего из: SIK (предпочтительно, SIK3), CSFR1, ABL, SRC, HCK, PDGFR и KIT; предпочтительно, выбранных из списка, состоящего из киназ SIK3, ABL/BCR-ABL, HCK и CSF1R.

ПУНКТ 143. Способ по пункту 141 или 142, где стадию взаимодействия промежуточного соединения с соответствующей карбоновой кислотой проводят в присутствии (i) основания и/или (ii) связующего агента.

ПУНКТ 144. Способ по пункту 143, отличающийся тем, что основание представляет собой не нуклеофильное основание, предпочтительно, выбранное из группы, состоящей из N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, триэтиламина, трибутиламина, 1,8-диазабициклоундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (TBD), 7-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена (MTBD), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (TED), коллидина, 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (TMG), хинуклидина, 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (TMP), пемпидина (PMP), 2,6-ди-трет-бутилпиридина, 2,6-лутидина, фосфазеновых оснований (например, t-Bu-P_4), диизопропиламида лития (LDA), бис(триметилсилил)амида натрия (NaHMDS), бис(триметилсилил)амида калия (KHMDS), *трет*-бутоксида натрия и *трет*-бутоксида калия.

ПУНКТ 145. Способ по пункту 143 или 144, отличающийся тем, что связующий агент выбран из группы, состоящей из гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния (TCFH), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), дициклогексилкарбодиимида (DCC), диизопропилкарбодиимида (DIC), гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU), гексафторфосфата 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (HBTU), тетрафторбората 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния (TBTU), 1-пропанфосфонового ангидрида (T3P), гексафторфосфата бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония (PyBOP), гексафторфосфата 7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (PyAOP) и гексафторфосфата (6-хлорбензотриазол-1-

илокси)трипирролидинофосфония (TPTDP).

ПУНКТ 146. **Способ получения соединения** по пункту 96, включающий стадии:

• получения соединения по любому из пунктов 1-95 в смеси с одной или несколькими примесями; и

• удаления, по меньшей мере, части примесей из смеси.

ПУНКТ 147. **Способ производства фармацевтической композиции,** включающий стадию составления соединения по любому из пунктов 1-96 вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

ПУНКТ 148. **Способ производства фармацевтической композиции,** включающий:

• осуществление или применение способа по любому из пунктов 141-145 для производства соединения; и

• составление произведенного соединения вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

ПУНКТ 149. **Способ изготовления фармацевтической упаковки,** включающий стадии:

• помещения в упаковку фармацевтической композиции по любому из пунктов 97-99 (предпочтительно в готовой фармацевтической форме), формируя тем самым упаковку, содержащую фармацевтическую композицию; и, необязательно,

• помещения в упаковку листка-вкладыша с инструкцией по применению фармацевтической композиции.

ПУНКТ 150. **Фармацевтическая упаковка,** содержащая фармацевтическую композицию по любому из пунктов 97-99; предпочтительно, где фармацевтическая композиция находится в готовой фармацевтической форме.

ПРИМЕРЫ

[417] Выбор соединений в объеме или для использования в объеме способов настоящего изобретения и/или которые представляют собой примеры различных типовых или предпочтительных заместителей Hy, заместителей R^{1a}, заместителей R^{1b}, заместителей R^{1c}, заместителей R^{1d}, заместителей R^{1e}, заместителей R^2, заместителей R^3, заместителей R^4, групп R^5, групп A, групп B и/или групп E, каждый по отдельности или в любой комбинации, пригодный для синтеза дополнительных соединений по изобретению - перечислены в таблице A (и/или изображенной на фигуре 1E). Соединения в таблице A (и/или соединения, изображенные на фигуре 1E) и/ или соединения, изображенные на фигуре 1B, фигуре 1C и/или фигуре 1D, синтезируют и тестируют, как описано в настоящем документе.

[628] Примеры показывают:

Пример 1.1: Синтез ингибиторов киназы, включая ингибиторы киназы формулы (Ia) и соединение **C7.**

Синтез соединений с фторированными заместителями R^6 соединений формулы (Ia):

Общие способы и материалы:

[629] Очистку ЖХСД проводят с использованием системы Biotage Isolera Four с использованием картриджей KP-Sil с органическими растворителями технической чистоты, *т.е.* дихлорметаном и метанолом, 3-4 N NH_3 в MeOH. Для очистки конечных соединений используют градиент от ДХМ до 3 N NH_3 (в MeOH) от 0% до 25% в течение 10 CV.

[630] ^{1}H ЯМР записывают на спектрометрах Bruker DPX 400 МГц и выражают в м.д. с использованием резонанса растворителя в качестве внутреннего стандарта [$CDCl_3$ при 7,26 м.д., ДМСО-d_6 при 2,50 м.д.]. Пики представлены как (с=синглет, d=дублет, т=триплет, кв=квартет, м=мультиплет или неразрешенный, шс=широкий сигнал, константа(ы) сочетания в Гц, интеграция).

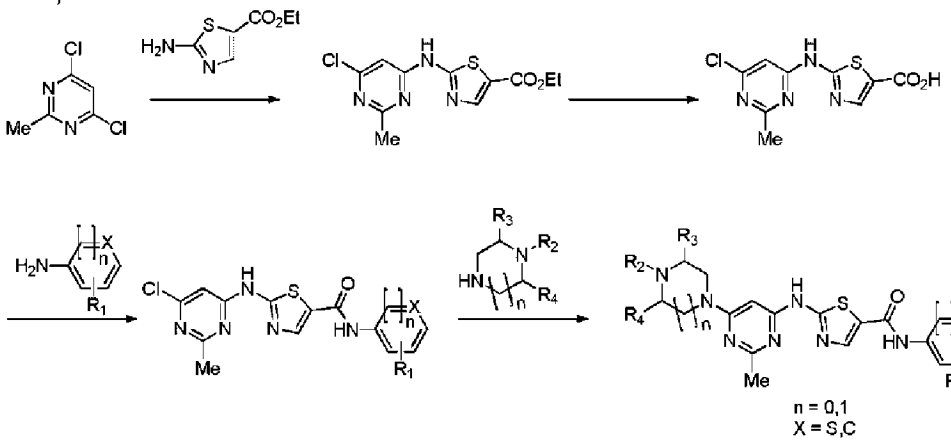
[631] ВЭЖХ с обращенной фазой проводят на системе ВЭЖХ Shimadzu, используя следующую систему [растворитель A: ацетонитрил, растворитель B: 0,1% муравьиная кислота в воде]. Муравьиную кислоту используют для ВЭЖХ. Все разделения проводят при температуре окружающей среды. Для аналитического анализа ОФ-ВЭЖХ [Interchim: Uptisphere Strategy 100Å, 5 мкм, 100x4,6 мм], скорость потока составляет 1,0 мл•мин$^{-1}$; объем инъекции: 20 мкл, длина волны обнаружения: 220 нм и 254 нм. Используют следующий градиент: 2,0 мин 100% B, более 8 мин до 10% B, 5 мин 10% B.

[632] Спектры ЖХМС регистрируют на системе Dionex Ultimate 3000 с использованием следующей системы [растворитель A: ацетонитрил, растворитель B: 0,1% муравьиной кислоты в воде]. Муравьиную кислоту используют для ВЭЖХ. Все разделения проводят при температуре окружающей среды. Для аналитического анализа ОФ-ВЭЖХ [Interchim: Uptisphere Strategy C18, 2,6 мкм, 50x4,6 мм] скорость потока составляет 1,0 мл•мин$^{-1}$; длины волн обнаружения: 220 нм и 254 нм. Используют следующий градиент: 90% B в течение 5 мин до 5% B. МС регистрируют со следующими настройками: Dionex Surveyor MSQ plus, ИЭР+, температура зонда (°C) 350, конус 30 (v), игла (KV) 3.0.

[633] Сокращения: Boc_2O: ди-трет-бутилдикарбонат; 1-BuOH: 1-бутанол; cHex: циклогексан; CV: значение столбца; д: дублет (ЯМР); д: дни; дд: дублет дублетов; ДХМ=CH_2Cl_2: дихлорметан; DIPEA: N,N-диэтилизопропиламин; ДМФ: N,N-диметилформамид; ДМСО: диметилсульфоксид; EDC HCl: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; эквив.: эквиваленты; Et_2O: диэтиловый эфир; EtOAc: этилацетат; г: грамм; ч: часы; H: протон; HCl: хлористоводородная кислота; H_2O: вода; HOBT: 1-гидроксибензотриазол; Гц: Герц; ИПС: изопропанол; J: скалярная константа сочетания ^{1}H-^{1}H; K_2CO_3: карбонат калия; КОН: гидроксид калия; ЖХМС: жидкостная хроматография - масс-спектрометрия; м: мультиплет; M: молярный; mAU: единицы миллиабсорбции; Me: метил; MeCN: ацетонитрил; MeOH: метанол; мг: миллиграмм; МГц: мегагерц; мин: минуты; мкв: микроволны; N_2: азот; NaH: гидрид натрия; $NaHCO_3$: бикарбонат натрия; NaOH: гидроксид натрия; Na_2SO_4: сульфат натрия; NBS: N-бромсукцинимид; NCS: N-хлорсукцинимид; ЯМР: ядерный магнитный резонанс;

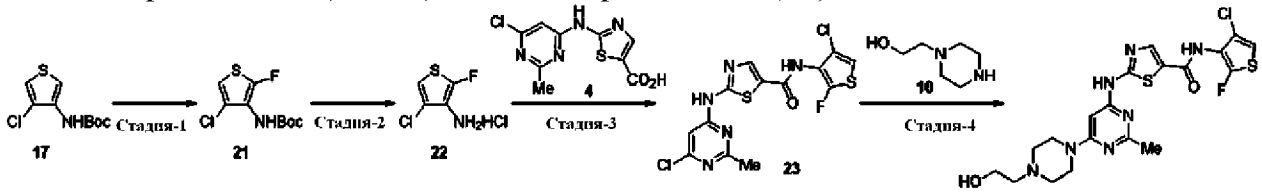
$PdCl_2(dppf)$: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II); Pd_2dba_3: трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0); колич.: количественный; R_f: коэффициент удерживания (ТСХ); кт: комнатная температура; с: синглет; SiO_2: диоксид кремния; TCFH: гексафторфосфат тетраметилхлорформамидиния; ТФК: трифторуксусная кислота; ТГФ: тетрагидрофуран; ТСХ: тонкослойная хроматография; XantPhos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

Общая схема:



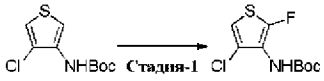
Соединение E2:

Синтез N-(4-*хлор*-2-*фтортиофен*-3-*ил*)-2-((6-(4-(2-*гидроксиэтил*)*пиперазин*-1-*ил*)-2-*метилпиримидин*-4-*ил*)*амино*)*тиазол*-5-*карбоксамида* ***(E2)***



Стадия-1: Selectfluor, АЦН; Стадия-2: 4Nдиоксан-HCl, кт; Стадия-3: TCFH, DIPEA, MeCN, 12 ч; Стадия-4: н-BuOH, DIPEA

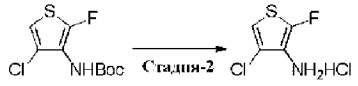
Стадия 1: трет-бутил(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)карбамат



[634] Selectfluor™ (1,51 г, 4,3 ммоль) растворяют в CH_3CN (30 мл) при 70°C. Этот раствор обрабатывают трет-бутил(4-хлортиофен-3-ил)карбаматом **17** (1,0 г, 4,3 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют этиловым эфиром, промывают водой, затем насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушат над Na_2SO_4, концентрируют и очищают колоночной хроматографией с получением трет-бутил(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)карбамата **21** (0,59 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества.

[635] ЖХМС: m/z=152,07 $[M-100]^+$, 83,74% (3,70 мин).

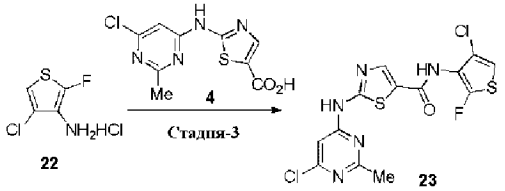
Стадия 2: гидрохлорид 4-хлор-2-фтортиофен-3-амина



21 22

[636] К раствору трет-бутил-(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)карбамата **21** (252 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном диоксане (1,0 мл) добавляют 4,0N HCl в диоксане (2,5 мл, 10,0 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. Осажденное твердое вещество отфильтровывают и промывают гексаном с получением гидрохлорида 4-хлор-2-фтортиофен-3-амина **22** (141 мг, 75%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 3: N-(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)-2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

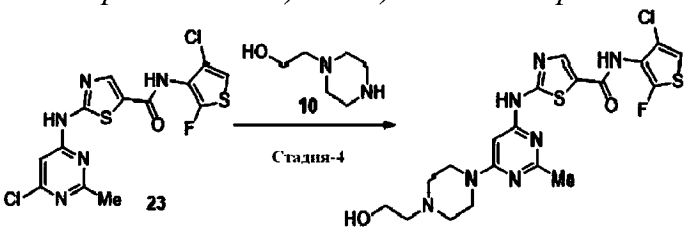


22 23

[637] К суспензии гидрохлорида 4-хлор-2-фтортиофен-3-амина **22** (100 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) и 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты **4** (187 мг, 0,69 ммоль, 1,3 экв.) в ацетонитриле (3 мл) добавляют DIPEA (240 мг, 1,86 ммоль, 3,5 экв.) и TCFH (171 мг, 0,61 ммоль, 1,15 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакцию контролируют с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток пропускают через колонку с получением неочищенного N-(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)-2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида **23** (230 мг, чистота примерно 74%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[638] ЖХМС: m/z=403,99 $[M-100]^+$, (3,29 мин).

Стадия 4: N-(4-*хлор*-2-*фтортиофен*-3-*ил*)-2-((6-(4-(2-*гидроксиэтил*)*пиперазин*-1-*ил*)-2-*метилпиримидин*-4-*ил*)*амино*)*тиазол*-5-*карбоксамид* ***(E2)***



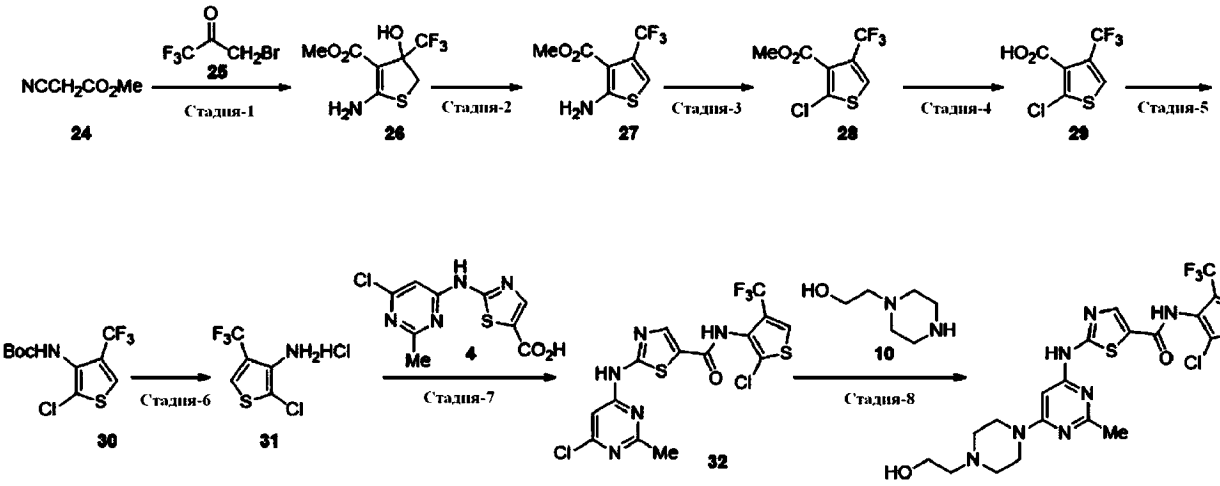
23

[639] К хорошо перемешиваемому раствору N-(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)-2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида **23** (230 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.) в н-BuOH. Затем температуру реакции повышают до 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают с помощью ОФ C18 с получением N-(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**E2,** фигура 1E) (69 мг, выход 26% за две стадии) в виде белого твердого вещества.

Аналитические данные для этого синтезированного соединения **E2** представлены в таблице 1.1.

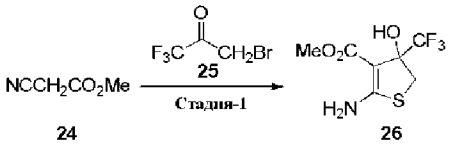
Соединение E5:

Синтез N-(2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (***E5***)



Стадия-1: NaSH, 1N NaOH, H_2O, 0°C-кт; Стадия-2: 175°C; Стадия-3: $NaNO_2$, HCl, CuCl; Стадия-4: водн. KOH, HCl, 2 ч; Стадия-5: DPPA, ТЭА, ДМФ, t-BuOH, 2 ч; Стадия-6: HCl в диоксане, MeOH, 1 ч; Стадия-7: TCFH, DIPEA, MaCN, 12 ч; Стадия-8: н-BuOH, DIPEA

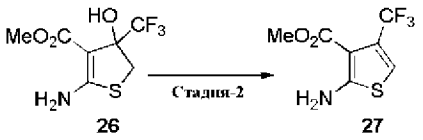
Стадия 1: метил 2-амино-4-гидрокси-4-(трифторметил)-4,5-дигидротиофен-3-карбоксилат



[640] Водный раствор NaOH (1 М, 20 мл) медленно добавляют к раствору гидрата гидросульфида натрия (4,1 г, 73 ммоль, 1,4 экв.) в воде (16 мл) при 0°C. Реакционную смесь дегазируют и продувают азотом перед добавлением 1-бром-3,3,3-трифторацетона **25** (10 г, 52 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 50 минут, добавляют метилцианоацетат **24** (3,8 мл, 54 ммоль, 1,04 экв.), затем триэтиламин (7,6 мл, 54 ммоль, 1,04 экв.) и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем фильтруют, и твердое вещество, собранное фильтрованием, промывают водой и сушат в вакууме, получая метил 2-амино-4-гидрокси-4-(трифторметил)-4,5-дигидротиофен-3-карбоксилат **26** (4,12 г, выход 32%) в виде не совсем белого твердого вещества.

[641] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8,01 (шс, 2H), 6,19 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,48 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,17 (д, J=12,6 Гц, 1H). ЖХМС: m/z=244,18 $[M+H]^+$, 99,02 (2,73 мин).

Стадия 2: метил 2-амино-4-(трифторметил)тиофен-3-карбоксилат

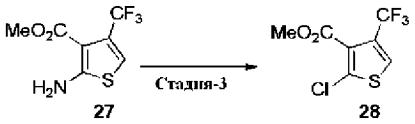


26 27

[642] Метил 2-амино-4-гидрокси-4-(трифторметил)-4,5-дигидротиофен-3-карбоксилат **26** (4 г) нагревают до 175°C до плавления и перемешивают в течение 10 минут перед охлаждением. Добавляют EtOAc, и органические слои промывают рассолом, сушат и концентрируют в вакууме с получением метил-2-амино-4-(трифторметил)тиофен-3-карбоксилата **27** (3,7 г, выход 99%) в виде коричневого твердого вещества.

[643] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6,75 (с, 1H), 3,84 (с, 3H). ЖХМС: m/z=226,05 $[M+H]^+$, 98,85 (3,37 мин).

Стадия 3: метил 2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-карбоксилат



27 28

[644] Раствор $NaNO_2$ (0,20 г в 1 мл воды, 2,68 ммоль, 1,4 экв.) добавляют к смеси метил 2-амино-4-(трифторметил)тиофен-3-карбоксилата **27** (0,5 г, 1,92 ммоль, 1,0 экв.), воды (7 мл) и конц. HCl (3 мл) при 0°C в течение 20 мин. Еще через 30 минут на бане со льдом, смесь фильтруют и раствор соли диазония добавляют по каплям к раствору CuCl (0,80 г, 8,08 ммоль, 4,2 экв.) в конц. HCl (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, экстрагируют Et_2O, сушат (Na_2SO_4) и выпаривают. Неочищенный остаток очищают колоночной хроматографией с получением метил-2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-карбоксилата **28** (201 мг, выход 37%).

[645] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,57 (с, 1H), 3,92 (с, 3H).

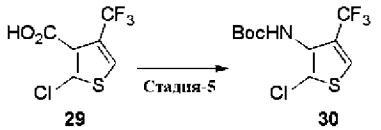
Стадия 4: 2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-карбоновая кислота



28 29

[646] KOH (413 мг, 7,37 ммоль, 3,0 экв.) добавляют к суспензии метил-2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-карбоксилата **28** (600 мг, 2,46 ммоль, 1,0 экв.) в воде (12 мл), и полученную реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и подкисляют до pH 2 добавлением конц. HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывают под вакуумом с получением 2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-карбоновой кислоты **29** (550 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: трет-бутил(2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-ил)карбамат



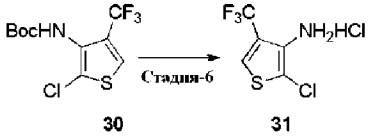
29 30

[647] К раствору 2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-карбоновой кислоты **29** (1,00 г,

4,35 ммоль, 1,0 экв.) в сухом диметилформамиде (25 мл) при 0°C добавляют дифенилфосфорилазид (1,19 г, 4,35 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. После исчезновения исходного материала добавляют трет-бутанол (4,2 мл, 43,5 ммоль, 10,0 экв.) и смесь перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрируют, и неочищенный остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-(2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-ил)карбамата **30** (0,65 г, 50%).

[648] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,51 (с, 1H), 5,83 (шс, 1H), 1,48 (с, 9H).

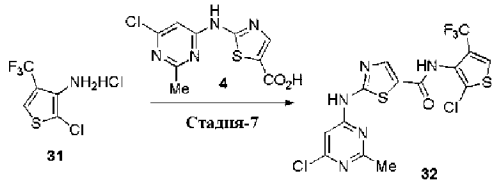
Стадия 6: гидрохлорид 2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-амина



30 **31**

[649] К раствору трет-бутил-(2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-ил)карбамата **30** (302 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном диоксане (1,0 мл) добавляют 4,0 N HCl в диоксане (2,5 мл, 10,0 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. Осажденное твердое вещество отфильтровывают и промывают гексаном с получением гидрохлорида 2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-амина **31** (181 мг, 76%) в виде не совсем белого твердого вещества.

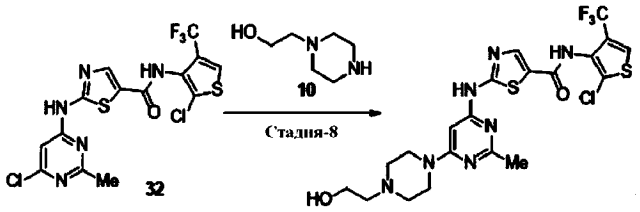
Стадия 7: 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамид



31 **32**

[650] К суспензии гидрохлорида 2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-амина **31** (114 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) и 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты **4** (170 мг, 0,63 ммоль, 1,3 экв.) в ацетонитриле (3 мл), добавляют DIPEA (217 мг, 1,68 ммоль, 3,5 экв.) и TCFH (154 мг, 0,55 ммоль, 1,15 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакцию контролируют с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток пропускают через колонку с получением неочищенного 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **32** (230 мг, чистота примерно 73%) в виде твердого вещества желтого цвета.

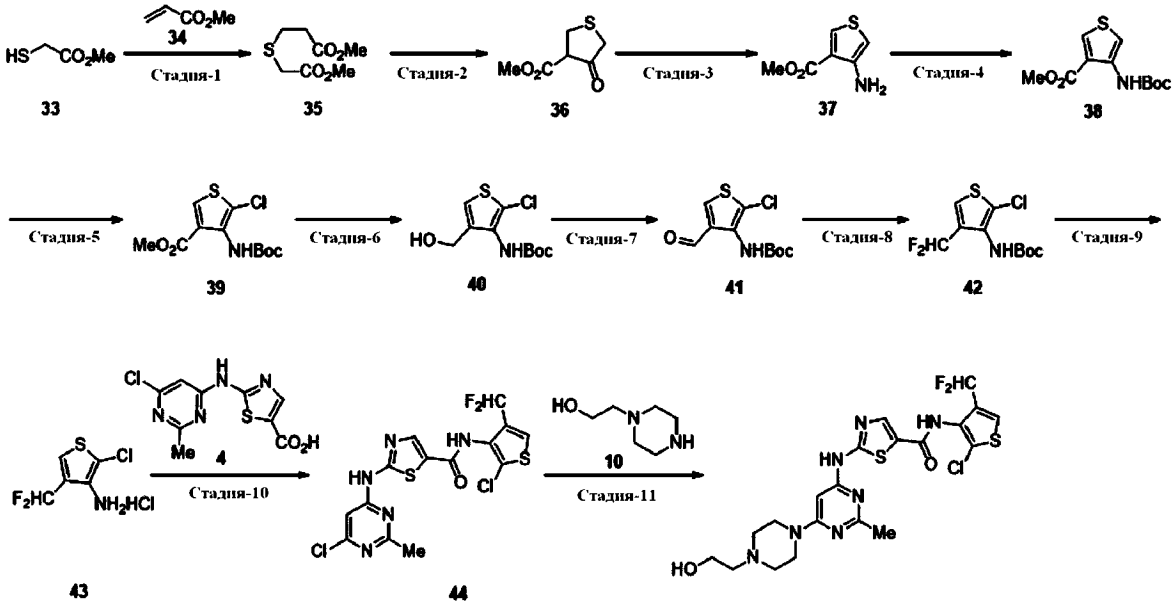
Стадия 8: N-(2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид ***(E5)***



[651] 2-(Пиперазин-1-ил)этанол **10** (329 мг, 2,53 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (26 мг, 0,20 ммоль, 0,4 экв.) добавляют к хорошо перемешиваемому раствору 2-((6-хллор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида (230 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в н-BuOH. Затем температуру реакции повышают до 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают с помощью ОФ C18 с получением N-(2-хлор-4-(трифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил))пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**E5,** фигура 1E) (52 мг, 20% выход за две стадии) в виде белого твердого вещества. Аналитические данные для этого синтезированного соединения **E5** представлены в таблице 1.1.

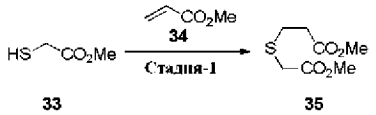
Соединение E4:

Синтез N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (***E4)***



Стадия-1: пиперидин, 50°C, 2 ч; Стадия-2: NaH, ТГФ, кипение с обратным холодильником, 5 ч; Стадия-3: $NH_2OH•HCl$, АЦН, кипение с обратным холоидильником, 1 ч; Стадия-4: 5% Na_2CO_3, $(Boc)_2O$, диоксан, 0°C-кт, 24 ч; Стадия-5: NCS, AcOH, 45°C, 40 мин; Стадия-6: DIBAL, ДХМ, 0°C-кт, 4 ч; Стадия-7: MnO_2, АЦН, КТ, 24 ч; Стадия-8: DAST, ДХМ, 0°C-кт, 1 ч; Стадия-9: HCl в диоксане, кт, 6ч; Стадия-10: TCFH, DIPEA, MeCN, 12 ч; Стадия-11: н-BuOH, DIPEA, 100°C, 4 ч

Стадия 1: метил 3-((2-метокси-2-оксоэтил)тио)пропаноат



33 35

[652] Метилакрилат **34** (99,16 мл, 1,1 моль) медленно добавляют к раствору метил-2-меркаптоацетата **33** (91 мл, 1 моль) и пиперидина (2 мл) и перемешивают реакционную смесь при температуре 50°C в течение 2 часов. После полного исчезновения исходного материала по данным ТСХ, избыток метилакрилата и пиперидина перегоняют в высоком вакууме с получением метил-3-((2-метокси-2-оксоэтил)тио)пропаноата **35** (190 г, выход 99%) в виде бесцветного вязкого жидкого масла.

[653] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$: δ 3,73 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,25 (с, 2H), 2,9 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,64 (т, J=7,2 Гц, 2H).

Стадия 2: метил-4-оксотетрагидротиофен-3-карбоксилат

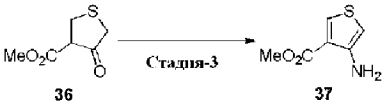


35 36

[654] К раствору 60% NaH (13,2 г, 330 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ медленно добавляют метил 3-((2-метокси-2-оксоэтил)тио)пропаноат **35** (58 г, 300 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (800 мл) течение 2 часов, и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем растворитель концентрируют при пониженном давлении и к остатку добавляют H_2O (300 мл). Значение pH раствора доводят до 1 холодным 1M раствором HCl и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией с получением метил-4-оксотетрагидротиофен-3-карбоксилата **36** (17 г, 35%) в виде бесцветного вязкого масла.

[655] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 10,94 (с, 1H), 3,75-3,82 (м, 7H).

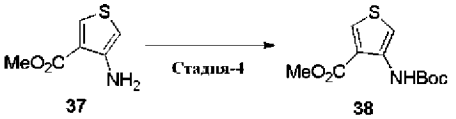
Стадия 3: метил 4-аминотиофен-3-карбоксилат



36 37

[656] Смесь метил-4-оксотетрагидротиофен-3-карбоксилата **36** (3,9 г, 24,4 ммоль, 1,0 экв.), гидрохлорида гидроксиламина (1,69 г, 24,4 ммоль, 1,0 экв.) и ацетонитрила (20 мл) перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, и отделившееся твердое вещество отфильтровывают и промывают сухим эфиром с получением метил-4-аминотиофен-3-карбоксилата **37** (2,9 г, 75%) в виде бесцветного вязкого жидкого масла.

Стадия 4: метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиофен-3-карбоксилат



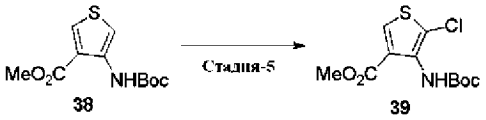
37 38

[657] К раствору метил-4-аминотиофен-3-карбоксилата **37** (6,57 г, 41,8 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (25 мл) при 0°C добавляют 5% водный раствор Na_2CO_3, затем раствор

ди-трет-бутилдикарбоната (18,26 г, 83,7 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (25 мл). Холодную баню удаляют, реакционную смесь доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 24 часов, затем разбавляют водой и EtOAc. Водный слой экстрагируют EtOAc, и объединенные органические слои промывают водой и раствором соли, сушат над Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают с помощью колоночной хроматографии с получением метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиофен-3-карбоксилата **38** (6,45 г, выход 60%).

[658] ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 9,06 (с, 1H), 8,34 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 5: метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-хлортиофен-3-карбоксилат



38 39

[659] К раствору метил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)тиофен-3-карбоксилата **38** (16 г, 62,2 ммоль, 1,0 экв.) в ледяной уксусной кислоте (80 мл), добавляют N-хлорсукцинимид (8,3 г, 62,2 ммоль, 1,0 экв.), и полученную реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 45 минут. Уксусную кислоту перегоняют при пониженном давлении, и полученный остаток обрабатывают водой. Смесь подщелачивают раствором гидроксида натрия и затем экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты объединяют, промывают водой, сушат над Na_2SO_4, концентрируют и очищают колоночной хроматографией с получением метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-хлортиофен-3-карбоксилата **39** (14,4 г, 80% выход) в виде бесцветной жидкости.

[660] ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 8,78 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 1,41 (с, 9H). ЖХМС: m/z: 192,16 $[M-100]^+$, 99,40% (3,71 мин).

Стадия 6: трет-бутил(2-хлор-4-(гидроксиметил)тиофен-3-ил)карбамат

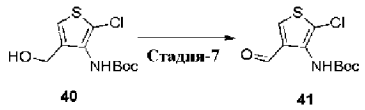


39 40

[661] 1M DIBAL в толуоле (51,4 мл, 51,4 ммоль, 3,0 экв.) медленно добавляют к раствору метил-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-хлортиофен-3-карбоксилата **39** (5 г, 17,14 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляют 2 N раствором NaOH и экстрагируют ДХМ. Объединенные органические слои концентрируют и очищают колоночной хроматографией с получением трет-бутил-(2-хлор-4-(гидроксиметил)тиофен-3-ил)карбамата **40** (4 г, выход 88%).

[662] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,12 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 1,51 (с, 9H). ЖХМС: m/z: 190,13 $[M-56-18]^+$, (3,14 мин).

Стадия-7: трет-бутил(2-хлор-4-формилтиофен-3-ил)карбамат

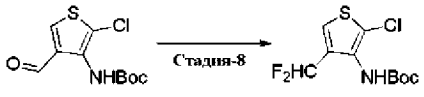


40 41

[663] MnO_2 (3,69 г, 42,4 ммоль, 8,0 экв.) добавляют к раствору трет-бутил-(2-хлор-4-(гидроксиметил)тиофен-3-ил)карбамата **40** (1,4 г, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) в АЦН. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, после полного исчезновения исходного материала по данным ТСХ, реакционную смесь затем фильтруют и фильтрат перегоняют при пониженном давлении с получением трет-бутил(2-хлор-4-формилтиофен-3-ил)карбамата **41** (1,32 г, выход 95%) в виде бесцветной жидкости.

[664] ЖХМС: m/z: 162,06 $[M+H-100]^+$, 96,53% (3,45 мин).

Стадия 8: трет-бутил(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)карбамат

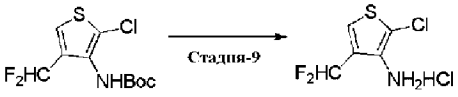


41 42

[665] Трифторид диэтиламиносеры (0,9 мл, 6,88 ммоль, 2,0 экв.) добавляют по каплям в круглодонную колбу в инертной атмосфере, содержащую трет-бутил(2-хлор-4-формилтиофен-3-ил)карбамат **41** (0,9 г, 3,44 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 3 ч при температуре окружающей среды, и затем охлаждают до 0°C перед добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до достижения нейтрального состояния. Затем смесь экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу перегоняют при низком давлении и полученный остаток очищают колоночной хроматографией, что дает трет-бутил-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)карбамат **42** (432 мг, выход 44%) в виде бесцветной жидкости.

[666] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,35 (с, 1H), 6,78 (т, J=56,4 Гц, 1H), 6,14 (шс, 1H), 1,41 (с, 9H). ЖХМС: m/z: 282,13 $[MH]^+$, 82,84% (3,87 мин).

Стадия 9: гидрохлорид 2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-амина

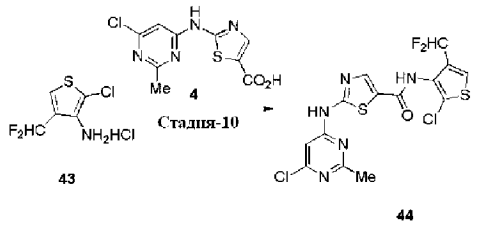


42 43

[667] К раствору трет-бутил-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)карбамата **42** (284 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном диоксане (1,0 мл) добавляют 4,0 N HCl в диоксане (2,5 мл, 10,0 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. Осажденное твердое вещество отфильтровывают и промывают гексаном с получением гидрохлорида 2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-амина в виде белого твердого вещества **43** (165 мг, 75%) в виде не совсем белого твердого вещества.

[668] ЖХМС: m/z: 164,16 $[M-19]^+$, 95,36% (2,88 мин).

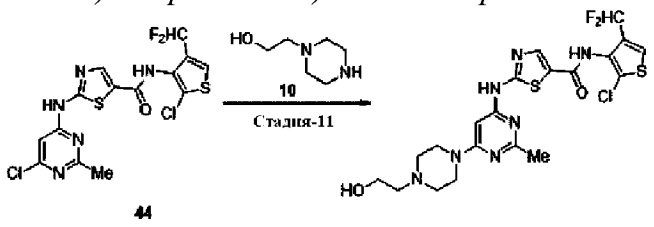
Стадия 10: 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамид



[669] К суспензии гидрохлорида 2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-амина **43** (106 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) и 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты **4** (170 мг, 0,63 ммоль, 1,3 экв.) в ацетонитриле (3 мл) добавляют DIPEA (217 мг, 1,68 ммоль, 3,5 экв.) и TCFH (154 мг, 0,55 ммоль, 1,15 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакцию контролируют с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток пропускают через колонку с получением неочищенного 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **44** (225 мг, чистота примерно 74%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[670] ЖХМС: m/z: 436,05 $[M+H]^+$, (3,46 мин).

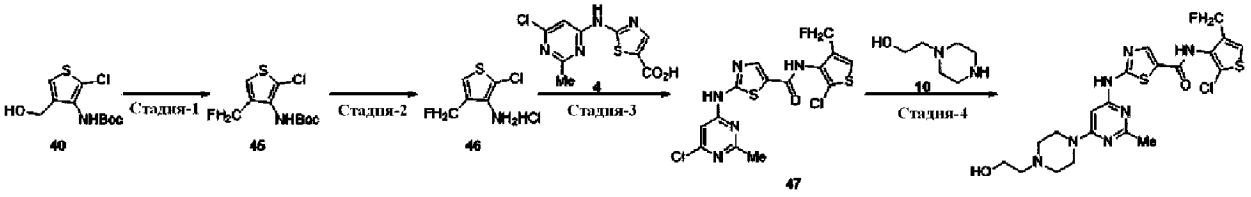
Стадия 11: N-(2-*хлор*-4-*(дифторметил)тиофен*-3-*ил)*-2-((6-(4-(2-*гидроксиэтил)пиперазин*-1-*ил)*-2-*метилпиримидин*-4-*ил)амино)тиазол*-5-*карбоксамид* ***(E4)***



[671] 2-(Пиперазин-1-ил)этанол **10** (329 мг, 2,53 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (26 мг, 0,20 ммоль, 0,4 экв.) добавляют к хорошо перемешиваемому раствору 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **44** (225 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в н-BuOH. Затем температуру реакции повышают до 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают с помощью ОФ C18 с получением N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил))пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**E4,** фигура 1E) (51 мг, выход 20% за две стадии) в виде белого твердого вещества. Аналитические данные для этого синтезированного соединения **E4** представлены в таблице 1.1.

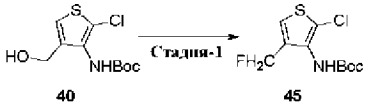
Соединение E3:

Синтез N-(2-*хлор*-4-*(фторметил)тиофен*-3-*ил)*-2-((6-(4-(2-*гидроксиэтил)пиперазин*-1-*ил)*-2-*метилпиримидин*-4-*ил)амино)тиазол*-5-*карбоксамида* ***(E3)***



Стадия-1: DAST, ДХМ, 0°С-кт, 1 ч; Стадия-2: HCl в диоксане, кт, 6ч; Стадия-3: TCFH, DIPEA, MeCN, 12 ч; Стадия-4: н-BuOH, DIPEA, 100°С 4 ч

Стадия 1: трет-бутил(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)карбамат



[672] Трифторид диэтиламиносеры (DAST) (0,9 мл, 6,82 ммоль, 2,0 экв.) добавляют по каплям к раствору трет-бутил-(2-хлор-4-(гидроксиметил)тиофен-3-ил)карбамата **40** (0,9 г, 3,41 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) при 0°С. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при температуре окружающей среды, и затем охлаждают до 0°С перед добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до достижения нейтрального состояния. Затем смесь экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу перегоняют при низком давлении, и полученный остаток очищают колоночной хроматографией, что дает трет-бутил-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)карбамат **45** (408 мг, выход 45%) в виде бесцветной жидкости.

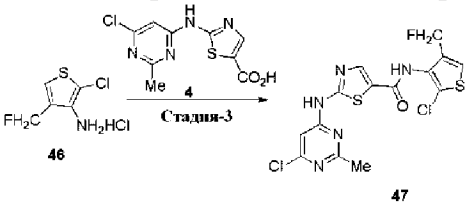
[673] ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,09 (шс, 1H), 5,27 (д, J=47,7 Гц, 2H), 1,49 (с, 9H). ЖХМС: m/z: 264,19 $[M+H]^+$, 98,14% (3,75 мин).

Стадия 2: гидрохлорид 2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-амина



[674] К раствору трет-бутил(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)карбамата **45** (266 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводном диоксане (1,0 мл) добавляют 4,0 N HCl в диоксане (2,5 мл, 10,0 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. Осажденное твердое вещество отфильтровывают и промывают гексаном с получением гидрохлорида 2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-амина **46** (157 мг, 78%) в виде не совсем белого твердого вещества.

Стадия 3: 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамид

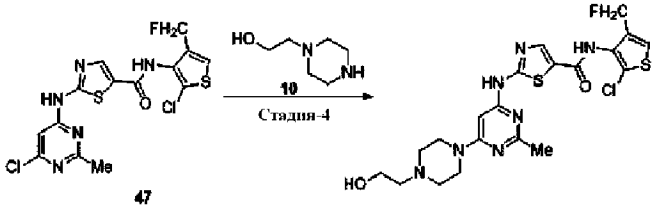


[675] К суспензии гидрохлорида 2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-амина **46** (100 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) и 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой

кислоты **4** (173 мг, 0,64 ммоль, 1,3 экв.) в ацетонитриле (3 мл) добавляют DIPEA (224 мг, 1,73 ммоль, 3,5 экв.) и TCFH (160 мг, 0,57 ммоль, 1,15 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакцию контролируют с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток пропускают через колонку с получением неочищенного 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **47** (220 мг, чистота примерно 72%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[676] ЖХМС: m/z: 418,07 $[M+H]^+$, (3,33 мин).

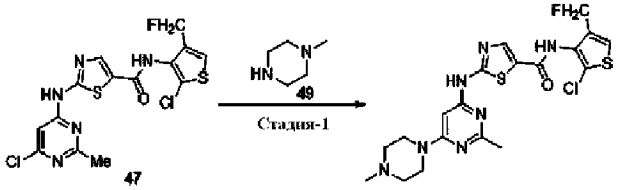
Стадия 4: N-(2-*хлор*-4-*(фторметил)тиофен*-3-*ил)*-2-((6-(4-(2-*гидроксиэтил)пиперазин*-1-*ил)*-2-*метилпиримидин*-4-*ил)амино)тиазол*-5-*карбоксамид (***E3**)



[677] 2-(Пиперазин-1-ил)этанол **10** (343 мг, 2,63 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (27 мг, 0,21 ммоль, 0,4 экв.) добавляют к хорошо перемешиваемому раствору 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **47** (220 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в н-BuOH. Затем температуру реакции повышают до 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают с помощью ОФ C18 с получением N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил))пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**E3,** фигура 1E) (55 мг, выход 22% за две стадии) в виде белого твердого вещества. Аналитические данные для этого синтезированного соединения **E3** представлены в таблице 1.1.

Соединение E9:

Синтез N-(2-*хлор*-4-*(фторметил)тиофен*-3-*ил)*-2-((2-*метил*-6-(4-*метилпиперазин*-1-*ил)пиримидин*-4-*ил)амино)тиазол*-5-*карбоксамида* (***E9)***

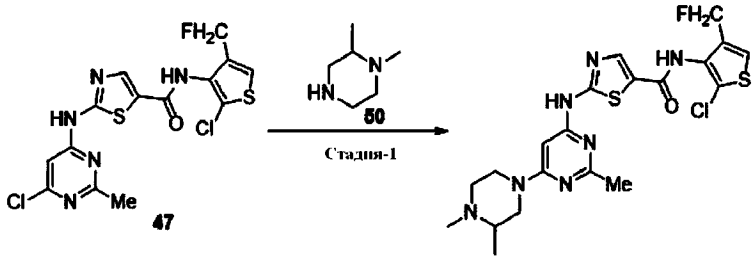


[678] 1-Метилпиперазин **49** (263 мг, 2,63 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (27 мг, 0,21 ммоль, 0,4 экв.) добавляют к хорошо перемешиваемому раствору 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **47** (220 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в н-BuOH. Затем температуру реакции повышают до 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают с помощью ОФ C18 с получением N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-

ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**E9,** фигура 1E) (55 мг) в виде белого твердого вещества. Аналитические данные для этого синтезированного соединения **E9** показаны в таблице 1.1.

Соединение E10 (рацемическое):

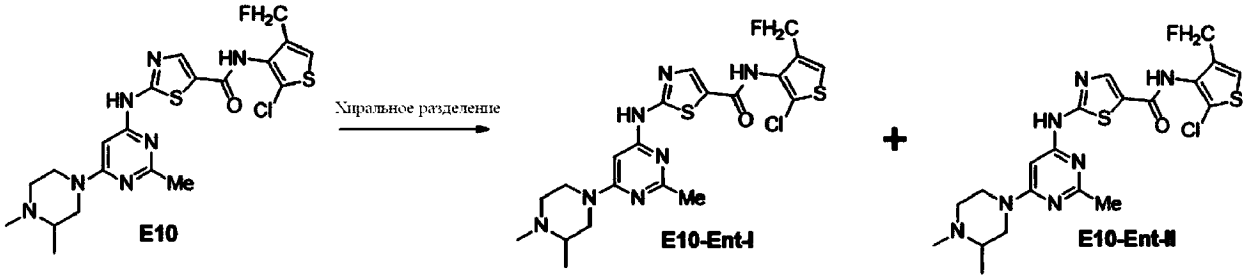
Синтез N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (***E10)***



[679] 1,2-Диметилпиперазин **50** (300 мг, 2,63 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (27 мг, 0,21 ммоль, 0,4 экв.) добавляют к хорошо перемешиваемому раствору 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **47** (220 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в н-BuOH. Затем температуру реакции повышают до 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают с помощью ОФ C18 с получением N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**E10,** фигура 1E) (50 мг) в виде белого твердого вещества. Аналитические данные для этого синтезированного соединения **E10** показаны в таблице 1.1.

Энантиомеры соединения E10:

Хиральное разделение N-(2-*хлор*-4-*(фторметил)тиофен*-3-*ил)*-2-((6-(3,4-*диметилпиперазин*-1-*ил)*-2-*метилпиримидин*-4-*ил)амино)тиазол*-5-*карбоксамида* ***(E10)***



[680] *Способ аналитической хиральной ВЭЖХ рацемического* ***E10***:

Колонка: CHIRAL PAK IG, 250×4,6 мм, 20 мкм

Подвижная фаза: н-гексан:ДХМ:MtOH:IPAm (35:60:5:0,10)

Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Температура колонки: 40°C

Время удержания: 5,067 мин и 6,445 мин.

[681] *Аналитические подробности рацемата* **E10**:

ЖХМС: m/z: 496,24 $[M+H]^+$, 97,75% (13,73 мин).

Колонка: LUNA 5µ C18 (4,6×100 мм),

Подвижная фаза: A-0,1% раствор NH3 в воде; B-ACN, (T/%B: 0,01/10,2/10, 20/90, 30/90),

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,62 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,25 (д, J=47,6 Гц, 2H), 4,34 (шс, 2H), 3,08 (шс, 2H), 2,80 (шс, 2H), 2,45 (с, 6H), 1,34 (шс, 3H).

[682] *Способ хиральной препаративной ВЭЖХ рацемического* ***E10***:

Колонка: CHIRAL PAK IG, 250×50 мм, 20 мкм

Подвижная фаза: н-гексан:ДХМ:MtOH:IPAm (35:60:5:0,10)

Скорость потока: 50 мл/мин

[683] *Хиральная ВЭЖХ* **E10**-*энантиомера*-I (1-*й элюированный энантиомер):*

Колонка: CHIRAL PAK IG, 250×4,6 мм, 20 мкм

Подвижная фаза: н-гексан:ДХМ:MtOH:IPAm (35:60:5:0,10)

Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Температура колонки: 40°C

Время удержания: 5,067 мин.

Хиральная чистота: 98,77%

[684] *Аналитические подробности* **E10**-*энантиомера*-I (1-*й элюированный энантиомер):*

ЖХМС: m/z: 496,28 $[M+H]^+$, 99,53% (8,08 мин).

Колонка: LUNA 5µ C18 (4,6×100 мм),

Подвижная фаза: A-0,1% FA в воде; B-ACN,

(T/%B: 0,01/10,2/10, 20/90, 30/90),

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,46 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,67 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,25 (д, J=47,6 Гц, 2H), 4,01 (м, 2H), 3,01 (шс, 1H), 2,82 (шс, 1H), 2,67-2,64 (м, 1H), 2,41 (с, 3H)), 2,22 (шс, 3H), 2,1-2,07 (м, 2H), 1,05 (д, J=4Гц, 3H).

[685] *Хиральная ВЭЖХ* **E10**-*энантиомера*-II (2-*й элюированный энантиомер):*

Колонка: CHIRAL PAK IG, 250×4,6 мм, 20 мкм

Подвижная фаза: н-гексан:ДХМ:MtOH:IPAm (35:60:5:0,10)

Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Температура колонки: 40°C

Время удерживания: 6,445 мин

Хиральная чистота: 99,70%

[686] *Аналитические подробности* **E10**-*энантиомера*-II (2-*й элюированный энантиомер):*

ЖХМС: m/z: 496,24 $[M+H]^+$, 99,62% (8,10 мин).

Колонка: LUNA 5µ C18 (4,6×100 мм),

Подвижная фаза: A-0,1% FA в воде; B-ACN, (T/%B: 0,01/10,2/10, 20/90, 30/90),

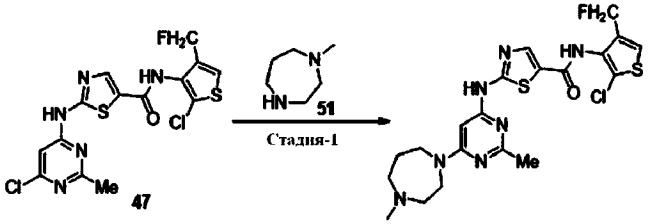
Скорость потока: 0,8 мл/мин.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,46 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,25 (д, J=48 Гц, 2H), 4,02 (шс, 2H), 3,02 (шс, 1H), 2,82 (шс, 1H), 2,66-2,64 (м, 1H), 2,41 (с, 3H)), 2,22 (шс, 3H), 2,1-2,07 (м, 2H), 1,06 (с, 3H).

[687] Аналитические данные для этих выделенных энантиомеров соединения **E10** представлены в таблице 1.1.

Соединение E11:

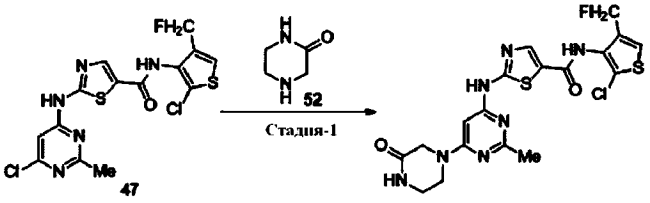
Синтез N-(2-*хлор*-4-*(фторметил)тиофен*-3-*ил)*-2-((2-*метил*-6-(4-*метил*-1,4-*диазепан*-1-*ил)пиримидин*-4-*ил)амино)тиазол*-5-*карбоксамида* (**E11**)



[688] 1-Метил-1,4-диазепан **51** (300 мг, 2,63 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (27 мг, 0,21 ммоль, 0,4 экв.) добавляют к хорошо перемешиваемому раствору 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **47** (220 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в н-BuOH. Затем температуру реакции повышают до 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают с помощью ОФ C18 с получением N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**E11,** фигура 1E) (54 мг) в виде белого твердого вещества. Аналитические данные для этого синтезированного соединения **E11** показаны в таблице 1.1.

Соединение E12:

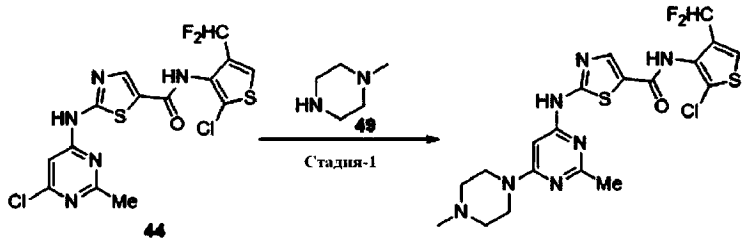
Синтез N-(2-*хлор*-4-*(фторметил)тиофен*-3-*ил)*-2-((2-*метил*-6-(3-*оксопиперазин*-1-*ил)пиримидин*-4-*ил)амино)тиазол*-5-*карбоксамида* (***E12)***



[689] Пиперазин-2-он 52 (263 мг, 2,63 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (27 мг, 0,21 ммоль, 0,4 экв.) добавляют к хорошо перемешиваемому раствору 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **10** (220 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в н-BuOH. Затем температуру реакции повышают до 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают с помощью ОФ C18 с получением N-(2-хлор-4-(фторметил)тиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**E12,** фигура 1E) (50 мг) в виде белого твердого вещества. Аналитические данные для этого синтезированного соединения **E12** представлены в таблице 1.1.

Соединение E13:

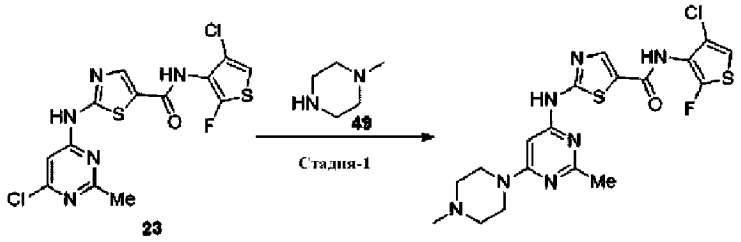
Синтез N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (***E13)***



[690] 1-Метилпиперазин **49** (253 мг, 2,53 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (26 мг, 0,20 ммоль, 0,4 экв.) добавляют к хорошо перемешиваемому раствору 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **44** (225 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в н-BuOH. Затем температуру реакции повышают до 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают с помощью ОФ C18 с получением 50 мг N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**E13,** фигура 1E) в виде белого твердого вещества. Аналитические данные для этого синтезированного соединения **E13** представлены в таблице 1.1.

Соединение E15:

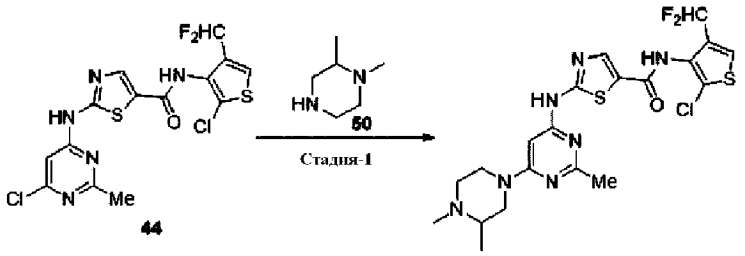
Синтез N-(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (***E15)***



[691] 1-Метилпиперазин **49** (284 мг, 2,84 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (30 мг, 0,23 ммоль, 0,4 экв.) добавляют к хорошо перемешиваемому раствору N-(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)-2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида **23** (230 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.) в н-BuOH. Затем температуру реакции повышают до 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают с помощью ОФ C18 с получением 60 мг N-(4-хлор-2-фтортиофен-3-ил)-2-((2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**E15,** фигура 1E) в виде белого твердого вещества. Аналитические данные для этого синтезированного соединения **E15** представлены в таблице 1.1.

Соединение E16:

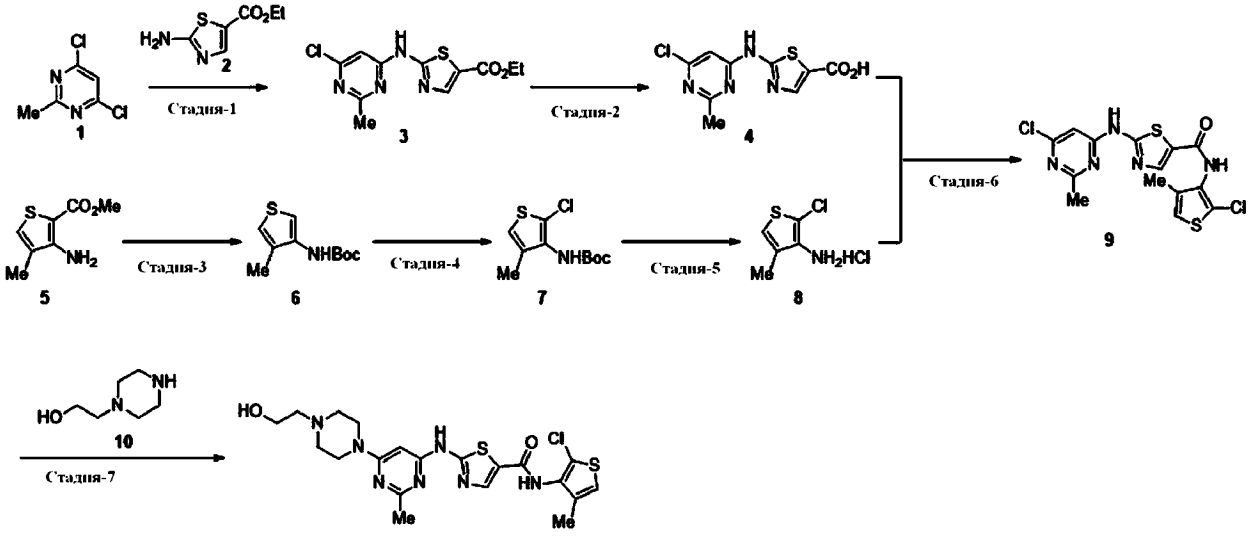
Синтез N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (***E16)***



[692] 1,2-Диметилпиперазин **50** (291 мг, 2,55 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (26 мг, 0,20 ммоль, 0,4 экв.) добавляют к хорошо перемешиваемому раствору 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **44** (225 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в н-BuOH. Затем температуру реакции повышают до 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают с помощью ОФ C18 с получением 40 мг N-(2-хлор-4-(дифторметил)тиофен-3-ил)-2-((6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**E16,** фигура 1E) в виде белого твердого вещества. Аналитические данные для этого синтезированного соединения **E16** показаны в таблице 1.1.

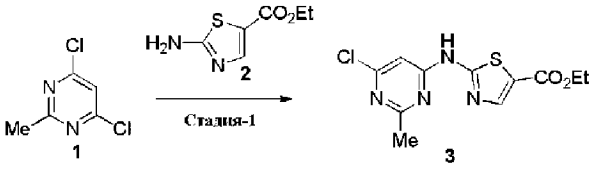
Соединение C7:

N-(2-*хлор*-4-*метилтиофен*-3-*ил*)-2-((6-(4-(2-*гидроксиэтил*)*пиперазин*-1-*ил*)-2-*метилпиримидин*-4-*ил*)*амино*)*тиазол*-5-*карбоксамид* ***(C7)***



Стадия-1: Cs_2CO_3, ДМФ, КТ, 16 ч; Стадия-2: NaOH, MeOH-H_2O, кт, 16 ч; Стадия-3: i) KOH, 80°C, 30 мин; ii) 6 M HCl, 60°C, 15 мин; iii) $(Boc)_2O$, KOH, -10°C-кт, 16 ч; Стадия-4: NCS, EtOAc, HCl-EtOH, 5 ч; Стадия 5: HCl в диоксане, кт, 6 ч; Стадия-6: TCFH, DIPEA, MeCN, 12 ч, кт; Стадия-7: соединене-10 (5 экв.), DIPEA, диоксан, кипение с обратным холодильником, 12 ч

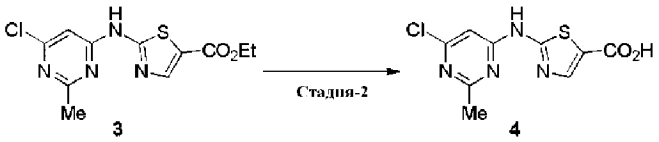
Стадия 1: этил 2-((6-*хлор*-2-*метилпиримидин*-4-*ил*)*амино*)*тиазол*-5-*карбоксилат* (**3**)



[693] К раствору 4,6-дихлор-2-метилпиримидина **1** (10 г, 61,4 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-аминотиазол-5-карбоксилата **2** (10,6 г, 61,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (210 мл) при 0°C в инертной атмосфере порциями добавляют 60% гидрид натрия (4,9 г, 122,8 ммоль, 2,0 экв.), и реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 дней. Избыток NaH гасят добавлением насыщенного раствора хлорида аммония, реакционную смесь разбавляют водой (3000 мл) и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный осадок отфильтровывают и сушат на воздухе, получая этил 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилат **3** (18 г, выход 98%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

[694] ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,34-1,51 (т, 3H), 2,75 (с, 3H), 4,41 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 8,14 (с, 1H). ЖХМС: m/z=299,17 $[M+H]^+$, (3,45 мин).

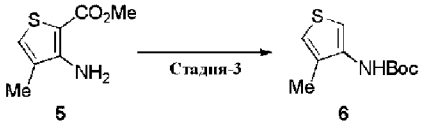
Стадия 2: 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновая кислота (**4**)



[695] К суспензии этил 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилата **3** (36,0 г, 120,5 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (350 мл) и воде (150 мл) добавляют гидроксид натрия (38,6 г, 964 ммоль, 8,0 экв.) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показал полное превращение исходного материала в продукт. Реакционную смесь концентрируют для удаления большей части растворителя, и затем водный слой подкисляют с помощью 6М водного раствора HCl. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в глубоком вакууме в течение 3 дней с получением 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты **4** (27,0 г, 83% выход) в виде бежевого порошка.

[696] ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,57 (с, 3H), 6,93 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 12,46 (шс, 1H). ЖХМС: m/z=271,05 $[M+H]^+$, 99,19% (2,51 мин).

Стадия 3: трет-бутил(4-метилтиофен-3-ил)карбамат (**6**)

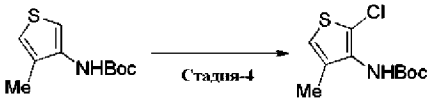


[697] К раствору метил-3-амино-4-метилтиофен-2-карбоксилата **5** (1,71 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) в H_2O (5,1 мл) добавляют раствор KOH (45%, 1,75 мл, 14,0 ммоль, 1,4 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 30 мин и затем охлаждают до комнатной температуры. Этот раствор медленно добавляют к 6М раствору HCl (5,50 мл, 33,0 ммоль, 3,3 экв.) при 50°C, и полученную реакционную

смесь перемешивают при 60°C в течение 15 минут (выделение газа, получен прозрачный раствор). Реакционную смесь разбавляют гексаном (3,5 мл) и охлаждают до -10°C, раствором KOH (45%, 3,4 мл, 27,0 ммоль, 2,7 экв.) и добавляют ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,40 мл, 10,5 ммоль, 1,05 экв.) и перемешивают в течение ночи при этой температуре. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением *трет*-бутил(4-метилтиофен-3-ил)карбамата **6** (2,32 г, количественный выход) в виде оранжевого твердого вещества и используют без дополнительной очистки.

[698] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,40 (с, 1H), 6,86 (дкв, J=3,3 Гц, J=1,1 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 2,14 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 9H). ЖХМС: m/z=158,16 $[M+H-56]^+$, 97,82% (3,85 мин).

*Стадия 4: трет-бутил(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)карбамат (**7**)*

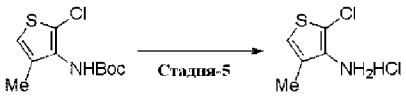


6 **7**

[699] К раствору бутилового эфира (4-метилтиофен-3-ил)карбаминовой кислоты **6** (1,07 г, 5,00 ммоль, 1,0 экв.) в безводном EtOAc (8 мл) добавляют NCS (0,70 г, 5,25 ммоль, 1,05 экв.) и раствор хлористоводородной кислоты в EtOH (1,25 N, 200 мкл, 0,25 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч и гасят добавлением 1,0 N раствора гидроксида натрия (5,50 мл, 5,50 ммоль, 1,1 экв.) и гидросульфита натрия (40%, 0,065 мл, 0,25 ммоль, 0,05 экв.). Нижний водный слой отбрасывают. Органическую фазу промывают водой (10 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)карбамата **7** (734 мг, 2,96 ммоль, 59%) в виде оранжевого твердого вещества.

[700] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 6,71 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,49 (с, 9H). ЖХМС: m/z=233,11 $[M+H-56]^+$, 98,14% (3,88 мин).

Стадия 5: гидрохлорид 2-хлор-4-метилтиофен-3-амина (**8**)



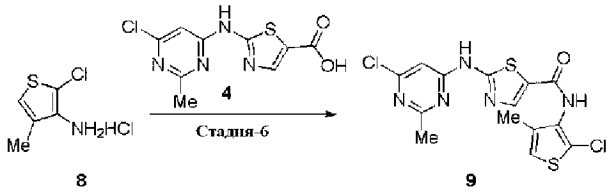
7 **8**

[701] К раствору *трет*-бутил(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)карбамата **7** (567 мг, 2,29 ммоль, 1,0 экв.) в безводном диоксане (2,0 мл) добавляют 4,0 N HCl в диоксане (5,70 мл, 22,9 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. Осажденное твердое вещество отфильтровывают и промывают гексаном с получением гидрохлорида 2-хлор-4-метилтиофен-3-амина **8** (360 мг, 86%) в виде не совсем белого твердого вещества.

[702] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 7,06 (с, 1H), 5,54 (с, 3H), 2,14 (д, J=1,2 Гц,

3H). ЖХМС: m/z=148,18 $[M+H]^+$, (3,18 мин).

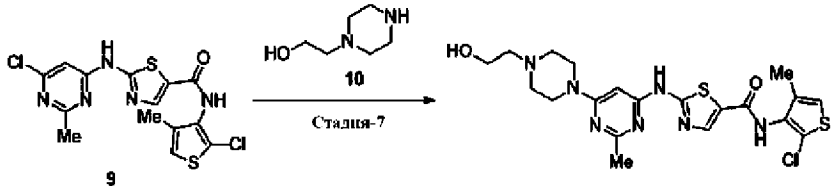
Стадия 6: 2-((6-*хлор*-2-*метилпиримидин*-4-*ил*)*амино*)-N-(2-*хлор*-4-*метилтиофен*-3-*ил*)*тиазол*-5-*карбоксамид* (**9**)



[703] К суспензии 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты **4** (367 мг, 1,36 ммоль, 1,0 экв.) и гидрохлорида 2-хлор-4-метилтиофена-3-амина **8** (275 мг, 1,5 ммоль, 1,1 экв.) в ацетонитриле (0,2 М) добавляют DIPEA (703 мг, 5,44 ммоль, 4,0 экв.) и TCFH (457 мг, 1,63 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Ацетонитрил удаляют в вакууме, и затем реакционную смесь выливают в воду. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и получают 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамид **9** в виде желтого порошка, который сразу используют на следующей стадии без дополнительной очистки (462 мг, чистота примерно 70%).

[704] ЖХМС: m/z=400,05 $[M+H]^+$, (3,41 мин).

Стадия 7: N-(2-*хлор*-4-*метилтиофен*-3-*ил*)-2-((6-(4-(2-*гидроксиэтил*)*пиперазин*-1-*ил*)-2-*метилпиримидин*-4-*ил*) *амино*)*тиазол*-5-*карбоксамид* (**C7**)



[705] К суспензии 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида **9** (230 мг, 0,575 ммоль, 1,0 экв.) в *н*-бутаноле (2 мл) добавляют 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ол **10** (374 мг, 2,87 ммоль, 5,0 экв.) и DIPEA (30 мг, 0,23 ммоль, 0,4 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь кипятят в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливают в воду и перемешивают в течение 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, пропускают через колонку и растирают в Et_2O с получением N-(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил))пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (**C7,** фигура 1C) в виде не совсем белого твердого вещества (92 мг, выход 33% за 2 стадии).

[706] Эти соединения, синтезированные от **E1** до **E16,** и соединение **C7** охарактеризованы, как указано ниже в Таблице 1.1.

Таблица 1.1: Синтез соединений формулы (Ia) и соединения C7.

Номер соединения	Мол. масса ЖХМС:	^{1}H ЯМР

	m/z [M+H$^+$	
E2	498,20 95,91% (7,49 мин)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,51 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,22 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,46 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,53-3,50 (м, 6H), 2,43-2,40 (м, 9H).
E3	512.11 [96,70% (9,95 мин)	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 11,49 (шс, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,67 (д, J=3 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,25 (д, J=47,7 Гц, 2H), 4,40 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,53-3,50 (м, 6H), 2,44-2,40 (м, 9H).
E4	530.09 96,90% (8,26 мин)	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 11,49 (шс, 1H), 10,0 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 6,84 (т, J=55,2 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,42 (шс, 1H), 3,51-3,53 (м, 6H), 2,40-2,44 (м, 9H).
E5	548,28 98,14% (2,96 мин)	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 11,49 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,43 (шс, 1H), 3,53-3,50 (м, 6H), 2,43-2,40 (м, 9H).
E9	482,18 99,57% (4,25 мин)	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 11,49 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,67 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,25 (д, J=47,7 Гц, 2H), 3,51 (шс, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,37 (шс, 4H), 2,21 (с, 3H).
E10	496,16 97,22% (15,70 мин)	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 11,52 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,09 (с, 1H), 5,22 (д, J=47,7 Гц, 2H), 4,10 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,80-2,73 (м, 1H), 2,50 (м, 2H), 2,40 (с, 6H), 1,13 (с, 3H).
E10 (Ent-I)	496,28 99,53% (8,08 мин)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,46 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,67 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,25 (д, J=47,6 Гц, 2H), 4,01 (м, 2H), 3,01 (шс, 1H), 2,82 (шс, 1H), 2,67-2,64 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,22 (шс, 3H), 2,1-2,07 (м, 2H), 1,05 (д, J=4 Гц, 3H).
E10 (Ent-II)	496,24 99,62% (8.10 мин)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,46 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,25 (д, J=48 Гц, 2H), 4,02 (шс, 2H), 3,02 (шс, 1H), 2,82 (шс, 1H), 2,66-2,64 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,22 (шс, 3H), 2,1-2,07 (м, 2H), 1,06 (с, 3H).
E11	496,20 96,73% (3,31	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 11,40 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,67 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,25

	мин)	(д, J=47,7 Гц, 2H), 3,72-3,44 (м, 4H), 2,26-2,55 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,90 (шс, 2H).
E12	482,14 96,26% (2,60 мин)	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 11,55 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,21 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,67 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,25 (д, J=47,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,51 (м, 2H), 2,43 (м, 5H).
E13	500,20 98,82% (14,03 мин)	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 11,54 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 6,85 (т, J=55,2 Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 3,51 (шс, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,33 (шс, 4H).
E15	468,27 99,19 (13,26 мин)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,49 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,21 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 3,52 (шс, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,38 (шс, 4H), 2,22 (с, 3H).
E16	514,23 98,12% (16,34 мин)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 11,46 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 6,85 (т, J=55,6 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,01 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,00 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,8 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,6 (д, J=11,2 Гц, 1H), J=10 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,13-2,00 (м, 2H), 1,04 (д, J=6,4 Гц, 3H).
C7	494,21 99,16% (12,62 мин)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 11,46 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,55-3,51 (м, 6H), 2,44-2,40 (м, 9H), 2,05 (с, 3H).

Пример 1.2 [сравнительный]: Синтез ингибиторов киназ, включая ингибиторы киназ формул (Ib) и (Ic), и других соединений.

Синтез других соединений, описанных в настоящем документе:

Общие способы и материалы:

[707] Очистку ЖХСД проводят с использованием системы Biotage Isolera Four с использованием картриджей KP-Sil с органическими растворителями технической чистоты, *т.е.* дихлорметаном и метанолом, 3-4 N NH_3 в MeOH. Для очистки конечных соединений используют градиент от ДХМ до 3 N NH_3 (в MeOH) от 0% до 25% в течение 10 CV.

[708] ^{1}H ЯМР записывают на спектрометрах Bruker DPX 400 МГц и выражают в м.д. с использованием резонанса растворителя в качестве внутреннего стандарта [$CDCl_3$ при 7,26 м.д., ДМСО-d_6 при 2,50 м.д.]. Пики представлены как (с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, м=мультиплет или неразрешенный, шс=широкий сигнал, константа(ы) связи в Гц, интегрирование).

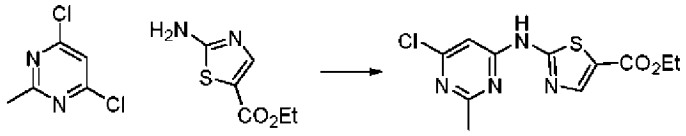
[709] ВЭЖХ с обращенной фазой проводят на системе ВЭЖХ Shimadzu, используя следующую систему [растворитель A: ацетонитрил, растворитель B: 0,1% муравьиная

кислота в воде]. Муравьиную кислоту используют для ВЭЖХ. Все разделения проводят при температуре окружающей среды. Для аналитического анализа ОФ-ВЭЖХ [Interchim: Uptisphere Strategy 100Å, 5 мкм, 100x4,6 мм] скорость потока составляет 1,0 мл•мин$^{-1}$; объем инъекции: 20 мкл, длина волны обнаружения: 220 нм и 254 нм. Используют следующий градиент: 2,0 мин 100% B, более 8 мин до 10% B, 5 мин 10% B.

[710] Спектры ЖХМС записывают на системе Dionex Ultimate 3000 с использованием следующей системы [растворитель A: ацетонитрил, растворитель B: 0,1% муравьиная кислота в воде]. Муравьиную кислоту используют для ВЭЖХ. Все разделения проводят при температуре окружающей среды. Для аналитического анализа ОФ-ВЭЖХ [Interchim: Uptisphere Strategy C18, 2,6 мкм, 50x4,6 мм] скорость потока составляет 1,0 мл•мин$^{-1}$; длины волн обнаружения: 220 нм и 254 нм. Используют следующий градиент: 90% B в течение 5 мин до 5% B. МС регистрируют со следующими настройками: Dionex Surveyor MSQ plus, ИЭР+, температура зонда (°C) 350, конус 30 (v), игла (KV) 3.0.

Процедуры:

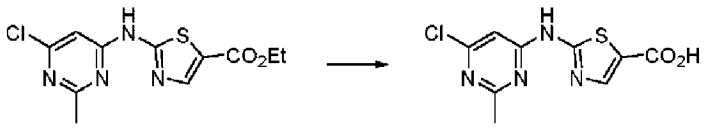
I. Этил-2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилат:



[711] К раствору 4,6-дихлор-2-метилпиримидина (10 г, 61,4 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-аминотиазол-5-карбоксилата (10,6 г, 61,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (210 мл) при 0°C в инертной атмосфере порциями добавляют гидрид натрия (5,40 г, 135 ммоль, 2,0 экв.), реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 дней. Избыток NaH гасят добавлением насыщенного раствора хлорида аммония, реакционную смесь выливают на воду (3000 мл) и перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный осадок отфильтровывают и сушат на воздухе, получая этил 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилат (18 г, 60,0 ммоль, выход 98%) в виде твердого бежевого вещества.

[712] ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,34-1,51 (т, 3H), 2,75 (с, 3H), 4,41 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 8,14 (с, 1H). ЖХМС: m/z=297,1 $[MH]^+$.

II. 2-((6-*Хлор*-2-*метилпиримидин*-4-*ил)амино)тиазол*-5-*карбоновая кислота*:

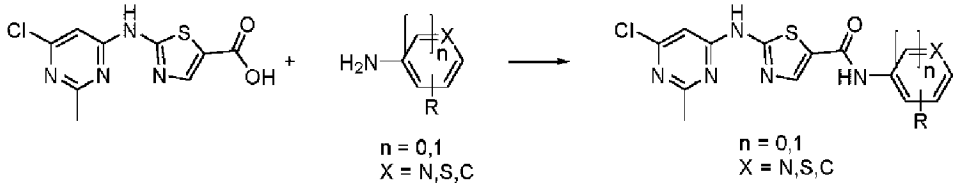


[713] К суспензии этил 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксилата (36,0 г, 121 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (350 мл) и воде (150 мл) добавляют гидроксид натрия (38,6 г, 964 ммоль, 8,0 экв.) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Анализ ЖХМС показал полное превращение исходного материала в продукт. Реакционную смесь концентрируют для удаления большей части растворителя, и затем водный слой подкисляют с помощью 6 М водной HCl. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат в

высоком вакууме в течение 3 дней с получением 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты (27,0 г, 99,7 ммоль, выход 83%) в виде бежевого порошка.

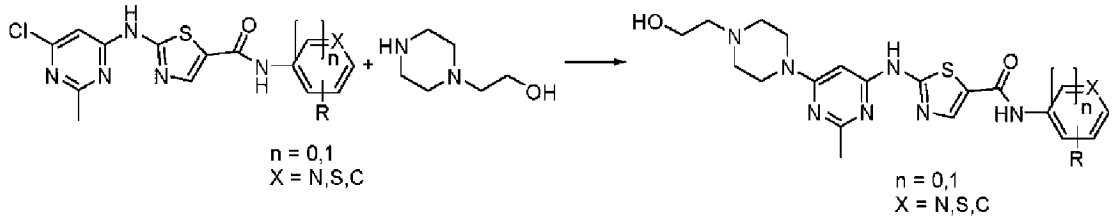
[714] ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,57 (с, 3H), 6,93 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 12,46 (шс, 1H). ЖХМС: m/z=269,0 $[MH]^-$.

Общая процедура A1 - GP A1 - *образование амида*:



[715] К суспензии 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты (1,0 экв.) и анилина (1,1 экв.) в ацетонитриле (0,2 М) добавляют N,N-диизопропилэтиламин (3,5 экв.) и гексафторфосфат тетраметилхлорформамидиния (1,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Ацетонитрил удаляют в вакууме, затем реакционную смесь выливают в воду (100 мл/ммоль). Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой [5x], сушат на воздухе и сушат в высоком вакууме с получением соответствующего амида в виде желтого порошка, который сразу используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Все вещества подтверждают анализом ^{1}H ЯМР.

Общая процедура B - GP B:

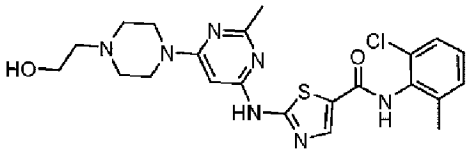


[716] К суспензии производного хлорпиримидина (1,0 экв.) в *н*-бутаноле (2 мл) добавляют 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ол (5,0 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (0,4 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Пробирку герметично закрывают и облучают в микроволновых условиях (Biotage Initiator$^+$) при 120°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в воду (200 мл/ммоль) и перемешивают не менее 30 мин. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой [5x], сушат на воздухе и получают соответствующую мишень. Если осадка не образуется или образуется <10%, водный слой экстрагируют смесью ДХМ/ИПС (2:1, 3*). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт или неочищенный продукт с чистотой <95% очищают флэш-хроматографией (картридж Biotage, ДХМ 100% 1 CV до 80% ДХМ/3 N NH_3 в MeOH более 10 CV, 80% ДХМ/3 N NH_3). Для некоторых веществ с чистотой <95% проводят растирание в Et_2O, и все вещества сушат в высоком вакууме (при необходимости до 65°C) до получения чистоты >95%, если не указано иное.

Все вещества подтверждают анализом ^{1}H ЯМР и ЖХМС.

Соединение A8:

N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид



[717] Стадию 1 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты (750 мг, 2,77 ммоль), 2-хлор-6-метиланилина (959 мг, 6,77 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (959 мг, 3,42 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (1,25 г, 9,70 ммоль) и ацетонитрила (6,0 мл, 0,42 моль). 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-6-метилфенил)тиазол-5-карбоксамид (480 мг, 1,22 ммоль) получают после осаждения из H_2O в виде желтого твердого вещества и используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

[718] Стадию 2 проводят в соответствии с GP B с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-6-метилфенил)тиазол-5-карбоксамида (250 мг, 0,634 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (413 мг, 3,17 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (33 мг, 0,25 ммоль) и 1-бутанола (2,0 мл, 0,3 моль). **A8** (фигура 1A)

Соединение B3:

N-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

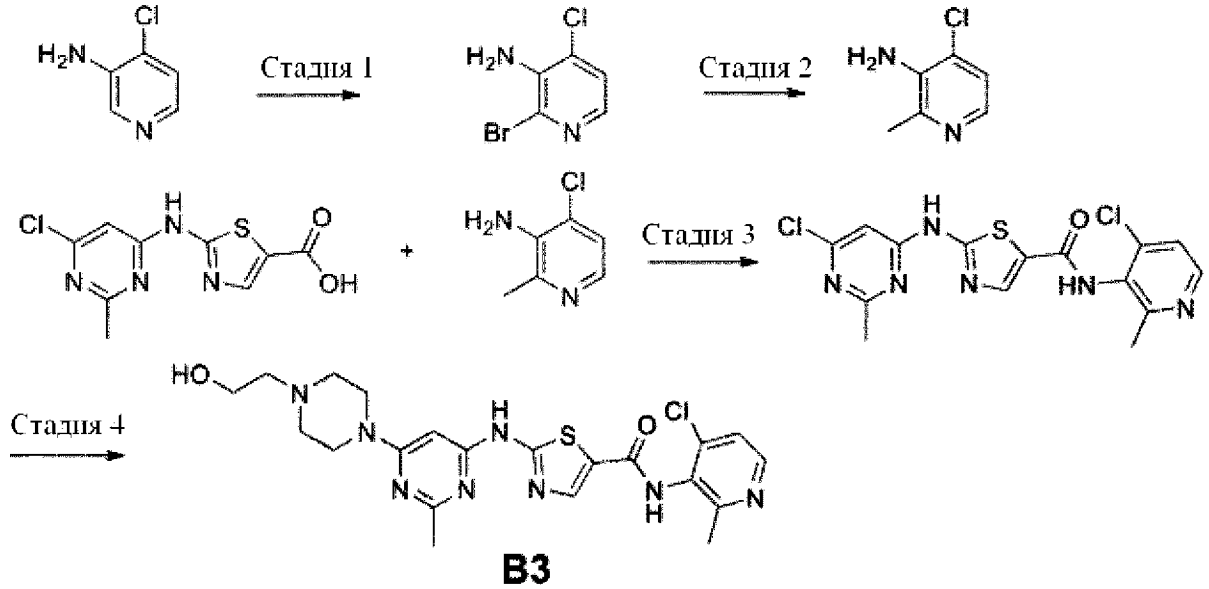


Схема 1: Синтез B3

[719] Стадия 1: 2-бром-4-хлорпиридин-3-амин (соединение **IaB3**):

[720] К раствору 4-хлорпиридин-3-амина (7,00 г, 54,0 ммоль, 1,0 экв.) в безводной ТФК (200 мл, 0,27 М) добавляют NBS (10,7 г, 60,1 ммоль, 1,1 экв.) в атмосфере азота при

комнатной температуре, и раствор перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток растворяют в 2 N растворе NaOH (200 мл). Водный слой экстрагируют EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические слои сушат над Na2SO4, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (картридж Biotage 340 г, cHex 100% 1 CV до 40% EtOAc в течение 10 CV, 2 CV 40% EtOAc) с получением 2-бром-4-хлорпиридин-3-амина (3,07 г, 14,8 ммоль, 27%) в виде бежевого твердого вещества. **IaB3**

[721] $R_{f=}$0,82 (cHex/EtOAc 1:1, УФ 254 нм). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,70 (с, 2H), 7,35 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,0 Гц, 1H).

[722] Стадия 2: 4-хлор-2-метилпиридин-3-амин (соединение **IbB3**):

[723] 10-мл микроволновую пробирку, содержащую смесь 2-бром-4-хлорпиридин-3-амина (200 мг, 0,96 ммоль, 1,0 экв.), триметилбороксина (141 мкл, 1,01 ммоль, 1,05 экв.), K_2CO_3 (466 мг, 3,37 ммоль, 3,5 экв.) и аддукт PdCl2(dppf)-CH_2Cl_2 (79 мг, 0,096 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане:H2O (10:1, 3,3 мл, 0,28M), трижды вакуумируют и обратно заполняют азотом и герметично закрывают алюминиево/тефлоновой обжимной крышкой. Затем реакционную смесь облучают в течение 45 мин при 120°C. После завершения реакции, флакон охлаждают до комнатной температуры и открывают. Реакционную смесь разбавляют EtOAc, добавляют диоксид кремния (2 г) и реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (картридж Biotage 25 г, 100% cHex 1 CV до 100% EtOAc более 10 CV, 5 CV 100% EtOAc) с получением 4-хлор-2-метилпиридин-3-амина (58 мг, 0,041 ммоль, 42%) в виде фиолетового масла. **IbB3.**

[724] $R_{f=}$0,24 (УФ 254 нм, cHex/EtOAc 1:1). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,34 (с, 3H), 5,28 (с, 2H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=5,2 Гц, 1H).

[725] Стадии 3 и 4: N-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид (соединение **B3,** фигура 1B):

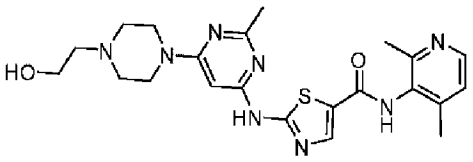
[726] Стадию 3 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксоновой кислоты (530 мг, 1,96 ммоль), 4-хлор-2-метилпиридин-3-амина (363 мг, 2,55 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (659 мг, 2,35 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (886 мг, 6,85 ммоль) и ацетонитрила (5,8 мл, 0,3 M). N-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид (соединение **IcB3**) (326 мг, 0,825 ммоль) получают после осаждения из H_2O в виде желтого твердого вещества и используют без дополнительной очистки на следующей стадии. **IcB3**

[727] Стадию 4 проводят в соответствии с GP B с использованием N-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (320 мг, 0,810 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (527 мг, 4,05 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (42 мг, 0,32 ммоль) и 1-бутанола (2,5 мл, 0,3 мл). **B3** (90 мг, 0,18

ммоль, выход 10% за 2 стадии) получают в виде белого твердого вещества после экстракции EtOAc, быстрой очистки (от 100% ДХМ до 85% ДХМ/3 N NH_3 в MeOH более 10 CV) и растирания в Et_2O.

Соединение C1:

N-(2,4-диметилпиридин-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид



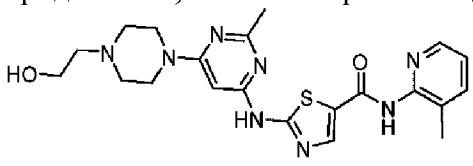
[728] Стадию 1 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты (266 мг, 0,982 ммоль), 2,4-диметилпиридин-3-амина (120 мг, 0,982 ммоль, 1,0 экв.), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (331 мг, 1,18 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (444 мг, 3,44 ммоль) и ацетонитрила (5,0 мл, 0,2 М). 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2,4-диметилпиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксамид (123 мг, 0,328 ммоль, 33%) получают флэш-очисткой (от 100% ДХМ до 75% ДХМ/MeOH более 10 CV) в виде твердого желтого вещества.

[729] Стадию 2 проводят в соответствии с GP B с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2,4-диметилпиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксамида (118 мг, 0,315 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (0,205 г, 1,57 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (16 мг, 0,13 ммоль) и 1-бутанола (2,5 мл, 0,1 М). **C1** (фигура 1C, 133 мг, 0,284 ммоль, выход 21% за 2 стадии) получают в виде твердого вещества бежевого цвета после мгновенной очистки (от 100% ДХМ до 75% ДХМ/MeOH в течение 10 CV).

[730] Чистота (ВЭЖХ, 254 нм): 90% (не удалось удалить растиранием, 2 колонка с силикагелем или колонка с ОФ).

Соединение C2:

N-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(3-метилпиридин-2-ил)тиазол-5-карбоксамид

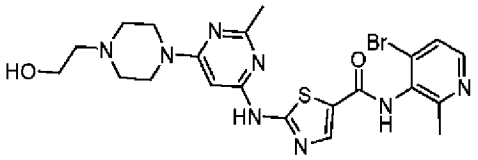


[731] Стадию 1 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты (530 мг, 1,96 ммоль), 3-метилпиридин-2-амина (275 мг, 2,55 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (659 мг, 2,35 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (886 мг, 6,85 ммоль) и ацетонитрила (5,8 мл, 0,3 М). 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(3-метилпиридин-2-ил)тиазол-5-карбоксамид (3256 мг, 0,903 ммоль) получают после экстракции EtOAc в виде желтого твердого вещества и используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

[732] Стадию 2 проводят в соответствии с GP B с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(3-метилпиридин-2-ил)тиазол-5-карбоксамида (510 мг, 1,41 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (920 мг, 7,07 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (73 мг, 0,57 ммоль) и 1-бутанола (4,3 мл, 0,3 мл). **C2** (фигура 1C, 105 мг, 0,231 ммоль, выход 8% за 2 стадии) получают в виде не совсем белого твердого вещества после флэш-очистки (от 100% ДХМ до 85% ДХМ/3 N NH_3 в MeOH более 10 CV).

Соединение C3:

N-(4-бром-2-метилпиридин-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

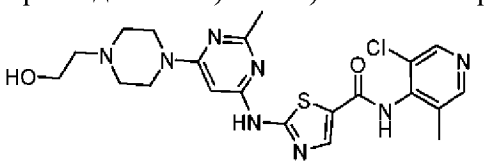


[733] Стадию 1 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксоновой кислоты (145 мг, 0,535 ммоль), 4-бром-2-метилпиридин-3-амина (100 мг, 0,535 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (180 мг, 0,642 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (242 мг, 1,87 ммоль) и ацетонитрила (2,7 мл, 0,2 M). N-(4-бром-2-метилпиридин-3-ил)-2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид (67 мг, 0,15 ммоль) получают после экстракции EtOAc в виде желтого твердого вещества и используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

[734] Стадию 2 проводят в соответствии с GP B с использованием N-(4-бром-2-метилпиридин-3-ил)-2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (65 мг, 0,15 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (96 мг, 0,74 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (7,6 мг, 0,059 ммоль) и 1-бутанола (0,50 мл, 0,3 M). **C3** (фигура 1C, 68 мг, 0,13 ммоль, выход 24% за 2 стадии) получают в виде светло-желтого твердого вещества после флэш-очистки (от 100% ДХМ до 85% ДХМ/3 N NH_3 в MeOH более 10 CV) и растирания в Et_2O.

Соединение C4:

N-(3-хлор-5-метилпиридин-4-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид



[735] Стадию 1 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксоновой кислоты (530 мг, 1,96 ммоль), 3-хлор-5-метилпиридин-4-амина (363 мг, 2,55 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (659 мг, 2,35 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (886 мг, 6,85 ммоль) и ацетонитрила (5,8 мл, 0,3 M). 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-

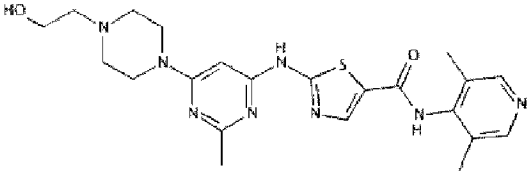
(3-хлор-5-метилпиридин-4-ил)тиазол-5-карбоксамид (113 мг, чистота примерно 60%). получают после экстракции EtOAc в виде желтого твердого вещества и используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

[736] Стадию 2 проводят в соответствии с GP B с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(3-хлор-5-метилпиридин-4-ил)тиазол-5-карбоксамида (110 мг, 0,278 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола

[737] (181 мг, 1,39 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (14 мг, 0,11 ммоль) и 1-бутанола (0,84 мл, 0,3 М). **C4** (фигура 1C, 28 мг, 0,058 ммоль, выход 12% за 2 стадии, чистота 88%) получают в виде желтого твердого вещества после флэш-очистки (от 100% ДХМ до 80% ДХМ/MeOH, более 10 CV) и растирания в Et_2O.

Соединение C5:

N-(3,5-диметилпиридин-4-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

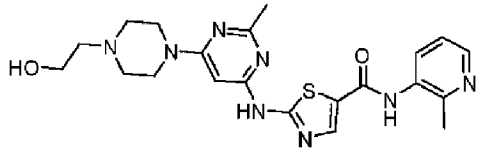


[738] Стадию 1 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты (500 мг, 1,85 ммоль), 3,5-диметилпиридин-4-амина (271 мг, 2,22 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (622 мг, 2,22 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (836 мг, 6,46 ммоль) и ацетонитрила (10 мл, 0,2 М). 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(3,5-диметилпиридин-4-ил)тиазол-5-карбоксамид (273 мг) получают после осаждения H_2O в виде зеленого твердого вещества и используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

[739] Стадию 2 проводят в соответствии с GP B с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(3,5-диметилпиридин-4-ил)тиазол-5-карбоксамида (270 мг, 0,720 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (469 мг, 3,60 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (37 мг, 0,29 ммоль) и 1-бутанола (2,5 мл, 0,3 М). **C5** (фигура 1C, 110 мг, 0,235 ммоль, выход 12% за 2 стадии) получают в виде светло-желтого твердого вещества после флэш-очистки (от 100% ДХМ до 80% ДХМ/MeOH более 10 CV) и растирания в Et_2O.

Соединение C6:

2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-метилпиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксамид



[740] Стадию 1 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-

метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксоновой кислоты (530 мг, 1,96 ммоль), 2-метилпиридин-3-амина (275 мг, 2,55 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (659 мг, 2,35 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (886 мг, 6,85 ммоль) и ацетонитрила (5,8 мл, 0,3 М). 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-метилпиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксамид (442 мг, 1,22 ммоль) получают после осаждения из H_2O в виде желтого твердого вещества и используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

[741] Стадию 2 проводят в соответствии с GP B с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-метилпиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксамида (440 мг, 1,41 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (920 мг, 7,07 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (73 мг, 0,57 ммоль) и 1-бутанола (4,3 мл, 0,3 М). **C6** (фигура 1C, 355 мг, 0,781 ммоль, выход 40% за 2 стадии) получают в виде не совсем белого твердого вещества после осаждения из H_2O.

Соединение C7:

N-(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

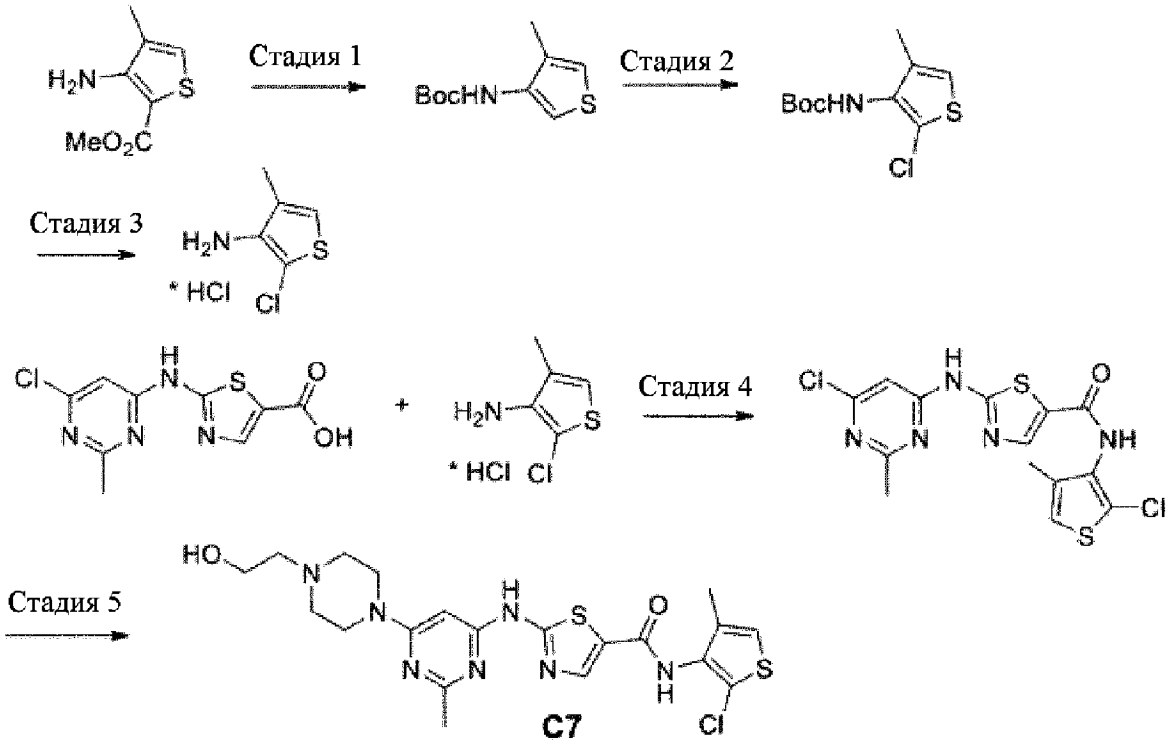


Схема 2: Синтез C7

[742] Стадия 1: *трет* -бутил(4-метилтиофен-3-ил)карбамат:

[743] К раствору метил-3-амино-4-метилтиофен-2-карбоксилата (1,71 г, 10,0 ммоль) в H_2O (5,1 мл) добавляют раствор KOH (45%, 1,90 мл, 14,0 ммоль, 1,4 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 30 мин и затем охлаждают до комнатной температуры. Этот раствор медленно добавляют к 6M раствору HCl (5,50 мл, 33,0 ммоль, 3,3 экв.) при 50°C. После завершения добавления, реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 15 мин (выделение газа, получают

прозрачный раствор). Раствор охлаждают до 5°C (ледяная баня), добавляют гексаны (3,5 мл) и раствор охлаждают до -10°C (ацетон, сухой лед). Добавляют раствор KOH (45%, 3,70 мл, 27,0 ммоль, 2,7 экв.) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,40 мл, 10,5 ммоль, 1,05 экв.) при -10°C. Реакционный раствор перемешивают в течение ночи и медленно нагревают до комнатной температуры. Образовавшуюся суспензию экстрагируют EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1x25 мл), сушат над Na_2SO_4, концентрируют и фильтруют. *Трет*-бутил(4-метилтиофен-3-ил)карбамат (2,32 г, количественный выход) получают в виде оранжевого твердого вещества и используют без дополнительной очистки.

[744] R_f=0,68 (cHex/EtOAc 9:1, УФ 254 нм). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7,40 (с, 1H), 6,86 (дкв, J=3,3 Гц, J=1,1 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 2,14 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,53 (с, 9H).

[745] Стадия 2: *трет*-бутил(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)карбамат:

[746] К раствору *трет*-бутилового эфира (4-метилтиофен-3-ил)карбаминовой кислоты (1,07 г, 5,00 ммоль, 1,0 экв.) в безводном EtOAc (8 мл) добавляют N-хлорсукцинимид (0,700 г, 5,25 ммоль, 1,05 экв.) и раствор хлористоводородной кислоты в EtOH (1,25 N, 200 мкл, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 5 ч ТСХ показала, что исходный материал все еще присутствует (cHex/EtOAc 9:1: чуть более полярное пятно: 0,76 исходного материала, продукт: 0,68, более длительное время реакции не привело к улучшению превращения). Реакцию гасят добавлением раствора 1,0 N гидроксида натрия (5,50 мл, 5,50 ммоль, 1,1 экв.) и гидросульфита натрия (40%, 0,05 экв.). Нижний водный слой отбрасывают. Органическую фазу промывают водой (10 мл). Органический слой сушат над Na2SO4, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (картридж Biotage 100 г, cHex 100% 1 CV, до 15% EtOAc более 10 CV, до 100% EtOAc более 5 CV) с получением *трет*-бутил-(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)карбамат (734 мг, 2,96 ммоль, 59%) в виде оранжевого твердого вещества.

[747] R_f=0,76 (cHex/EtOAc 9:1, УФ 254 нм). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 6,71 (с, 1H), 5,91 (с, 1H), 2,13 (д, J=1,2 Гц, 3H), 1,49 (с, 9H).

[748] Стадия 3: гидрохлорид 2-хлор-4-метилтиофен-3-амина:

[749] К раствору *трет*-бутил(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)карбамата (567 мг, 2,29 ммоль, 1,0 экв.) в безводном диоксане (4,6 мл) добавляют раствор HCl (4,0 N в диоксане, 1,70 мл, 6,80 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. ТСХ (cHex/EtOAc 9:1, УФ 254 нм) показала, что все еще присутствует исходный материал. Раствор HCl (4,0 N в диоксане, 1,20 мл, 4,80 ммоль, 2,1 экв.) и суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и неочищенный продукт растирают в Et_2O (5 мл) при 5-минутной обработке ультразвуком и 3-часовом перемешивании при комнатной температуре. Гидрохлорид 2-хлор-4-метилтиофен-3-амина (360 мг, 1,89 ммоль, 86%) получают в виде серого твердого вещества после фильтрации и сушки в высоком вакууме.

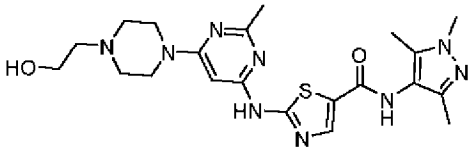
[750] R_f=0,00 (cHex/EtOAc 9:1, УФ 254 нм). ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6, 400 МГц): δ 7,06 (с, 1H), 5,54 (с, 3H), 2,14 (д, J=1,2 Гц, 3H).

[751] Стадию 4 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксоновой кислоты (367 мг, 1,35 ммоль), гидрохлорида 2-хлор-4-метилтиофен-3-амина (200 мг, 1,16 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (456 мг, 1,63 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (700 мг, 5,42 ммоль, 4,0 экв.) и ацетонитрила (6,9 мл, 0,3 М). 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамид (462 мг, 1,15 ммоль, чистота примерно 70%) получают после экстракции EtOAc в виде желтого твердого вещества и используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

[752] Стадию 5 проводят в соответствии с GP B с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлор-4-метилтиофен-3-ил)тиазол-5-карбоксамида (230 мг, 0,575 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (374 мг, 2,87 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (30 мг, 0,23 ммоль) и 1-бутанола (2,0 мл, 0,3 М). **C7** (фигура 1C, 92 мг, 0,19 ммоль, выход 33% за 2 стадии) получают в виде не совсем белого твердого вещества после флэш-очистки (100% ДХМ до 25% ДХМ/MeOH, более 10 CV) и растирания в Et_2O. R_f=0,15 (ДХМ/MeOH 9:1, УФ 254 нм).

Соединение C8:

2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-5-карбоксамид

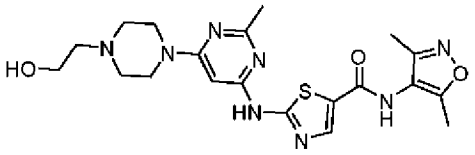


[753] Стадию 1 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты (530 мг, 1,96 ммоль), 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-амина (319 мг, 2,55 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (659 мг, 2,35 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (886 мг, 6,85 ммоль) и ацетонитрила (5,8 мл, 0,3 М). 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(1,3,5-триметил-*1H*-пиразол-4-ил)тиазол-5-карбоксамид (177 мг, 0,468 ммоль) получают после осаждения из H_2O в виде желтого твердого вещества и используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

[754] Стадию 2 проводят в соответствии с GP B с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)тиазол-5-карбоксамида (175 мг, 0,463 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (301 мг, 2,32 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (24 мг, 0,19 ммоль) и 1-бутанола (1,4 мл, 0,3 М). **C8** (фигура 1C, 142 мг, 0,301 ммоль, выход 16% за 2 стадии) получают в виде не совсем белого твердого вещества после флэш-очистки (от 100% ДХМ до 85% ДХМ/3 N NH_3 в MeOH более 10 CV, 85% ДХМ/3 N NH_3 в MeOH 10 CV) и растирания в Et_2O.

Соединение C9:

N-(3,5-диметил-1,2-изоксазолил)-3-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

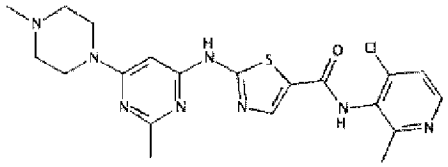


[755] Стадию 1 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты (530 мг, 1,96 ммоль), 3,5-диметилизоксазол-4-амина (285 мг, 2,55 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (659 мг, 2,35 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (886 мг, 6,85 ммоль) и ацетонитрила (5,8 мл, 0,3 М). 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)тиазол-5-карбоксамид (525 мг, 1,44 ммоль) получают после осаждения H_2O и промывания Et_2O в виде твердого вещества желтого цвета и используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

[756] Стадию 2 проводят в соответствии с GP B с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)тиазол-5-карбоксамида (530 мг, 1,45 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (946 мг, 7,26 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (75 мг, 0,58 ммоль) и 1-бутанола (4,4 мл, 0,3 М). **C9** (фигура 1C, 280 мг, 0,611 ммоль, выход 31% за 2 этапа) получают в виде не совсем белого твердого вещества после флэш-очистки (от 100% ДХМ до 75% ДХМ/MeOH более 10 CV, 75% ДХМ/MeOH 5 CV).

Соединение C10:

N-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2-((2-метил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

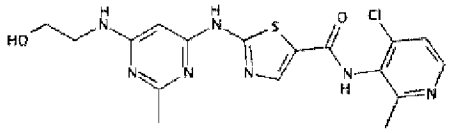


[757] Стадии 1-3 проводят в соответствии с процедурой для **B3.**

[758] Стадию 4 проводят в соответствии с GP B с использованием N-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (206 мг, 0,521 ммоль), 1-метилпиперазина (261 мг, 2,61 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (27 мг, 0,21 ммоль) и 1-бутанола (1,5 мл, 0,3 М). **C10** (фигура 1C, 50 мг, 0,11 ммоль, выход 6% за 2 стадии) получают в виде белого твердого вещества после экстракции EtOAc, флэш-очистки (от 100% ДХМ до 80% ДХМ/3 N NH_3 в MeOH более 10 CV).

Соединение C11:

N-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2-((6-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

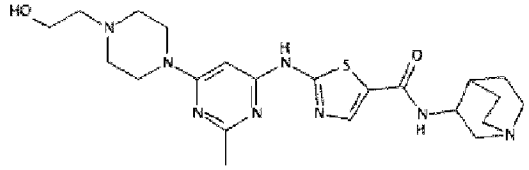


[759] Стадии 1-3 проводят в соответствии с процедурой для **B3.**

[760] Стадию 4 проводят в соответствии с GP B с использованием N-(4-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамида (200 мг, 0,506 ммоль), 2-аминоэтан-1-ола (155 мг, 2,30 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (26 мг, 0,20 ммоль) и 1-бутанола (1,5 мл, 0,3 М). **C11** (фигура 1C, 15 мг, 0,036 ммоль, выход 1% за 2 стадии) получают в виде серого твердого вещества после экстракции EtOAc, флэш-очистки (от 100% ДХМ до 80% ДХМ/3 N NH_3 в MeOH более 10 CV) и растирания в смеси ДХМ/MeOH (96/4).

Соединение C12:

(R)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(хинуклидин-3-ил)тиазол-5-карбоксамид

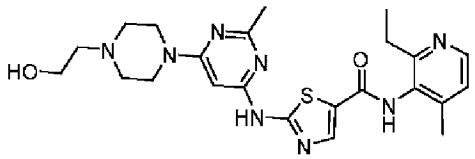


[761] Стадию 1 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоновой кислоты (500 мг, 1,85 ммоль), дигидрохлорида (R)-хинуклидин-3-амина (441 мг, 2,22 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (622 мг, 2,22 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (1,31 г, 10,2 ммоль, 5,5 экв.) и ацетонитрила (10 мл, 0,2 М). 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(хинуклидин-3-ил)тиазол-5-карбоксамид (250 мг, 0,491 ммоль) получают после осаждения H_2O в виде желтого твердого вещества и используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

[762] Стадию 2 проводят в соответствии с GP B с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(хинуклидин-3-ил)тиазол-5-карбоксамида (222 мг, 0,540 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (553 мг, 4,25 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (44 мг, 0,34 ммоль) и 1-бутанола (2,5 мл, 0,3 М). **C12** (фигура 1C, 30 мг, 0,063 ммоль, выход 3% за 2 стадии) получают в виде белого твердого вещества после препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH 4:1, R_f=0,00, УФ 254 нм).

Соединение C13:

N-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид



[763] Стадию 1 проводят в соответствии с GP A1 с использованием 2-((6-хлор-2-

метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксоновой кислоты (170 мг, 0,628 ммоль), 2-этил-4-метилпиридин-3-амина (103 мг, 0,754 ммоль), гексафторфосфата тетраметилхлорформамидиния (211 мг, 0,754 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (284 мг, 2,20 ммоль) и ацетонитрила (5,0 мл, 0,1 М). 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксамид (90 мг, 0,23 ммоль) получают после экстракции получали. с EtOAc в виде зеленого твердого вещества и используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

[764] Стадию 2 проводят в соответствии с GP B с использованием 2-((6-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино)-N-(2-этил-4-метилпиридин-3-ил)тиазол-5-карбоксамида (87 мг, 0,22 ммоль), 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (150 мг, 1,10 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (12 мг, 0,089 ммоль) и 1-бутанола (0,7 мл, 0,3 М). **C13** (фигура 1C, 48 мг, 0,099 ммоль, выход 16% за 2 стадии) получают в виде не совсем белого твердого вещества после флэш-очистки (от 100% ДХМ до 75% ДХМ/MeOH более 10 CV).

[765] Соединения C1-C15, B3 и соединение A8 (дазатиниб) охарактеризованы, как указано ниже в таблице 1A.

Таблица 1A: Синтез ингибиторов киназ.

Номер соединения	Мол. масса ЖХМС: m/z $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР
B3	489,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,41 (с, 3H), 2,43-2,50 (м, 9H), 3,44-3,68 (м, 6H), 4,46 (с, 1H), 6,06 (с, 1H)), 7,53 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,3 Гц, 1H), 10,10 (с, 1H), 11,52 (с, 1H).
A8 (дазатиниб)	488,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,23 (с, 3H), 2,38-2,50 (м, 9H), 3,38-3,62 (м, 6H), 4,45 (т, J=5,3 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 7,23-7,32 (м, 2H), 7,37-7,43 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 11,47 (с, 1H).
C1	469,2	^{1} H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,21 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,42-2,50 (м, 6H), 3,49-3,56 (м, 6H), 4,46 (т, J=5,3 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 7,18 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,17-8,28 (м, 2H), 9,82 (с, 1H), 11,48 (с, 1H).
C2	455,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,21 (с, 3H), 2,38-2,51 (м, 9H), 3,49-3,57 (м, 6H), 4,48 (с, 1H), 6,08 (с, 1H)), 7,26 (дд, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,31 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 10,44 (с, 1H), 11,47 (с, 1H).
C3	533,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,26-2,56 (м, 12H),

	(^{81}Br: 535,1)	3,41-3,73 (м, 6H), 4,45 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 11,48 (с, 1H).
C4	489,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,25 (с, 3H), 2,40-2,50 (м, 9H), 3,43-3,67 (м, 6H), 4,47 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 11,56 (с, 1H).
C5	469,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,19 (с, 6H), 2,34-2,49 (м, 9H), 3,49-3,58 (м, 6H), 4,46 (с, 1H), 6,05 (с, 1H)), 8,23 (с, 1H), 8,33 (с, 2H), 9,86 (с, 1H), 11,50 (с, 1H).
C6	455,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,37-2,50 (м, 12H), 3,48-3,61 (м, 6H), 4,46 (т, J=5,6 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 7,27 (дд, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,33 (д, J=4,8 Гц, 1H), 9,87 (с, 1H)), 11,49 (с, 1H).
C7	494,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,06 (с, 3H), 2,35-2,50 (м, 9H), 3,47-3,58 (м, 6H), 4,46 (с, 1H), 6,05 (с, 1H)), 7,23-7,32 (м, 2H), 7,18 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 9,79 (с, 1H), 11,48 (с, 1H).
C8	472,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,00 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,35-2,51 (м, 9H), 3,40-3,60 (м, 6H), 3,66 (с, 3H)), 4,45 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 11,39 (с, 1H).
C9	459,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,13 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,43-2,50 (м, 6H), 3,48-3,59 (м, 6H)), 4,46 (т, J=5,3 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 11,48 (с, 1H).
C10	459,1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,22 (с, 3H), 2,32-2,47 (м, 10H), 3,47-3,58 (м, 4H), 6,06 (с, 1H), 7,53 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,3 Гц, 1H), 10,09 (с, 1H), 11,53 (с, 1H).
C11	420,0	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 2,48 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 5,95 (с, 1H), 7,49 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,1 Гц, 1H).

C12	473,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6+1 капля D_2O) δ 1,45-1,55 (м, 1H), 1,68-1,73 (м, 1H), 1,83-2,01 (м, 2H), 2,382,48 (м, 7H), 2,55-2,58 (м, 2H), 2,77-3,15 (м, 7H), 3,33 (т, J=11,7 Гц, 1H), 3,47-3,54 (м, 6H), 4,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 8,10 (с, 1H).
C13	483,2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 1,16 (т, J=7,5 Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,38-2,50 (м, 9H), 2,73 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 3,47-3,59 (м, 6H), 4,43 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 7,19 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,31 (д, J=4,9 Гц, 1H), 9,79 (с, 1H), 11,49 (с, 1H).

Соединения D1-D10:

[766] Соединения D1-D10 (фигура 1D) получают аналогично соединению C7 по схеме 2, за исключением того, что на стадии 4 (GP A1) используют подходящий амин, а на стадии 5 (GP B) используют подходящее производное пиперазинила.

[767] Соединения, синтезированные из таблицы B, охарактеризованы, как указано ниже в таблице 1B.

Таблица 1B: Синтез других ингибиторов киназы.

Номер соединения	Мол. масса ЖХМС: m/z $[M+H]^+$	^{1}H ЯМР*
D1	494,23	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6): δ 11,45 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,43 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,54-3,50 (м, 6H), 2,45-2,42 (м, 6H), 2,40 (с, 3H), 2,29 (с, 3H)
D7	514,11	^{1}H ЯМР [300 МГц, ДМСО-d6]: δ 11,51 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,45 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,55-3,51 (м, 6H), 2,45-2,42 (м, 6H), 2,40 (с, 3H).
D8	492,17	^{1}H ЯМР [300 МГц, ДМСО-d6]: δ 11,53 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 3,57-3,53 (м, 8H), 2,49 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).
D9	464,19	^{1}H ЯМР [300 МГц, ДМСО-d6]: δ 11,46 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 3,52-3,49 (м, 4H), 2,4 (с, 3H), 2,38-2,36 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

* Определено на частоте 300 МГц с использованием машины Bruker AV300.

Пример 1.3 [моделированный]: Синтез других ингибиторов киназы формул (Ia), (Ib) и (Ic).

Дополнительные ингибиторы киназы на основе соотношения структура-активность (SAR) дазатиниба (A8):

[768] Синтезируют дополнительные ингибиторы киназ, в частности, ингибиторы формул (Ia), (Ib) и/или (Ic), чтобы показать, что еще более разнообразный набор замещений (в частности, в Hy, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, E и B) формул (Ia), (Ib) и (Ic) (если применимо) дают соединения, которые представляют собой ингибиторы киназы и/или обладают клеточной антипролиферативной активностью.

[769] Например: (i) со ссылкой на фигуру 8A (из таблицы 1 из Lombardo et al. 2004, J Med Chem 47:6658), соединения формул (Ia), (Ib) и/или (Ic) получают с заместителями на R^{1a}, R^{1c} и B аналогичными тем, которые независимо выбраны из R_2, R_1 и X (соответственно), как показано на фигуре 8A; и/или (ii) со ссылкой на фигуру 8B (из таблицы 4 из Das et al. 2006, J Med Chem 49:6819), соединения формул (Ia), (Ib) и (Ic) получают с заместителями на $B/R^{1a}/R^{1c}$ и R^7 аналогичными тем, которые независимо выбраны из R_1 и R (соответственно), как показано на фигуре 8B.

Пример 2.1. Ингибирование SIK3, SIK2, CSF1R и других киназ ингибиторами киназы формулы (Ia).

Ингибирующая активность SIK 2/3 соединений с фторированными заместителями R^6 соединений формулы (Ia):

[770] Синтезируют соединения формулы (Ia), фторированные варианты соединения C7, и с помощью описанных в настоящем документе анализов изобретатели показывают, что, несмотря на значительные структурные изменения, фторированные варианты **C7** по изобретению (например, **E4, E9** и **E10)** также сильно ингибируют киназы SIK, при этом многие соединения ингибируют SIK3 и/или SIK2 с низким двузначным значением IC50 в нМ, и некоторые соединения даже ингибируют SIK2 с низким однозначным значением IC50 в нМ. Неожиданно было обнаружено, что ингибитор киназы **E4** сравним с дазатинибом и **C7** в ингибировании SIK2 и SIK3, и что фторированное соединение **E9** даже превосходит дазатиниб и **C7** в ингибировании SIK3 (таблица 2.1).

Таблица 2.1: Биологическая активность ингибиторов киназы формулы (Ia) по сравнению с другими соединениями, описанными в настоящем документе

Соединение	Киназа: IC_{50} (нМ)	
	SIK2	SIK3
A8	<20	20-50
B3	50-100	200-500
C7	<20	20-50
E2	<10	50-100
E3	<10	20-50
E4	<20	<20

E5	20-50	50-100
E9	<10	<20
E10 (рацемическое)	<20	20-50
E11	<10	20-50
E12	<20	50-100
E13	<10	<20
E15	<20	20-50
E16 (рацемическое)	<20	20-50

[771] Каждый из двух отдельных энантиомеров соединения **E10** также тестируют на их ингибирующую активность в отношении SIK2 и SIK3. Энантиомеры **E10-Ent-I** и **E10-Ent-II** демонстрируют такие же значения IC_{50} в отношении SIK2, как и рацемическое **E10,** но с указанием на то, что **E10-Ent-I** может быть умеренно более сильным ингибитором против SIK2 по сравнению с **E10-Ent-II.** Напротив, и неожиданно, продемонстрировано, что IC_{50} **E10-Ent-II** по отношению к SIK3 примерно вдвое меньше, чем IC_{50} **E10-Ent-I** по отношению к SIK3 (при этом IC50 рацемического **E10** находится приблизительно посередине между этими значениями для двух его энантиомеров.

Селективность соединений с фторированными заместителями R^6 соединений формулы (Ia):

[772] Дополнительные соединения, описанные в настоящем документе, также тестируют в одноточечном (0,1 мкМ или 1 мкМ) анализе ингибирования на разнообразном наборе белков дикого типа 335 (ProQinase «Kinase Profiler»; ProQinase, Freiburg, Germany).

[773] За исключением фрагментов R^{1a} (которые, как полагают, подвержены воздействию растворителя и, следовательно, ожидается, что они будут мало избирательно влиять на киназу), соединения **E9** и **E10** имеют идентичную структуру, в частности, на их R^6 имеются фторированные заместители, и эти соединения показали практически идентичный профиль кинома (фигура 16A). Напротив, соединение **C7** (которое не имеет фторированных заместителей R^6) показало значительно отличающийся профиль ингибируемых им киназ по сравнению с соединением **E4,** которое структурно идентично **C7**, *за исключением* дифторированного заместителя $-CHF_2$ в **E4** на R^6 по сравнению с заместителем $-CH_3$ в **C7** (фигура 16B). Кроме того, есть указание на то, что фторированные заместители R^6 могут влиять на определенные киназы больше, чем на другие. Например, оказалось, что киназа MAP3K11 в меньшей степени ингибируется соединениями формулы (Ia), имеющими фторированные заместители R^6, чем очень похожее соединение **C7,** не имеющее фторированные заместители R^6, и, напротив, киназа NEK11 является более сильно ингибируемой соединениями формулы (Ia), имеющими фторированные заместители R^6, чем **C7.** Это наблюдается при концентрациях соединения как 1 мкМ (фигура 17A), так и 0,1 М (фигура 17B). Это указание дополнительно подтверждается аналогичным сравнением профилей киназ для других описанных в настоящем документе соединений (данные не показаны). Последующее тестирование IC_{50}

проводится для дальнейшего изучения этих различий, особенно для соединений **E4, E9, E10** и/или **E16,** имеющих фторированные заместители R^6, по сравнению, например, с соединением **C7,** не имеющим фторированных заместителей R^6, и, в частности, киназ, таких как MAP311, NEK11 и/или одну или несколько других киназ, как описано в настоящем документе (например, ниже в примере 3).

Ингибирование CSF1R соединениями, описанными в настоящем документе, включая соединения с фторированными заместителями R^6 соединений формулы (Ia):

[774] Соединения, описанные в настоящем документе (включая соединения формулы (Ia) и формул (Ib) и (Ic)) также являются мощными ингибиторами рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R). В частности, при тестировании против киназы CSF1R как часть описанных в настоящем документе анализов «профилирования киназы», соединений **E4, E9** и **E10,** а также соединения **C7, A8** (дазатиниб) и **B3,** каждое из которых приводит к менее чем 1% остаточной активности киназа CSF1R (и, аналогично, HCK). Таким образом, авторы изобретения демонстрируют полезность соединений по настоящему изобретению (включая соединения формулы (Ia) и формул (Ib) и (Ic)) в качестве ингибиторов этой относящейся к заболеванию киназы. Соединения, описанные в настоящем документе (особенно соединения **E4, E9** и **E10,** а также соединения **C7** и **B3**), также демонстрируют, что они являются мощными ингибиторами CSF1R (и, аналогично, HCK) при определении их IC_{50} против CSF1R (и/или HCK) в анализах, аналогичных описанным в связи с таблицей 3E, за исключением использования фермента CSF1R (и/или HCK) и его (соответственно) применимого пептидного субстрата.

[775] CSF1R связывается со своим лигандом CSF1, и полученная нижестоящая передача сигналов приводит к дифференциации и выживанию миелоидных клеток, которые экспрессируют рецептор CSF1R. В частности, передача сигналов CSF1-CSF1R важна для дифференциации макрофагов в более супрессивный фенотип M2 (Lenzo et al. 2012, Immunol Cell Bio 90:429). Действительно, присутствие макрофагов CSF1R+ в опухолях коррелирует с плохой выживаемостью при различных показаниях, включая рак желудка, рак молочной железы, рак яичников, рак мочевого пузыря и т. д. (Zhang et al. 2012, PLoS One 7:e50946).

[776] Не ограничиваясь какой-либо теорией, специфическое истощение (супрессивных) макрофагов, ассоциированных с опухолью M2 (TAM) соединением **E9** в сингенной модели опухоли MC38 на мышах, описанной в примере 8.1 (особенно на фигуре 21H), может быть результатом ингибирования CSF1R соединением **E9.**

[777] Внутри TAM, HCK стимулирует образование подосом, которые облегчают деградацию внеклеточного матрикса, что усиливает инвазию иммунных и эпителиальных клеток (Poh et al 2015, Oncotarget 6:15742). Образование подосом внутри TAM исследуют на животных моделях, таких как описаны в настоящем документе, при лечении соединениями формулы (Ia) и формул (Ib) и (Ic).

Пример 2.2 [сравнительный]: ингибирование SIK; киназ Abl и Src другими ингибиторами киназы, описанными в настоящем документе.

[778] Было продемонстрировано, что ингибиторы киназы формулы (Ib)/(Ic) (например, C1-C12 и B3, и соединения из таблицы B, D1-D10) эффективно ингибируют киназы SIK, ABL1 и/или SRC (таблица 3A и таблица 3A1), при этом многие соединения ингибируют SRC с низкими однозначными значениями IC50 в нМ и ингибируют SIK (особенно, SIK3 и/или SIK2) и/или ABL1 с низкими двузначными значениями IC50 в нМ. Аналогичным образом тестируют соединение C13.

[779] IC50 для ингибирования ABL1 дазатинибом, C7 и B3, составляет приблизительно 1,5 нМ, 5,1 нМ и 1,6 нМ, и SRC составляет 1,5 нМ, 1,5 нМ и 1,5 нМ; каждый, соответственно, для дазатиниба, C7 и B3 (таблица 3A). Соединение C12 также является сильным ингибитором SRC (<100 нМ IC50) и является селективным к SRC по сравнению с ABL1.

[780] Коротко, для измерения киназной активности пяти протеинкиназ используют радиометрический анализ протеинкиназы (33PanQinase® Activity Assay). Все анализы киназ проводят на 96-луночных планшетах FlashPlates™ от PerkinElmer (Boston, MA, USA) в реакционном объеме 50 мкл. Реакционный коктейль пипетируют в четыре стадии в следующем порядке:

• 25 мкл буфера для анализа (стандартный буфер/[гамма-33P]-ATP)

• 10 мкл раствора ATP (в воде)

• 5 мкл тестируемого соединения (в 10% ДМСО)

•20 мкл смеси фермент/субстрат

[781] Анализ для всех протеинкиназ содержит 70 мМ HEPES-NaOH pH 7,5, 3 мМ $MgCl_2$, 3 мМ $MnCl_2$, 3 мкМ Na-ортованадата, 1,2 мМ DTT, АТФ (переменные концентрации, соответствующие кажущемуся АТФ-Km соответствующей киназы, см. Таблицу 2A), [гамма-33P]-АТФ (прибл. $8x10^5$ имп/мин на лунку), протеинкиназу (переменное количество, см. Таблицу 2A) и субстрат (переменное количество, см. Таблицу 2A).

[782] На лунку используют следующие количества фермента и применимого субстрата:

Таблица 2A: Параметры анализа тестируемых протеинкиназ.

Название киназы	Конц. киназы (нг/50 мкл)	Конц. киназы (нМ*)	Конц. АТФ (мкМ)	Субстрат	Конц. Субстрата (мкг/50 мкл)
ABL1 вес	5	1,3	0,3	Poly(Ala, Glu,Lys, Tyr)6:2:5:1	0,125
SRC (метка GST-HIS)	5	1.1	0,3	Poly(Glu, Tyr)4:1	0,125
SIK1	50	14,6	3,0	RBER-CHKtide	2

SIK2	3	1	1,0	RBER-CHKtide	2
SIK3	50	15,9	1,0	RBER-CHKtide	2

* Максимальные молярные концентрации фермента для анализа, подразумевающие ферментные препараты, содержащие исключительно 100% активного фермента.

[783] Реакционные коктейли инкубируют при 30°C в течение 60 минут. Реакцию останавливают 50 мкл 2% (об./об.) H3PO4, планшеты аспирируют и дважды промывают 200 мкл 0,9% (масс./об.) NaCl. Включение 33Pi определяют с помощью сцинтилляционного счетчика для микропланшетов (Microbeta, Wallac). Все анализы выполняют с использованием BeckmanCoulter/SAGIAN(TM) Core System.

Пример 3 [сравнительный]: Улучшенная киназная селективность ингибиторов киназы формулы (Ib)/(Ic).

[784] Было продемонстрировано, что ингибиторы киназы формулы (Ib)/(Ic) (например, C1-C12 и B3, и соединения из таблицы B, D1-D10) являются селективными (особенно SRC-селективными) ингибиторами протеин-тирозинкиназы (способствуя ингибированию, например, ABL1 и, в частности, киназы SRC), по сравнению с ингибитором киназы дазатинибом. Аналогичным образом тестируют соединение C13.

[785] В частности, хотя многие из этих ингибиторов киназ ингибируют каждую (или одну или несколько) киназ семейства SIK (SIK1, SIK2 и SIK3), некоторые даже в субмикромолярных концентрациях, они являются менее мощными ингибиторами этих протеин-серин/треонинкиназ, чем дазатиниб (таблица 3A и таблица 3A1).

[786] В частности, и в качестве примера, соединения C3, C8 и C12 являются значительно менее активными ингибиторами, по меньшей мере, SIK1, SIK2 и SIK3, чем дазатиниб, но остаются сильными ингибиторами как SRC, так и ABL1, особенно SRC (IC50: <2 нМ, <25 нМ и <100 нМ, соответственно).

Таблица 3A: Биологическая активность ингибиторов киназы формулы (Ib)/(Ic)

Название киназы	Соединение: IC_{50} (нМ)							
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
ABL1	13,0	14,4	39,7	17,7	28,2	14,7	5,02	296
SRC	<1,50	<1,50	1,59	<1,50	<1,50	<1,50	<1,50	22,8
SIK1	132	177	571	32,7	30,6	336	13,4	2800
SIK2	641	427	1540	130	119	385	17,7	4440
SIK3	867	1100	2780	677	340	987	52,3	9730

Название киназы	Соединение: IC_{50} (нМ)					
	C9	C10	C11	C12	B3	A8
ABL1	27,4	4,30	4,43	391	~ 1-2	~ 1-2

SRC	6,44	<1,5	<1,5	73,7	~ 1-2	~ 1-2
SIK1	169	302	302	1710	~30	~ 1-2
SIK2	232	138	470	1940	~60	~ 3-4
SIK3	800	493	1510	8850	~250	~ 5-7

Таблица 3A1: Биологическая активность других ингибиторов киназы формулы (Ib)/(Ic).

Соединение	Киназа: IC_{50} (нМ)		
	SIK1	SIK2	SIK3
D1	НТ	~ 10-15	~ 40-45
D7	НТ	~ 2-5	~ 15-20
D8	~ 20-25	~ 25-30	~150
D9	~ 10-15	~ 10-15	~60

[787] IC_{50} соединений против семейства протеин-серин/треонинкиназ SIK (SIK1, SIK2 и SIK3) определяют, как описано в примере 2 (в частности, см. таблицу 2A), с кривыми ингибирования для B3 и A8, показанными на фигуре 2 (от A до E) и для C3 и C12 на фигуре 2 (от F до J). Например (фигура 2 F-J), соединения C3 и C12 сохраняют сильную ингибирующую активность в отношении SRC (IC_{50}: <2 нМ и <100 нМ, соответственно), но по сравнению с дазатинибом (см. фигуру 2 A-E, правая колонка) значительно менее активными ингибиторами в отношении ABL1, и особенно менее активны в отношении SIK1, SIK2 и SIK3.

[788] Кроме того, проведение одноточечного (1 мкМ) анализа ингибирования (в двух повторах) на разнообразном наборе из 320 белков дикого типа (ProQinase «Kinase Profiler»; ProQinase, Freiburg, Germany) показывает, что соединения формулы (Ib)/(Ic) более избирательны, чем дазатиниб (фигура 3 и 4, таблица 3AA). Аналогичным образом тестируют другие соединения формулы (Ib)/(Ic) (например, одно или несколько соединений D1-D10). Действительно, в целом (и для одного примера соединения формулы (Ib)/(Ic)) ингибитор киназы B3 является численно более селективным, чем дазатиниб (A8), при этом B3 имеет показатель селективности 0,163 по сравнению с 0,188 для дазатиниба. Показатель селективности, согласно Karaman et al. (2008; Nat Biotech 26:127), представляет собой параметр, зависящий от концентрации соединения, описывающий часть киназ, которые ингибируются в большей степени, чем заданная степень (например, более 50%), по отношению ко всем протестированным киназам конкретного проекта.

Таблица 3AA: Оценка селективности для 320 киназ для соединений формулы (Ib)/(Ic) и дазатиниба (A8).

Семейство киназ*	Количество	Показатель избирательности соединения при 1 мкМ						
		C2	C4	C7	C8	C9	B3	A8
Все	320	0,144	0,169	0,234	0,940	0,172	0,163	0,188

протестированные								
TK	77	0,468	0,506	0,558	0,377	0,442	0,481	0,532
TKL	19	0,263	0,421	0,632	0,053	0,579	0,474	0,579
CAMK	45	0,067	0,067	0,067	0,067	0,000	0,067	0,089

* TK: Тирозинкиназа; TKL: подобные тирозинкиназе; CAMK: кальций/кальмодулин-зависимые протеинкиназы.

[789] Показатель селективности соединений при тестируемой концентрации рассчитывают для остаточной активности <50%; т.е. ингибирования >50%. Показатель селективности для конкретного соединения при определенной концентрации рассчитывают по следующей формуле:

Оценка селективности=(количество точек данных <50%)/(общее количество точек данных)

[790] Действительно, практически все протестированные соединения формулы (Ib)/(Ic) демонстрируют значительно улучшенную селективность (т.е. они ингибируют меньшее количество киназ более чем на 50%), чем дазатиниб. Эта селективность показана не только в отношении всех 320 киназ, но также посредством специфичных для семейства киназ оценок селективности; и, например, практически все протестированные соединения формулы (Ib)/(Ic) более селективны даже в пределах семейств протеин-тирозиновых и протеин-тирозин-подобных киназ, чем дазатиниб, и все (включая C7) более селективны к семейству CAMK киназ, чем дазатиниб. Действительно, показано, что соединение C9 не ингибирует никакую киназу CAMK (даже SIK1, SIK2 или SIK3) более чем на 50%.

[791] В качестве дополнительного примера для одного конкретного ингибитора киназы формулы (Ib)/(Ic), соединения B3, в частности, за некоторыми исключениями (например, FLT3, демонстрирующей только 32% остаточную активность после обработки 1 мкМ соединения B3, тем не менее, более 80% ее активности сохраняется при лечении 1 мкМ дазатиниба), в отличие от таких киназ, как ABL1 и SRC, которые одинаково ингибируются обоими соединениями, этот ингибитор киназы формулы (Ib)/(Ic) является менее мощным ингибитором большинства этих протестированных киназ (фигура 3 и 4). Например, WNK2 не ингибируется B3 (100% остаточной активности при 1 мкМ B3), однако после лечения 1 мкМ дазатиниба остается только 62% активности WNK2; аналогичным образом, JAK1 не ингибируется 1 мкМ B3, однако после лечения 1 мкМ дазатиниба сохраняется только 41% активности; почти 100% активности RET сохраняется после лечения 1 мкМ B3, но менее 40% его активности сохраняется при лечении 1 мкМ дазатиниба. Кроме того, лечение серин/треонинкиназы MAP4K5 1 мкМ дазатиниба показывает остаточную активность только 3%, в то время как обработка 1 мкМ B3 показывает остаточную активность 28%. Действительно, многие киназы имеют менее 20% остаточной активности после ингибирования 1 мкМ дазатиниба, но сохраняют почти 50% своей активности при ингибировании 1 мкМ B3. Например, B-RAF сохраняет почти 50%

активности при ингибировании 1 мкМ B3, но сохраняет только 15% активности при ингибировании 1 мкМ дазатиниба.

[792] Ингибиторы киназ формулы (Ib)/(Ic) демонстрируют дифференцированное ингибирование ряда других киназ и членов семейства киназ, которые ингибируются дазатинибом; например и, в частности, ингибирование KIT и некоторых членов подсемейств EphA/B ингибитором киназы формулы (Ib)/(Ic), соединением B3 (таблица 3B).

Таблица 3B: Некоторые киназы/подсемейства киназ, проявляющие дифференциальное ингибирование между соединением формулы (Ib)/(Ic) и дазатинибом (A8).

Название киназы	Семейство киназ *	Соединение Остаточная активность (%) при 1 мкМ	
		B3	A8
NIK	STE	100	82
EPH-A1	TK	3	1
EPH-A2	TK	0	0
EPH-A3	TK	0	0
EPH-A4	TK	10	8
EPH-A5	TK	1	0
EPH-A6	TK	86	50
EPH-A7	TK	88	88
EPH-A8	TK	3	0
EPH-B1	TK	0	0
EPH-B2	TK	15	1
EPH-B3	TK	3	1
EPH-B4	TK	1	0
KIT	TK	5	1
PDGFR-альфа	TK	18	3
PDGFR-бета	TK	6	2

* TK: Тирозинкиназа; STE: гомологи киназ дрожжей Sterile 7, Sterile 11, Sterile 20

[793] В целом, 1 мкМ дазатиниба ингибирует 23 из этих киназ до менее чем 1% или остаточной активности, в то время как 1 мкМ B3 ингибирует только 13 киназ до менее чем 1% остаточной активности. Точно так же, при пороге остаточной активности <5%, дазатиниб ингибирует 38 киназ, и 1 мкМ B3 ингибирует только 30 киназ; и пороге остаточной активности <10%, дазатиниб ингибирует 43 киназы, и 1 мкМ B3 ингибирует только 34 киназы.

[794] В таблице 3C показаны те киназы, которые сохраняют активность *более* 50%

при обработке одним соединением, и демонстрируют остаточную активность 50% *или менее* при обработке другим соединением. Соединение A8 (дазатиниб) ингибирует 9 киназ более чем на 50%, при этом такие киназы сохраняют более 50% своей активности при обработке соединением B3, ингибитором киназы формулы (Ib)/(Ic). Напротив, из всех протестированных киназ, ингибитор киназы формулы (Ib)/(Ic) (B3) ингибирует более чем на 50% только одну киназу (FLT3), которая также не ингибируется дазатинибом более чем на 50%.

Таблица 3C: Киназы, демонстрирующие дифференциальное ингибирование (остаточная активность 50%) между B3, соединением формулы (Ib/)(Ic), и дазатинибом (A8).

Название киназы	Семейство киназ *	Соединение Остаточная активность (%) при 1 мкМ	
		B3	A8
ACV-R2B	TKL	57	15
BMPR1A	TKL	83	42
EPHA6	TK	86	50
ERBB2	TK	84	47
FGF-R2	TK	74	30
FLT3	TK	32	84
JAK1 aa583-1154 wt	TK	104	41
MAP3K11	STE	61	50
p38-бета	CMGC	63	25
RET	TK	98	39

* TK: Тирозинкиназа; STE: гомологи киназ дрожжей Sterile 7, Sterile 11, Sterile 20; TKL: подобная тирозинкиназе; CMGC: содержит семейства CDK, MAPK, GSK3 и CLK.

[795] Действительно, подтверждено, что по сравнению с дазатинибом (A8), ингибиторы киназ формулы (Ib)/(Ic) (например, C2, C4, C7, C8 и C9 и B3) демонстрируют различную биологическую ингибирующую активность в отношении одной или нескольких из вышеуказанных киназ при тестировании в биохимическом анализе для определения IC_{50} (таблица 3D), и соответствующие кривые IC50 показаны на фигура 5A-D (другие соединения формулы (Ib)/(Ic) испытываются аналогичным образом). Действительно, хотя оба соединения B3 и A8 являются (также) сильными ингибиторами киназ LCK и KIT, в отличие от дазатиниба (A8), соединение B3 ингибирует FLT3 гораздо сильнее, чем SYK (IC50 6,9 мкМ и 26,0 мкМ, соответственно, для B3 и 25,7 мкМ и 4,8 мкМ, соответственно, для A8).

[796] Соответственно, хотя B3 (ингибитор киназы формулы (Ib)/(Ic)) в целом более селективен, чем ингибитор киназы A8 (дазатиниб), показано, что B3 ингибирует FLT3 более сильно, чем соединение A8 (и это отражено единственной выпадающей точкой на

рисунке 4A, которая представляет FLT3).

Таблица 3D: Биологическая активность соединения формулы (Ib)/(Ic) по сравнению с дазатинибом (A8), протестированная против дополнительных киназ

Название киназы	Семейство киназ *	Соединение: IC_{50} (нМ)	
		B3	A8
FLT3	TK	6900	25700
SYK	TK	26000	4820
KIT	TK	40,4	10?4
LCK	TK	<1,5	<1,5

[797] IC_{50} каждого соединения против этих киназ тестируют аналогично анализу IC50, описанному в примере 2 выше, за исключением того, что на лунку используют следующие количества фермента и применимого субстрата (таблица 3E):

Таблица 3E: параметры анализа для дополнительных протестированных протеинкиназ.

Название киназы	Конц. Киназы (нг/50 мкл)	Конц. Киназы (нМ*)	Конц. АТФ (мкМ)	Субстрат	Конц. субстрата (мкг/50 мкл)
FLT3	20	5.2	1	Poly(Ala, Glu,Lys, Tyr)6:2:5:1	0,125
SYK	50	9,6	1	Poly(Glu, Tyr)4:1	0,125
KIT	100	25,8	3	Poly(Glu, Tyr)4:1	0,125
LCK	20	4,3	0,3	Poly(Glu, Tyr)4:1	0,125

*Максимальные молярные концентрации фермента для анализа, подразумевающие ферментные препараты, содержащие исключительно 100% активного фермента.

[798] Действительно, одно описанное в настоящем документе соединение (C7) имеет еще один профиль ингибирования киназы (фигура 3); демонстрируя профиль, отличный от профиля соединения A8 и соединения B3. На фигуре 9 показаны графики рассеяния % остаточной активности (среднее значение для повторных анализов одноточечного ингибирования 1 мкМ) разнообразного набора из 320 протеинкиназ дикого типа (ProQuinase «Kinase Profiler», как описано выше) с % остаточной активности соединения C7, показанного на каждой оси Y, и % остаточной активности соединений A8 и B3, показанных на оси X фигуры 9A и 9B, соответственно.

[799] Кроме того, соединение C7 является значительно более эффективным в отношении ингибирования ряда киназ, чем оба соединения A8 (дазатиниб) и B3 (таблицы 3F.1 и 3F.2, соответственно), например, для тех киназ, которые включены в пунктирные группы, указанные на фигурах 9A и 9B. Кроме того, соединение C7 заметно отличается от

соединения B3 относительной неактивностью C7 в отношении ингибирования FLT3 (остаточная активность 60% для C7 по сравнению с остаточной активностью 32% для B3).

Таблица 3F.1: Некоторые киназы/подсемейства киназ, демонстрирующие дифференциальное ингибирование между соединением C7 и дазатинибом (A8).

Название киназы	Семейство киназ	Соединение Остаточная активность (%) при 1 мкМ	
		C7	A8
Aurora A	Другие	37	67
Aurora B	Другие	49	90
MAP3K9	STE	43	64
MAP3K10	STE	41	69
MAP3K11	STE	16	49
MST4	STE	41	79
MYLK2	CAMK	51	91
NEK11	Другие	10	54
RPS6KA6	AGC	49	95
TBK1	Другие	49	86
TRKA	TK	29	60
TRKB	TK	52	100
TRKC	TK	29	75
VEGF-R1	TK	50	92
WEE1	Другие	33	61

Таблица 3F.2: Некоторые киназы/подсемейства киназ, проявляющие различное ингибирование между соединением C7 и соединением B3.

Название киназы	Семейство киназ	Соединение Остаточная активность (%) при 1 мкМ	
		C7	B3
FLT3	TK	60	32
JAK1	TK	30	104
MST4	STE	41	107
NEK11	Другие	10	89
RET	TK	23	98

[800] Действительно, особое значение имеет дифференциальный характер ингибирования, проявляемый соединением C7 по сравнению с обоими соединениями A8 и B3 для следующих киназ (таблица 3G). Показано, что соединение C7 является более

эффективным, чем соединение A8 предшествующего уровня техники (дазатиниб), в отношении ряда ключевых киназ, перечисленных в таблице 3G, в частности таких киназ, которые представляют собой TKL (например, киназ семейства ACV, RAF1 и BRAF и TBFB-R1), так и к киназам CMGC p38-альфа и -бета. Кроме того, соединение C7 (соединение формулы (Ib)/(Ic) является значительно более сильным ингибитором таких киназ, чем соединение B3 (также соединение формулы (Ib)/(Ic)). Особо следует отметить, заключается также в том, что соединение C7 является очень сильным ингибитором NEK11 (остаточная активность всего 10%), в то время как такая киназа лишь умеренно ингибируется дазатинибом (остаточная активность более 50%) и практически не ингибируется соединением B3 (почти 90% остаточная активность).

Таблица 3G: Дифференциальный характер ингибирования соединения C7 по сравнению с дазатинибом (A8) и соединением B3

Название киназы	Семейство киназ	Соединение Остаточная активность (%) при 1 мкМ		
		C7	A8	B3
ACV-R1	TKL	12	22	48
ACV-R1B	TKL	1-2	10	41
ACV-R2A	TKL	2-3	7-8	34
BRAF	TKL	8-9	15	46
JAK1	TK	30	41	107
MAP3K11	STE	16	49	61
NEK11	Другие	10	54	89
p38-альфа	CMGC	3-4	12	38
p38-бета	CMGC	13	25	63
RAF1	TKL	4-5	14	46
RET	TK	23	39	98
TGFB-R1	TKL	1-2	5-6	28

[801] Тестирование IC_{50} отражает одно или несколько из этих (или других) различий и подтверждает, что по сравнению с соединением A8 (дазатиниб) [и/или соединением B3] соединение C7 формулы (Ib)/(Ic) демонстрирует дифференциальный профиль ингибирующей активности в отношении ряда вышеуказанных киназ. Например, было определено, что IC_{50} соединения C7 по отношению к киназы TGFB-R1 составляет примерно 490 нМ для C7 и 880 нМ для A8 (Международный центр изучения киназ, Dundee).

Пример 4 [сравнительный]. Ингибирование мутантов киназы Abl1 ингибиторами киназы формулы (Ib)/(Ic) и дазатинибом.

[802] Продемонстрировано, что ингибиторы киназ формулы (Ib)/(Ic) (например, C3,

C4 и C7, и B3) также способны ингибировать клинически значимые мутанты ABL1, например, которые связаны с резистентностью CLL к иматинибу, стандарту помощь при CLL (таблица 4A). Например, ингибиторы формулы (Ib)/(Ic) не только являются более сильными ингибиторами ABL1 дикого типа (wt), чем иматиниб (2,60 мкМ против 1060 нМ), они также являются мощными ингибиторами всех этих соответствующих мутантов ABL (кроме T315I) и показывает IC_{50}, сравнимую с A8. Подобным образом тестируют другие соединения формулы (Ib)/(Ic).

Таблица 4A: Ингибирование мутантов киназы Abl1.

Киназа ABL1 wt/мутант	Область киназы	Соединение: IC_{50} (мкМ)					
		C3	C4	C7	B3	иматиниб	A8 (дазатиниб)
wt	Н/Д	18,3	9,20	2,13	2,60	1060	1,70
G250E	P-петля	101	45,6	9,16	10,2	10600	5,78
Q252H		29,7	15,2	3,17	3,70	1670	2,47
Y253F		16,1	11,0	2,81	4,00	7910	2,45
E255K		111	51,6	12,5	15,3	14500	8,88
T315I	Сайт связывания АТФ	43800	23400	1990	33100	>100000	5230
F317I		823	189	9,83	12,8	3440	4,21
M351T	Контакт SH2	37,0	19,4	2,99	4,12	3550	3,19
H396P	Петля	32,5	13,2	2,87	3,70	1410	2,48

[803] Коротко, был проведен радиометрический анализ протеинкиназы ABL1, как описано в примере 1, за исключением того, что активность [гамма-33P]-АТФ составляет прибл. $7x10^5$ имп./мин на лунку, и количество и субстрат для каждой формы киназы ABL1 такое, как показано в таблице 4B.

Таблица 4B: Параметры анализа для мутантных протеинкиназ ABL1.

Название киназы	Конц. киназы (нг/50 мкл)	Конц. киназы (нМ*)	Конц. АТФ (мкМ)	Субстрат	Конц. субстрата (мкг/50 мкл)
ABL1 wt	5	1,3	0,3	Poly(Ala, Glu,Lys, Tyr)6:2:5:1	0,125
ABL1 G250E	10	2,6	0,3	Poly(Ala, Glu,Lys,	0,25

Название киназы	Конц. киназы (нг/50 мкл)	Конц. киназы (нМ*)	Конц. АТФ (мкМ)	Субстрат	Конц. субстрата (мкг/50 мкл)
				Tyr)6:2:5:1	
ABL1 Q252H	10	2,6	0,3	Poly(Ala, Glu,Lys, Tyr)6:2:5:1	0,125
ABL1 Y253F	5	1,3	0,3	Poly(Ala, Glu,Lys, Tyr)6:2:5:1	0,25
ABL1 E255K	10	2,6	0,3	Poly(Ala, Glu,Lys, Tyr)6:2:5:1	0,25
ABL1 T315I	10	2,6	0,1	Poly(Ala, Glu,Lys, Tyr)6:2:5:1	0,125
ABL1 F317I	10	2,6	0,3	Poly(Ala, Glu,Lys, Tyr)6:2:5:1	0,125
ABL1 M351T	10	2,6	0,3	Poly(Ala, Glu,Lys, Tyr)6:2:5:1	0,125
ABL1 H396P	10	2,6	0,3	Poly(Ala, Glu,Lys, Tyr)6:2:5:1	0,125

* Максимальные молярные концентрации фермента для анализа, подразумевающие ферментные препараты, содержащие исключительно 100% активный фермент.

Пример 5.1. Улучшенные свойства ADMET ингибиторов киназ формулы (Ia).

ADMET свойства соединений с фторированными заместителями R^6 соединений формулы (Ia):

[804] С помощью анализов, описанных в другом месте (например, ниже в примере 5.1, например, в связи с данными, представленными в таблице 5A), авторы изобретения демонстрируют, что ингибиторы киназы формулы (Ia) (фторированные C7-подобные соединения, например, **E4, E9** и **E10**) демонстрируют сравнимые, а в некоторых аспектах даже улучшенные лекарственные свойства в ряде анализов ADMET in vitro, включая связывание с белками плазмы, стабильность и проникновение в клетки (таблицы 5.1A и 5.1B).

[805] В целом, они показывают, что фторированные соединения серии C7 демонстрируют высокое связывание с белками плазмы крови человека и мыши (>95%). Однако **C7** и все фторированные C7-подобные соединения, а также дазатиниб, показали превосходную стабильность в плазме крови человека и мыши с T1/2 >150 мин.

[806] Соответственно, фторированные C7-подобные ингибиторы киназы

(например, **E4, E9** и **E10**) нестабильны в микросомах печени человека и мыши (период полураспада в диапазоне 10-20 минут, собственный клиренс в пределах 70-250 мкл/мин/мг; таблица 5.1A). Эти микросомальные стабильности классифицируют соединения как препараты с высоким клиренсом.

[807] Действительно, в присутствии гепатоцитов человека, **E9** и **E10** демонстрируют период полужизни в диапазоне 21-30 мин, что подтверждает их принадлежность к препаратам с высоким клиренсом. Однако **C7** и **E4** демонстрируют повышенную стабильность с периодом полужизни прибл. 1 ч, классифицируя их скорее как препараты со средним и высоким клиренсом (таблица 5.1A).

[808] Фторированные C7-подобные производные демонстрируют повышенную стабильность в присутствии гепатоцитов мыши и могут быть классифицированы как препараты со средним клиренсом, с типовым периодом полужизни в диапазоне 50-78 минут (таблица 5.1A).

Таблица 5.1A: Сравнительная стабильность и растворимость ингибиторов киназы формулы (Ia) по сравнению с C7.

Анализ	Параметр	Соединение							
		A8	B3	C7	E3	E4	E9	E10	E11
Микросомальная стабильность печени человека	Период полужизни (мин)	10	58	10	16	22	11	12	19
	Внутренний клиренс (мкл/мин/мг)	141	24	142	86	65	131	120	72
Микросомальная стабильность печени мыши	Период полужизни (мин)	18	62	13	18	20	9	14	21
	Внутренний клиренс (мкл/мин/мг)	72	22	110	76	70	158	99	66
Стабильность гепатоцитов человека	Период полужизни (мин)	НТ	НТ	54	34	64	24	21	26
	Внутренний клиренс (мкл/мин/мг)	НТ	НТ	26	41	22	58	67	55
Стабильность гепатоцитов мыши	Период полужизни (мин)	НТ	НТ	50	63	78	65	78	56
	Внутренний клиренс (мкл/мин/мг)	НТ	НТ	28	22	18	21	18	25
Связывание белков плазмы	Доля несвязанных (%)	2	7	2	2	<1	1	1	3

человека	Восстановление через 4 часа (%)	НТ	НТ	75	76	77	92	74	77
Связывание с белками плазмы мыши	Доля несвязанных (%)	3	11	3	4	2	1	1	1
	Восстановление через 4 часа (%)	93	НТ	87	89	80	88	101	98

НТ=не тестировано

[809] Путем тестирования в тех же, подобных или аналогичных анализах коэффициента эффлюкса MDR1-MDCK, как описано ниже (например, в связи с данными, показанными в таблице 5D), исследователи показывают, что коэффициенты эффлюкса (MDCK-дикий тип) ингибиторов киназы формулы (Ia) (фторированные **C7**-подобные производные) находятся в диапазоне 2-4, тогда как коэффициенты выхода MDCK-MDR1 для **E9** и **E10** находятся в более низком диапазоне 20-30, и для **C7** и E4 в диапазоне 40-50. Поскольку все эти соединения демонстрируют эффективные коэффициенты эффлюкса MDCK-MDR1> 10, они, скорее всего, являются субстратами P-gp (таблица 5.1B).

Таблица 5.1B: Средние коэффициенты эффлюкса C7 и ингибиторов киназы формулы (Ia) в клетках MDCK дикого типа и MDCK-MDR1.

Анализ	Параметр	Соединение					
		C7	E3	E4	E9	E10	E11
Клетки MDCK дикого типа	Среднее значение Papp A>B (10^{-6} см/с)	9	7	5	10	10	8
	Средний коэффициент эффлюкса (масс.)	4,0	4,3	4,1	1,0	1,6	2,6
Клетки MDCK-MDR1	Среднее значение Papp A>B (10^{-6} см/с)	2	2	3	5	4	3
	Средний коэффициент эффлюкса (MDR1)	52	53	43	26	31	61
Коэффициент эффлюкса, управляемый P-gP (MDR1/wt)		13	12	11	27	19	24

[810] Другие ингибиторы фторированной C7-подобной киназы формулы (Ia) тестируют в тех же, подобных или аналогичных анализах.

Свойства ADMET других соединений, описанных в настоящем документе, в том числе соединений формулы (Ib)/(Ic): [сравнительный]

[811] Демонстрируют, что ингибиторы киназ формулы (Ib)/(Ic) (например, C2, C4, C8, C9 и C12 и B3) демонстрируют улучшенные лекарственные свойства в ряде ADMET in vitro (всасывание, распределение, метаболизм, выведение, токсичность), включая анализы растворимости, стабильности, связывания с белками плазмы, ингибирования

CYP450 и ингибирования hERG (таблицы 5A, 5B, 5C и 5D). Другие соединения формулы (Ib)/(Ic) тестируют аналогичным образом.

[812] Для перорально вводимого препарата, дазатиниб является плохо растворимым соединением с измеренной кинетической растворимостью даже менее 5 мкМ. Тем не менее, ингибитор киназы B3 показывает значительно улучшенную растворимость 82 мкМ.

[813] В отдельном эксперименте, соединения C2, C4, C7, C8, C9 и C12 формулы (Ib)/(Ic) тестируют аналогичным образом, и все (кроме C7) показали еще более повышенную кинетическую растворимость от 128 до даже 195 мкМ (для соединения C12).

[814] Кроме того, как описано выше, дазатиниб имеет чрезвычайно короткий период полужизни у человека (общий средний конечный период полужизни составляет всего 3-5 часов; раздел 12.3 «Фармакокинетика» Полной информации по медицинскому применению препарата SPRYCEL). Это отражено в том, что он показывает очень короткий период полужизни при тестировании в тестах на живую микросомальную (LM) стабильность на человеке (h) и мыши (m). Напротив, ингибитор киназы B3 демонстрирует значительно улучшенную стабильность как в анализах hLM, так и в mLM, со значительно улучшенным периодом полужизни, внутренним клиренсом и % соединения, оставшимся после 40-минутной инкубации, с почти в 6 раз более длительным периодом полужизни и 10 раз большим количеством препарата, оставшегося через 40 минут, чем дазатиниб в анализе hLM.

[815] В отдельном эксперименте, соединения C2, C4, C7, C8, C9 и C12 тестируют аналогичным образом, и все (кроме C7) демонстрируют повышенную стабильность в микросомах печени человека и мыши, где соединения C8, C9 и C12 имеют период полужизни свыше 100мин.

[816] Было показано, что как дазатиниб, так и ингибиторы киназы формулы (Ib)/(Ic) (например, C2, C4, C8 и C9 и B3) умеренно связываются с белками плазмы как человека, так и мыши, где некоторые ингибиторы киназы формулы (Ib)/(Ic) (например, C2, C8 и C9 и B3) показывают заметное увеличение (до 2-5 раз) количества свободного лекарственного средства в плазме человека (т. е. не связанного с белками плазмы и потенциально доступного для фармакологической активности), чем у не связанного дазатиниба, и этот эффект был еще более выражен в плазме мыши. Действительно, некоторые соединения формулы (Ib)/(Ic) показывают очень низкое связывание с белками плазмы: соединение C12 остается более чем на 90% не связанным в плазме как человека, так и мыши.

[817] Соответственно, ингибиторы киназ формулы (Ib)/(Ic) демонстрируют в некоторых случаях (например, C2, C8, C9 и C12 и B3) значительно улучшенные лекарственные свойства по сравнению с дазатинибом по этим параметрам ADMET in vitro (таблица 5A). Аналогичным образом исследуют другие соединения формулы (Ib)/(Ic), например, одно или несколько соединений D1-D10.

Таблица 5A. Улучшенная растворимость и стабильность ингибиторов киназы,

включая ингибиторы формулы (Ib)/(Ic).

Анализ	Параметр	Соединение	
		B3	A8
Растворимость	Кинетическая растворимость (мкМ)	82	<5
Микросомальная стабильность в печени человека	Период полужизни (мин)	58	10
	Внутренний клиренс (л/мин/мг)	24	141
	% остаток через 40 минут (%)	60	6
Микросомальная стабильность в печени мыши	Период полужизни (мин)	62	18
	Внутренний клиренс (л/мин/мг)	22	77
	% остаток через 40 минут (%)	63	22
Связывание белков плазмы человека	Доля несвязанных (%)	7	2
Связывание белков плазмы мыши	Доля несвязанных (%)	11	3

Анализ	Параметр	Соединение					
		C2	C4	C7	C8	C9	C12
Растворимость	Кинетическая растворимость (мкМ)	160	128	13	189	174	195
Микросомальная стабильность в печени человека	Период полужизни (мин)	>86	12	5	>100	>100	>100
	Внутренний клиренс (л/мин/мг)	<17	115	253	<14	<14	<14
	% остаток через 40 минут (%)	69	10	1	81	89	91
Микросомальная стабильность в печени мыши	Период полужизни (мин)	40	37	12	>100	>100	>100
	Внутренний клиренс (л/мин/мг)	35	38	111	<14	<14	<14
	% остаток через 40 минут (%)	48	45	10	86	83	105
Связывание белков плазмы человека	Доля несвязанных (%)	9	2	<1	5	6	>90

Связывание белков плазмы мыши	Доля несвязанных (%)	30	14	5	62	44	>90

[818] Испытания на растворимость и стабильность проводят компанией Charles River Inc. на их сайте UK Discovery (Cambridge, UK) в соответствии с их применимыми стандартными операционными процедурами (ADME-SOP-01 для растворимости; AMDE-SOP-100 для стабильности микросом; AMDE- SOP-90 для связывания с белками плазмы).

[819] Известно, что дазатиниб ингибирует определенные ферменты цитохрома P450 (CYP450); включая те, которые участвуют в его метаболизме. Действительно, хотя дазатиниб метаболизируется в организме человека главным образом ферментом цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), он также является зависящим от времени ингибитором CYP3A4. Действительно, дозировка дазатиниба должна быть значительно снижена (например, от 100 мг в день до 20 мг в день), если пациент одновременно принимает сильный ингибитор CYP3A4 (см. выше). Однако показано, что ингибитор киназы B3 не ингибирует значительно ни один из протестированных ферментов CYP450, что важно, B3 не является ингибитором CYP3A4 или CYP2C8, которые, как известно, также ингибируются дазатинибом (таблица 5B).

[820] Другие ингибиторы киназ формулы (Ib)/(Ic) (например, один или несколько из C1-C13 и/или D1-D10) тестируют в тех же, подобных или аналогичных анализах на ингибирование CYP450.

Таблица 5B: Ингибитор киназы B3 не ингибирует ферменты CYP450 2C8 и 3A4.

Фермент CYP450	Соединение: IC_{50} (мкМ)	
	B3	A8 (дазатиниб)*
1A2	>30	>50
2A6	НТ	35
2B6	>30	>50
2C8	>30	12
2C9	>30	50
2C19	>30	>50
2D6	>30	>50
3A4 (M)	>30	18
3A4 (T)	>30	17

* Значения взяты со страницы 33 Доклинического обзора NDA 21-986 для SPRYCEL (дазатиниб)

[821] Анализы ингибирования CYP450 (не для A8) проводит компания Charles River Inc на их сайте UK Discovery (Cambridge, UK) в соответствии с применимыми стандартными операционными процедурами (ADME-SOP-97). Значения ингибирования CYP450 для дазатиниба взяты со страницы 33 доклинического обзора NDA 21-986 для SPRYCEL (дазатиниб).

[822] Одним из «предупреждений и предосторожностей» дазатиниба (полная информация по назначению SPRYCEL) является то, что он может удлинять реполяризацию желудочков сердца (интервал QT). Действительно, в нем сообщается: что до 1% пациентов с CML в клинических исследованиях испытывали удлинение интервала QT, и нежелательные реакции со стороны сердца были зарегистрированы у 5,8% из 258 пациентов, принимавших дазатиниб, включая 1,6% пациентов с кардиомиопатией, застойной сердечной недостаточностью, диастолической дисфункцией, фатальным инфарктом миокарда и дисфункцией левого желудочка.

[823] Потенциальные кардиологические риски дазатиниба уже были признаны в ходе процесса NDA, и резюмированы на странице 3 Фармакологического обзора и оценки токсичности NDA 21-986: «На основе in vitro анализа по волокнам Пуркинье hERG и кролика, дазатиниб потенциально вызывает удлинение интервала QT», и дазатиниб, как сообщается на странице 31 там же, ингибирует токи hERG примерно на 6%, 36% и 77% при дозах 3, 10 и 3 мкм, соответственно, и расчетная IC_{50} составляет 14,3 мкм.

[824] В противоположность этому, как показано в таблице 5C, ингибитор киназы B3 практически *не демонстрирует* предрасположение к hERG, генерируя значение IC50, превышающее или равное максимальной тестируемой концентрации (30 мкМ), и при 30 мкМ ингибирует hERG только на 7,7% (+/-1,0%) по сравнению с зарегистрированным 76,8% (+/-4,5%) ингибированием hERG при 30 мкМ дазатиниба.

[825] Другие ингибиторы киназ формулы (Ib)/(Ic) (например, один или несколько из C1-C13 и/или D1-D10) тестируют в тех же, подобных или аналогичных анализах на ингибирование hERG.

Таблица 5C: Ингибитор киназы B3 не ингибирует hERFG.

Параметр анализа hERG	Соединение	
	B3	A8 (дазатиниб)*
IC_{50} (мкМ)	>30	14,3
Протестированная максимальная концентрация (мкМ)	30	30
Ингибирование при 30 мкМ (%)	7,7 +/- 1,0%	76,8 +/- 4,5%

* Значения взяты со страницы 31, NDA 21-986 Фармакологический обзор и оценка токсичности для SPRYCEL

[826] Анализы ингибирования hERG (не для A8) проводит Charles River Inc. на их сайте UK Discovery (Cambridge, UK). Коротко, способность тестируемого соединения ингибировать калиевый канал hERG определяют с использованием линии клеток, стабильно трансфицированных Charles River ChanTest® hERG-HEK, на автоматизированной электрофизиологической платформе Sophion Qube. Анализ проводят при комнатной температуре, и регистрацию следового тока hERG от отдельных клеток проводят с использованием QChips с одним отверстием. Клетки выдерживают при напряжении -80 мВ, и затем ступенчато изменяют до +40 мВ в течение 2 секунд, и затем

ступенчато изменяют до -40 мВ еще на 2 секунды, что представляет собой 1 экспериментальный цикл. Этот протокол напряжения применяют каждые 15 секунд в течение всего эксперимента. Периоды добавления носителя и второго соединения применяют в течение 20 циклов. Период добавления 1 соединения применяют в течение 10 проходов. Эффективность (IC50) тестируемого соединения в отношении ингибирования канала hERG определяют по кривой концентрация-ответ, полученной для 8 концентраций тестируемого соединения с 4 повторами на концентрацию. Концентрацию соединения дважды добавляют в тестовую лунку, чтобы обеспечить полную замену внешнего буфера на тестируемое соединение. Всего, соединение наносят на лунку в течение 450 секунд. Используемые фильтры контроля качества: сопротивление цельноклеточной мембраны ≥200 МОм и амплитуда тока носителя ≥400 пА. Методология анализа включает: измеряют пиковые следовые токи, вызванные стадией до -40 мВ, для анализа доли ингибирования тестируемыми соединениями. Пиковые следовые токи сначала нормализуют по добавлению носителя (0,3% ДМСО) в той же лунке. Строят график зависимости доли ингибирования от концентрации соединения Log10 и определяют IC50 с использованием сигмоидального уравнения доза-ответ. Значения ингибирования hERG для дазатиниба берут со страницы 31 Фармакологического/токсического обзора и оценки NDA 21-986 для SPRYCEL (дазатиниб).

[827] Анализы для определения эффективного коэффициента эффлюкса MDR1-MDCK показывают, что дазатиниб является субстратом для помпы MDR1 и активен из клеток, которые экспрессируют эту эффлюксную помпу (эффективный коэффициент эффлюкса 18,3). Хотя невозможно сделать окончательный вывод об относительном эффлюксе B3, для соединения формулы (Ib)/(Ic) (эффективный коэффициент эффлюкса >9,6) из-за предела обнаружения соединения в направлении A>B в клетках MDCK-MDR1, есть указание на то, что ингибитор киназы B3 показывает значительно отличающиеся параметры в этом анализе по сравнению с дазатинибом (таблица 5D).

[828] Другие ингибиторы киназ формулы (Ib)/(Ic) (например, один или несколько из C1-C13 и/или D1-D10) тестируют в тех же, подобных или аналогичных анализах на эффективный коэффициент эффлюкса MDR1-MDCK.

Таблица 5D: Средние коэффициенты эффлюкса в клетках MDCK дикого типа и MDCK-MDR1.

Анализ	Параметр	Соединение	
		B3	A8 (дазатиниб)
MDCK клетки дикого	Среднее значение Papp A>B (10^{-6} см/с)	6,8	21
	Среднее значение Papp B>B (10^{-6} см/с)	20	49
	Среднее восстановление A>B (%)	103	100

типа	Среднее восстановление B>A (%)	120	107
	Средний коэффициент эффлюкса (wt)	2,9	2,4
Клетки MDCK-MDR1	Среднее значение Papp A>B (10^{-6} см/с)	<0,8	2,4
	Среднее значение Papp B>B (10^{-6} см/с)	20	105
	Среднее восстановление A>B (%)	93	94
	Среднее восстановление B>A (%)	103	117
	Средний коэффициент эффлюкса (MDR1)	>27	43,4
Эффективный коэффициент эффлюкса (MDR1/wt)		>9,6	18,3

[829] Анализ эффективного эффлюкса MDR1-MDCK провела (или проводит) компания Charles River Inc на их сайте UK Discovery (Cambridge, UK) в соответствии с применимыми стандартными операционными процедурами (ADME-SOP-56).

Пример 5.2. Исследования фармакокинетики и переносимости ингибиторов киназ, описанных в настоящем документе.

Исследования фармакокинетики и переносимости соединений с фторированными заместителями R^6 соединений формулы (Ia):

[830] Скрининговые ФК свойства ингибиторов киназ формулы (Ia) (фторированные C7-подобные соединения, например, **E4, E9** и **E10**) тестируют (например, с использованием анализов, описанных в связи с таблицей 5.2B ниже), и их можно сравнивать с таковыми для **C7** и **A8** (дазатиниб).

[831] После перорального приема 30 мг/кг (п/о, per os) исследователи неожиданно продемонстрировали улучшенное воздействие ингибиторов киназы формулы (Ia) (например, **E4** и **E9**) на мышей по сравнению с **C7, B3** и дазатинибом (**C8**). Оба, **E4** и **E9,** демонстрируют сниженный клиренс лекарственного средства и, следовательно, ФК свойства выше, чем у **C**7 (таблица 5.2C).

[832] Соответственно, **E4** демонстрирует сниженный клиренс лекарственного средства по сравнению с **C7.** Уровни в сыворотке через 6 часов показывают 9,6-кратное и 5-кратное улучшение общей и свободной концентраций в сыворотке, соответственно, по сравнению с **C7.** Кроме того, концентрация **E4** через 6 часов увеличена в 3 раза по сравнению с дазатинибом.

[833] С другой стороны, **E9** и **E11** демонстрируют несколько улучшенный клиренс лекарственного средства по сравнению с **C7. E9** демонстрирует 4,5-кратное и 2-кратное улучшение общей и свободной концентрации в сыворотке по сравнению с **C7,** соответственно, и **E11** демонстрирует 3,1-кратное и 2-кратное улучшение общей и свободной концентрации в сыворотке по сравнению с **C7,** соответственно. Однако концентрации **E9** и **E11** в сыворотке сопоставимы с дазатинином.

[834] **E4,** и также в некоторой степени **E3,** демонстрируют незначительное увеличение C_{max} по сравнению с **A8** (дазатиниб) и **C7,** в то время как **E9, E10** и **E11** не демонстрируют никакого повышения C_{max}. Скрининговые ФК характеристики **E9**

оказались не лучше, чем у **E4.**

Таблица 5.2C: Скрининг ФК свойств ингибиторов киназ формулы (Ia) у мышей по сравнению с дазатинибом и C7

Соединения	Концентрация в плазме в момент времени после перорального приема 30 мг/кг		
	Концентрация в плазме через 6 ч (нМ)	Свободная концентрация в плазме через 6 ч (нМ)	$C_{макс.}$через 2 часа (нг/мл)
A8	243	6	550
B3	29	3	56
C7	69	3,7	347
E3	73	3,7	889
E4	662	17,9	1212
E9	309	7,7	426
E10	157	3,3	374
E11	219	7,7	487

[835] Скрининг ФК свойств других ингибиторов киназы формулы (Ia) тестируют аналогичным образом и сравнивают со свойствами других соединений, описанных в настоящем документе, таких как **C7, A8** (дазатиниб) и **B3.**

[836] Для дальнейшего исследования этих преимущественных ФК свойств ингибиторов киназы формулы (Ia) (фторированные C7-подобные варианты), соединения **E4, E9** и **E10**) тестируют в полном фармакокинетическом исследовании при пероральном введении (per os, п/о).

[837] Экспериментальную процедуру и определение фармакокинетических параметров проводят с использованием анализов, как описано ниже (в связи с данными, представленными в таблице 5.2A ниже).

[838] Изобретатели особенно удивлены тем, что при пероральном введении тестируемые ингибиторы киназы формулы (Ia) демонстрируют улучшенное воздействие и эффективность *лекарственного средства in vivo* (таблица 5.2D).

[839] Неожиданно, изобретатели обнаружили, что Cmax свободных соединений формулы (Ia) значительно выше, чем у дазатиниба (**A8**), а также особенно выше, чем у известного гетероциклического соединения B2, а также у структурно родственного соединения **C7.** Кроме того, неожиданно оказалось, что ФК параметры тестируемых соединений демонстрируют две формы фармакокинетических кривых: для соединения **E4** характерна кривая, аналогичная **C7** (но в целом повышенный уровень свободного соединения), в то время как соединения E9 и E10 демонстрируют более короткий период полужизни, но с Cmax для свободного соединения в плазме (фигура 24). Эти различные формы ФК кривых обеспечивают возможность разработки различных дозировок и схем лечения для этих соединений формулы (Ia) в качестве кандидатов в лекарственные

средства, обладающих во всем остальном одинаковым механизмом действия.

[840] В частности, при пероральном введении этих соединений демонстрируют значительно улучшенную AUC общего и свободного уровней в плазме для **E4, E9** и **E10** по сравнению с **C7.** Однако различия в свободных уровнях в плазме не так заметны, как в общих уровнях в плазме (таблица 5.2D), поскольку связывание с белками плазмы выше для **E4, E9** и **E10** (см. таблицу 5.1A). Кроме того, абсорбция и/или клиренс **E9** и **E10** отличаются от **E4** и **C7.** В общем, изобретатели были удивлены, обнаружив, что соединение **E9,** в частности, демонстрирует значительно улучшенные свойства DMPK по сравнению с **C7.**

Таблица 5.2D: Свойства DMPK ингибиторов киназы формулы (Ia) (**E4, E9** и **E10**) по сравнению с **C7, B3** и **A8** (дазатиниб)

Параметр ДМПК	Соединение					
	E4		E9		E10	
Доза:	30 мг/кг п/о		30 мг/кг п/о		30 мг/кг п/о	
Концентрация в плазме	Общая	Свободная	Общая	Свободная	Общая	Свободная
C_{max} (нг/мл):	1237,07	33,40	2688,72	66,92	2040,24	42,36
T_{max} (ч):	2,00	2,00	0,25	0,25	0,25	0,25
$t_{1/2}$ (ч):	4,49	4,49	2,76	2,76	4,35	4,35
AUC_{last} (нМ*ч):	5479,99	147,93	9584,81	238,75	5917,81	122,87
AUC_{inf} (нМ*ч):	5495,75	148,39	9631,95	239,92	6168,06	128,06
% AUC_{extrap}:	0,31	0,31	0,49	0,49	4,05	4,05
MRT_{last} (ч):	5,88	5,88	3,38	3,38	4,10	4,10
Rsq	0,90	0,90	0,84	0,84	0,81	0,81

Параметр ДМПК	Соединение					
	C7		A8 (dasa)		B3	
Доза:	30 мг/кг п/о		30 мг/кг п/о		30 мг/кг п/о	
Концентрация в плазме	Общая	Свободная	Общая	Свободная	Общая	Свободная
C_{max} (нг/мл):	474,16	21,34	550	14,4	99	10,7

T_{max} (ч):	2,00	2,00	2,00	2,00	0,5	0,5
$t_{1/2}$ (ч):	1,42	1,42	3,0	3,0	2,4	2,4
AUC_{last} (нМ*ч):	1157,10	52,07	6465	НР	589	НР
AUC_{inf} (нМ*ч):	1306,48	58,79	6487	НР	697	НР
% AUC_{extrap}:	11.24	11.24	0,3	НР	14	НР
MRT_{last} (ч):	2,75	2,75	НР	НР	НР	НР
Rsq	0,99	0,99	НР	НР	НР	НР

НР=не рассчитано

[841] Максимально переносимую дозу (MTD) ингибиторов киназы формулы (Ia) (например, **E4, E9** и **E10**) исследуют на мышах C57BL/6 (например, с помощью анализов, описанных в связи с фигурами 10A, B и C), и показывают в таблице 5.2E. Исследуемые дозы определяют, *среди прочего,* растворимостью конкретных соединений. После рассмотрения полученных результатов, наблюдаемых свойств DMPK каждого соединения и значения IC50 SIK3 предлагают дозу BID для исследования эффективности на мышах in vivo (с использованием опухолей MC38).

Таблица 5.2E: DLT при введении ингибиторов киназы формулы (Ia) по сравнению с C7

Соединения	DLT@QD дозирование	DLT@BID дозирование	HRD in vivo @QD	HRD in vivo @BID	Предлагаемая(ые) доза(ы) BID для исследования in vivo
C7	н.о. @100 мг/кг	н.о. @100 мг/кг	100 мг/кг	100 мг/кг	100 мг/кг
E4	н.о. @80 мг/кг	60-80 мг/кг	80 мг/кг	33 мг/кг	40 мг/кг
E9	н.о. @50 мг/кг	н.о. @50 мг/кг	50 мг/кг	50 мг/кг	25 & 50 мг/кг
E10	н.о. @30 мг/кг	н.о. @30 мг/кг	30 мг/кг	30 мг/кг	30 мг/кг

н.о.=не обнаружено; DLT=дозолимитирующая токсичность; HRD=максимальная рекомендуемая доза

Исследования фармакокинетики и переносимости других соединений, описанных в настоящем документе, в том числе соединений формулы (Ib)/(Ic): [сравнительные]

[842] Было обнаружено, что хотя соединение C7 (соединение формулы (Ib)/(Ic))

проявляет менее благоприятные свойства ADMET in vitro по сравнению с дазатинибом или соединением B3 (также соединением формулы (Ib)/(Ic)), при тестировании in vivo, соединение C7 демонстрирует существенно улучшенные фармакокинетические свойства по сравнению с соединением B3 (а также подходящий фармакокинетический профиль со ссылкой на дазатиниб). Например, в таблице 5A (пример 5.1) показано, что соединение C7 демонстрирует снижение метаболической стабильности при тестировании in vitro с микросомами печени человека или мыши и более высокое связывание с белками плазмы человека и мыши в каждом случае по сравнению с дазатинибом (а также с соединением B3). Тем не менее, при тестировании in vivo, соединение C7 демонстрирует свойства метаболизма лекарственного средства и фармакокинетические свойства (DMPK), которые значительно улучшены по сравнению со структурно родственным соединением B3 (таблица 5.2A).

[843] Также было замечено, что подходящие фармакокинетические свойства соединения C7 все же отличаются от дазатиниба (A8), и это дает новые возможности дозирования этого активного соединения C7 по сравнению с теми возможностями, которые дает дазатиниб. Например, после перорального введения, соединение C7 демонстрирует такой же период полужизни и биодоступность, что и дазатиниб, но демонстрирует более высокий клиренс и примерно 1/3 от AUC дазатиниба (таблица 5.2A).

[844] Хорошо известно, что схемы дозирования, особенно в комбинации (порядок и время) с другими терапевтическими агентами, составляют основу многих важных и успешных противораковых терапий. Соответственно, присутствие такого соединения, как C7, обладающего киназной активностью, аналогичной дазатинибу, но другим фармакокинетическим профилем, позволяет разрабатывать, исследовать и (клинически) тестировать новые и (потенциально) терапевтически эффективные схемы лечения рака.

[845] В частности, недавно было показано, что дазатиниб может действовать как фармакологический переключатель для CAR T-клеток (Mestermann et al. 2019, Sci Transl Med 11: eaau5907). CAR T-клетки вводят в виде однократного лечения «живым лекарством». Они способны сохраняться у пациентов в течение нескольких лет и подвергаться последовательной экспансии, сокращению и повторной экспансии in vivo при (повторном) воздействии антигена, и, как следствие, терапия CAR-T-клетками связана со значительными острыми и хроническими побочными эффектами, которые ограничивают клиническое использование только подходящими с медицинской точки зрения пациентами в узкоспециализированных онкологических центрах. Наиболее распространенной острой токсичностью, связанной с терапией CAR-T-клетками, является синдром высвобождения цитокинов (CRS), который запускается высвобождением воспалительных цитокинов из CAR-T-клеток и, впоследствии, из клеток врожденного иммунитета, которые продуцируют ключевой CRS цитокин, интерлейкин 6 (IL-6). Местерманн показал, что лечение дазатинибом останавливает цитолитическую активность, продуцирование цитокинов и пролиферацию CAR T-клеток in vitro и in vivo. Дозу дазатиниба можно титровать для достижения частичного или полного

ингибирования функции CAR Т-клеток. После прекращения приема дазатиниба, ингибирующий эффект быстро и полностью устраняется, и CAR Т-клетки возобновляют свою противоопухолевую функцию. В качестве ингибитора киназы с аналогичным профилем ингибирования, но отличающимися от дазатиниба фармакодинамическими характеристиками, соединение С7 можно использовать для управления активностью CAR Т-клеток в последовательностях «включение-выключение-включение функции» в реальном времени, и с другим разрешением времени, чем для дазатиниба. Путем дальнейшего (предварительного и клинического) тестирования будет определено, какая доза соединения С7 будет эффективной для такого эффекта «переключения функции» CAR Т-клеток; и эта доза может сильно отличаться (например, ниже) от дозы, необходимой для С7 для ингибирования роста опухоли в условиях монотерапии (и соответствующей модификации иммунного ответа), такой как показана в Примере 8.

Таблица 5.2А: DMPK свойства соединения С7 по сравнению с дазатинибом и В3.

Параметр DMPK	Сложный					
	С7		А8 (дазатиниб)		В3	
Доза:	1 мг/кг в/в	30 мг/кг п/о	1 мг/кг в/в	30 мг/кг п/о	1 мг/кг в/в	30 мг/кг п/о
C_{max} (нМ):	603	702	1285	1127	1234	202
T_{max} (ч):	0,08	2.0	0,08	2.0	0,083	0,5
$т_{1/2}$ (ч):	1,2	3,3	1,9	3,0	0,2	2,4
AUC_{last} (нМ*ч):	340	2328	1020	6465	437	589
AUC_{inf} (нМ*ч):	360	2337	1065	6487	450	687
% AUC_{extrap}:	5,81	0,45	4	0,3	3	14
MRT_{last} (ч):	0,7		1,3		0,25	
MRT_{inf} (ч):	1,0		1,6		0,29	
Vss (л/кг):	5,4		3,1		1,31	
CL (мл/мин/кг):	94		32		75	
F (%):	23		21		4	

[846] Фармакокинетические характеристики С7, В3 и А8 исследуют после

однократного введения каждого соединения через желудочный зонд самцам мышей CD1 (Charles River Inc, сайт UK Discovery). Соединения разбавляют смесью пропиленгликоль:вода 1:1 (об.:об.). Уровень плазмы (отбор образцов через 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 1,5 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч, 24 ч после введения лекарственного средства) C7, A8 и B3 анализируют с помощью ЖХМС/МС, и фармакокинетические параметры определяют с использованием не компартментного анализа, и номинальных уровней доз 30 мг/кг. В каждый момент времени анализируют трех животных, и каждую мышь используют в общей сложности для трех образцов плазмы.

[847] Скрининг ФК свойств других ингибиторов киназ, описанных в настоящем документе (например, ингибиторов из таблицы B, D1-D10), тестируют аналогичным образом, и их можно сравнить со свойствами C7, A8 (дазатиниб) и B3. Например, свободная концентрация соединения после введения мышам дозы 30 мг/кг перорально (per os) может быть определена для определенных моментов времени после введения (таблица 5.2B).

Таблица 5.2B: Скрининг ФК свойств некоторых ингибиторов киназы формулы (Ib)/(Ic) по сравнению с дазатинибом и B3.

Соединение	Свободная концентрация (нМ) в момент времени после приема 30 мг/кг п/о				
	2 часа	6 часов	7 часов	12 часов	24 часа
C7	32	HT	3	HT	0,10
A8 (дазатиниб)	30	HT	60	HT	0,14
B3	13	HT	3	HT	HO
D1	80	4	HT	2,14	HT
D7	43	5	HT	1,10	HT
D9	44	8	HT	2,71	HT

HO=не определено

HT=не тестировано

[848] Максимально переносимую дозу (MTD) соединения C7 исследуют путем однократного (QD) или двукратного (BID) введения различных концентраций (33 и 100 мг/кг) C7 через зонд самкам мышей C57Bl/6 в течение 7 дней подряд. Соединение C7 разбавляют 4% (об./об.) ДМСО, 72% (об./об.) пропиленгликолем+24% (об./об.) dd-водой. Самки животных C57BL/6 переносят соединение C7 в дозе до 100 мг/кг BID в течение семи дней. Соединение C7 является безопасным и не демонстрирует каких-либо признаков непереносимости (поза, вокализация, легкость обращения, слезотечение, хромодакриорея, слюноотделение, неповрежденный мех/шерсть, вставание на дыбы, возбуждение, пилоэрекция, нормальные моторные движения, пощипывание хвоста, диарея). Незначительное снижение массы тела наблюдается во всех дозированных группах по сравнению с нелеченными контрольными животными, что вызвано взятием

проб плазмы на 2 день (фигура 10A и B). Уровень C7 в плазме измеряют с помощью ЖХМС/МС, и он демонстрирует дозозависимое увеличение концентрации в плазме (фигура 10C).

Пример 5.3 [моделированный]: Профили метаболизма ингибиторов киназы, описанных в настоящем документе.

[849] Авторы изобретения исследуют профиль метаболизма соединений, описанных в настоящем документе (в частности, соединений формул (Ia), (Ib) и (Ic), и сравнивают такой профиль (и отдельные метаболиты) с известными для дазатиниба (например, Christopher et al. 2008, Drug Metab & Disp 36:1357). Например, модификации, наблюдаемые в хлор/метилфенильных или пиперазинильных группах дазатиниба, не наблюдаются при метаболизме соответствующего гетероцикла соединений формул (Ia), (Ib) и (Ic), в частности, при метаболизме соединений **C7, E4, E9, E10** и **E17** (например, **E4** или **E9**). Например, хинон-иминовый реакционноспособный метаболит дазатиниба (**A8**) (Duckett & Cameron 2010) не наблюдается для соединений (на основе тиофена), таких как **C7, E4, E9, E10** и **E17.**

[850] Профили метаболитов соединений формул (Ia), (Ib) и (Ic) (например, **E4** и **E9**) в сравнении с профилями дазатиниба (**A8**) кратко представлены ниже. Для анализа in vitro, соединения инкубируют (37°C) с гепатоцитами, полученными от разных видов (например, мыши, крысы, собаки, мини-свиньи, яванского макака и/или человека) в двух различных концентрациях (например, 2 мкМ для исследований клиренса и 10 мкМ для исследований образования метаболитов). % оставшегося исходного соединения (относительно t_0) определяют для нескольких моментов времени при инкубации с концентрацией 2 мкм, и отдельные моменты времени выбраны для профилирования/идентификации метаболитов из образцов, взятых после инкубации с концентрацией 10 мкм. Метаболиты идентифицируют с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения. Для анализа in vivo, можно использовать способы, описанные Christopher et al (2008), для изучения метаболитов у людей или, аналогично, у видов животных, таких как один или несколько видов, описанных выше.

Пример 6. In vitro клеточная противораковая и противолейкозная эффективность ингибиторов киназы, особенно ингибиторы анти-MPAL активности SIK3.

Активность ингибиторов киназы, описанных в настоящем документе, в отношении клеточных линий, связанных с острым лейкозом со смешанным фенотипом (MPAL):

[851] Авторы изобретения продемонстрировали, что соединения, описанные в настоящем документе (в частности, соединения формул (Ia), (Ib) и (Ic), демонстрируют значительную противораковую активность в отношении конкретной подгруппы клеточных линий острого миелоидного лейкоза (AML). В частности, эта подгруппа клеточных линий включает такие, которые описаны другими как положительные в отношении фосфорилированного белка энхансера миоцитов 2C (MEF2C), такого как KASUMI-1, MOLM-13 и MV4-11 (например, Brown et al 2018, Cancer Discov 8:478,

особенно Supp Fg S6a оттуда; Tarumoto et al. 2020, особенно Fig 2D оттуда); или, наоборот, pMEF2C-отрицательные клеточные линии, такие как HL-60 и HEL, или контрольные PBMC (фигура 18A). В частности, соединение **C7** демонстрирует высокоэффективную GI50 примерно 2 нМ против pMEF2C-положительной клеточной линии KASUMI-1, но при этом GI50 достигает примерно 5 мкМ против pMEF2C-отрицательной клеточной линии HEL (фигура 18B и C). Действительно, соединение **A8** (дазатиниб) также демонстрирует эффективную GI50 против этой pMEF2C-положительной клеточной линии KASUMI-1 почти такую же эффективную, как соединение **C7** (соединение **C7** 1,6 нМ и **A8** 2,8 нМ), и также против pMEF2C-положительной клеточной линии MV4-11 (соединение **C7** 480 нМ и **A8** 325 нМ).

[852] Экспрессия фактора транскрипции MEF2C является одной из характеристик острого лейкоза со смешанным фенотипом (MPAL) (также известного как «лейкоз смешанного происхождения», MLL). Другие характеристики MPAL включают: (i) присутствие хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствие реаранжировки гена лизинметилтрансферазы 2A (*KMT2A)*; (iii) присутствие (или количество) слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) присутствие мутации в гене протоонкогена K-RAS GTPase (KRAS) и/или в гене фактора транскрипции 1 семейства RUNX (RUNX1) (Slany 2009; Schwieger et al 2009; Laszlo et al. 2015; Meyer et al 2018; Tarumoto et al 2020), и, в частности, экспрессия MEF2C контролируется HDAC4 в качестве кофактора, который, в свою очередь, может сохраняться в цитоплазме при фосфорилировании киназой SIK3 (Tarumoto et al 2018; фигура 19).

[853] Соединения, описанные в настоящем документе, особенно соединения формул (Ia), (Ib) и (Ic) (такие как соединения **E4, E9, E10** и/или **E16**), являются ингибиторами SIK3 (и SIK2), и, следовательно, авторы изобретения показывают, что такие соединения подходят для лечения пролиферативных нарушений (таких как MPAL), характеризующихся экспрессией фактора транскрипции MEF2C и/или характеризующихся: (i) присутствием хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствием реаранжировки гена лизинметилтрансферазы 2A (*KMT2A)*; (iii) присутствием (или количеством) слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) присутствием мутации в гене протоонкогена K-RAS GTPase (KRAS) и/или в гене фактора транскрипции 1 семейства RUNX (RUNX1).

[854] Другие соединения, описанные в настоящем документе, также тестируют на их эффективность в отношении линий раковых клеток, которые сверхэкспрессируют MEF2C. Например, эффективные ингибиторы SIK3 **E4, E9, E10** и/или **E16** испытывают на противораковое действие против pMEF2C-положительных клеточных линий, таких как клеточные линии KASUMI-1 и MV4-11. Действительно, GI50 соединения **E4** в отношении клеток KASUMI-1 определяют как менее 7,5 нМ, и его GI50 в отношении клеток MV4-11 определяют как менее 750 нМ.

Активность других ингибиторов киназы, описанных в настоящем документе, в отношении других клеточных линий, связанных с раком и лейкозом:[сравнительная]

[855] Ингибиторы киназы формулы (Ib)/(Ic) (например, один или несколько C1-C13, или B3, и/или D1-D10) тестируют на противораковую активность в одном или нескольких клеточных анализах, и их активность в таком(их) анализе(ах) и по сравнению с дазатинибом (A8) для определения его дифференциации и/или превосходства.

[856] В одном способе, прямое цитотоксическое действие одного или нескольких таких соединений тестируют на клеточных линиях солидных опухолей in vitro с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (CTG) (Promega, кат. G7570). Опухолевые клетки, такие как MDA-MB-231 (рак молочной железы), культуры первичной меланомы M579 (как описано в Khandelwal et al., 2015, EMBO Mol Med 7:540), PANC-1 (рак поджелудочной железы), SW480 (колоректальный рак), DMS273 (рак легкого) или клеточные линии опухолей мышей, такие как B16.ova, MC38, 4T1, 1956 и т. д., инкубируют (37°C/5% CO2) в лунках титрационного микропланшета с дазатинибом (A8) или ингибитором киназы формулы (Ib)/(Ic) (например, C2, C8, C9 или C12, или B3, и/или одним или несколько из D1-D10) в ряду концентраций (например, при 0, 1, 10, 100, 1000, и 10000 нМ) в течение 48 часов. Клеточную линию K562, чувствительную к ингибитору протеинтирозинкиназы (TKI), используют в качестве контроля с 100 нМ дазатиниба. Жизнеспособные клетки определяют, добавляя в лунки 100 мкл реагента CTG и инкубируя при комнатной температуре в течение 10 мин до считывания люминесценции с помощью люминометра Tecan Spark 10M.

[857] Действительно, соединение C7 тестируют на его противораковую активность на клеточной панели, представляющей большое количество гематологических видов рака и клеточных линий (Oncolead, Karlsfeld Germany), и обнаруживают, что оно ингибирует рост множества таких клеточных линий; демонстрируя субнаномолярную активность GI50 примерно на 5 таких клеточных линиях, и активность GI50 менее 10 нМ примерно на еще 10 таких клеточных линиях. Например, через 96 часов, соединение C7 демонстрирует GI50 примерно 8 нМ при росте клеточной линии B-клеточной лимфомы WSU-NKL (фигура 15A) и GI50 примерно 9 нМ при росте клеток линии B-клеточной лимфомы DIHH-2 (фигура 15B). Подобным образом исследуют другие ингибиторы киназы формулы (Ib)/(Ic) (например, один или несколько из C1-C13 или B3 и/или D1-D10).

[858] В дополнительном или альтернативном способе тестируют противолейкозную активность одного или нескольких таких соединений, в частности, в одной или нескольких клеточных линиях, управляемых BCR-ABL или ее мутантами (например, описанными Gibbons et al. 2014, PNAS 111:3550). Генные конструкции для мутанта Bcr-Abl дикого типа (wt) и T315I (с C-концевой меткой eGFP) конструируют, как описано ранее (Donato et al. 2004, Cancer Res 64:672). Матрицу pMX/eGFP-Bcr-Abl с одним мутантом wt или T351I используют для создания матриц для дальнейших или двойных мутантов BCR-ABL, которые также связаны с резистентностью к лекарственной терапии с различными TKI лейкоза (например, T315I/V299L, T315I/F317L, T315I/F359V или другие мутации, перечисленные в таблице 6A) путем сайт-направленного мутагенеза (Stratagene). После мутагенеза, последовательность XhoI/SgrAI длиной 4 т.н., несущую

мутант (или двойной мутант), секвенируют и субклонируют в матрицу pMX/eGFP-BcrAbl (в сайтах XhoI/SgrAI), чтобы гарантировать, что никакие другие мутации не будут введены во время мутагенеза.

Таблица 6А:* Мутации BCR-ABL, связанные с резистентностью к TKI и терапевтическими опциями. Составлено на основе исследований, сообщающих о значениях IC50, полученных с использованием моделей клеточных линий.

Мутация BCR-ABL	Резистентность к лекарственному средству	Терапевтические опции
Дикий тип M244V Q252H M315T F311L L387M H396P	-	иматиниб дазатиниб нилотиниб бозутиниб
G250E F311I H396R	иматиниб	дазатиниб нилотиниб бозутиниб
V299L T315A F317L/V/I/C	дазатиниб бозутиниб	нилотиниб иматиниб
Y253H/F E255K/V E355G V279I F359V/C/I	иматиниб нилотиниб	дазатиниб
T315И	иматиниб дазатиниб нилотиниб бозутиниб	понатиниб
T315M	Все ИТК	-

* Взято из Pophali & Patnik 2016, Canc J 22:40

[859] Родительские клетки Ba/F3 (линия про-B-клеток мыши, зависимых от IL-3 мыши) сохраняют в среде RPMI с 10% FBS и 1 нг/мл IL-3 мыши. Родительские клетки Ba/F3 в количестве $2,5x10^6$ подвергают электропорации с 2,5 мкг плазмиды с использованием системы Amaxa Nucleofector. После электропорации, клетки Ba/F3

оставляют на ночь, и затем к среде добавляют пуромицин в конечной концентрации 1 мкг/мл. Трансфицированные клетки Ba/F3 культивируют в среде RPMI/IL-3/пуромицин в течение более недели. Чтобы гарантировать эквивалентную экспрессию BCR-ABL1 между клетками дикого типа и мутантными клетками, клетки Ba/F3 сортируют с помощью проточной цитометрии на положительность к eGFP. Отсортированные eGFP-положительные клетки Ba/F3 далее отбирают в среде без IL-3. Подтверждают, что скорости роста клеток одинаковы во всех клетках, трансформированных BCR-ABL1. Клетки, сохраняемые в отсутствие IL-3 более 1 недели, используют для изучения активности ингибитора. Для этого клетки инкубируют в течение 72 часов с применимыми TKI для определения их влияния на рост и выживание клеток BaF3, как описано ранее (Wu et al. 2010, Leukemia 24:869); например, с использованием ряда концентраций ингибитора киназы формулы (Ib)/(Ic) или дазатиниба, как описано выше.

[860] Аналогично, тестируют действие ингибиторов киназы формулы (Ib)/(Ic) (например, одного или нескольких из C1-C13 или B3 и/или D1-D10) или дазатиниба на моделях клеток лейкоза, несущих мутации KIT. Например, векторы, несущие KIT wt или мутации (например, связанные с лекарственной резистентностью), трансфицируют в клетки костного мозга мыши FDC-P1, и исследуют влияние соединений на пролиферацию и клоногенную активность FDC-P1/KIT (wt или мутантных) клеток, таких как описаны Liu et al. (2010, Cancer Cell 17:333).

Пример 7 [моделированный]: Противолейкозная эффективность in vivo ингибиторов киназы формул (Ia), (Ib) и (Ic) и дазатиниба.

[861] Фармакологическая активность дазатиниба in vivo и эксперименты, использованные для ее демонстрации, описаны в Научном обсуждении дазатиниба Комитетом по лекарственным препаратам для человека (CMHP) EMEA в 2006 г. В частности, следующим образом:

[862] Ингибирующее действие дазатиниба на опухоли оценивают на моделях ксенотрансплантатов CML человека, выращенных подкожно (п/к) у мышей SCID. Излечение определяют как отсутствие обнаруживаемой опухоли в течение времени, более чем в десять раз превышающего время удвоения объема опухоли после прекращения лечения.

[863] Дазатиниб был эффективен для лечения у мышей с опухолями CML человека K562 в диапазоне уровней доз (8-50 мг/кг) при пероральном введении QD в течение 10 дней по схеме «5 дней приема и 2 дня перерыва». Лечение начинают, когда опухоли достигают размера от 200 до 500 мг. Высокие дозы иматиниба не дают сравнимого ответа. Минимальную эффективную дозу дазатиниба определяют как 2,5 мг/кг. Кроме того, дазатиниб демонстрирует высокую эффективность в этой модели при внутривенном введении. Дазатиниб эффективен у мышей с большими опухолями KU812 (до опухоли >1 г) при лечении 50 мг/кг/день в течение 5 дней.

[864] Фосфорилирование SRC исследуют в периферических мононуклеарных клетках (PBMC), полученных из мышей, несущих клетки рака предстательной железы

человека (PC-3), которым вводят 1, 5, 15 или 50 мг/кг дазатиниба. Лечение дазатинибом приводит к дозозависимому ингибированию фосфорилирования SRC с почти полным ингибированием в течение 5 часов после введения 15 и 50 мг/кг. Введение 5 мг/кг приводит к ингибированию фосфорилирования SRC на 44%, тогда как 1 мг/кг практически не демонстрирует активность. Основываясь на значениях AUC 0-24 ч, отношения воздействия в плазме животных и человека составляют 0,8 и 1,9 для групп с дозами 5 мг/кг и 15 мг/кг, соответственно. На основании фармакокинетических данных делают оценку, что концентрация дазатиниба в плазме, необходимая для ингибирования 50% фосфо-SRC, должна составлять 91 нМ в PBMC.

[865] Лечение дазатинибом (10 мг/кг/день) увеличивает выживаемость у мышей, интракраниально инокулированных клетками K562 CML, и эффективность выживания выше, чем у иматиниба (300 мг/кг/день). В аналогичном исследовании наблюдают увеличение выживаемости после лечения дазатинибом в дозах 10 и 30 мг/кг/день, тогда как иматиниб в дозе 200 мг/кг/день не ингибирует рост внутричерепной опухоли. Таким образом, дазатиниб, по-видимому, имеет терапевтическое преимущество перед иматинибом при лечении внутричерепного CML.

[866] Дазатиниб проявляет активность в отношении модели CML человека у мышей независимо от того, проводилось ли лечение ежедневно в течение десяти последовательных дней или если в схему дозирования был введен короткий перерыв в лечении (5 дней приема и 2 дня перерыва). Более того, схема дозирования BID демонстрирует эффективность, которая превосходит схему дозирования QD. Следовательно, у мышей с опухолями CML человека K562, более высокая противоопухолевая активность (излечение) наблюдается в группе, получавшей дозу 1,25 мг/кг дважды в день, по сравнению с группой, получавшей дазатиниб в дозе 2,5 мг/кг один раз в день (ингибирование роста).

[867] Один или несколько ингибиторов киназы формул (Ia) (Ib) и (Ic) (например, E1 - E16, C1 - C13 или B3 и/или D1 - D10) тестируют в одном или нескольких таких исследованиях (например, в дозах 1, 1,25, 2,5, 5, 10, 25, 30 или 50 мг/кг/день) для определения его дифференциации и/или превосходства по сравнению с дазатинибом (A8); в частности, таким образом тестируют один или несколько из **C7, E9, E10** и/или **E16,** или C2, C8, C9 или C12, или B3.

[868] Дополнительно или альтернативно, одно или несколько таких соединений сравнивают на животной модели, описанной Puttini et al. (2006, Cancer Res 66: 11314), кратко, следующим образом:

[869] Самок мышей CD1 nu/nu в возрасте от пяти до 7 недель приобретают в Charles River Breeding Laboratories и содержат в стандартных лабораторных условиях. Клетки KU812Bcr-Abl+ человека суспендируют по 50 миллионов клеток в 0,5 мл PBS, и эту клеточную суспензию инъецируют подкожно в левый бок каждого животного. В другой группе мышей, про-B клетки Ba/F3 мыши, экспрессирующие Bcr-Abl WT или точечные мутанты, резистентные к иматинибу (Y253F, E255K, D276G и T315I),

суспендируют в количестве 10 миллионов клеток в 0,4 мл PBS и инъецируют п/к в сингенным голым мышам. Массу опухоли и массу тела контролируют дважды или трижды в неделю. Массу опухоли рассчитывают по формуле: масса опухоли (мг)=(d2D/2), где d и D представляют собой самый короткий и самый длинный диаметры опухоли, соответственно, измеренные в миллиметрах. Массу опухоли рассчитывают только с учетом животных с опухолью. Дазатиниб (A8) или ингибитор киназы формул (Ia), (Ib) и (Ic) (например, **C7, E9, E10** и/или **E16,** или C2, C8, C9 или C12, или B3) дают через желудочный зонд со дня после инфузии клеток (например, в дозах 1,25, 2,5, 5, 10, 30 или 50 мг/кг/день), через 8 дней после инъекции клеток, когда опухоли вступают в фазу роста, или через 15 дней, мышам, несущим поддающиеся измерению опухоли. Животные, получавшие плацебо, получают ту же схему только с носителем.

[870] В качестве еще одного дополнительного или альтернативного способа, одно или несколько таких соединений сравнивают на животной модели, описанной Fauvel et al (2013, Am J Can Sci 2:28), кратко следующим образом:

[871] Ксенотрансплантат мышиной модели резистентного к иматинибу лейкоза получают путем подкожной инъекции Ba/F3 BCR-ABLT315I ($1x10^8$ клеток/мл стерильного PBS) в правый бок самцов бестимусных голых мышей (HSD, возраст 6-7 недель). Когда объем опухоли достигает приблизительно 50 мм3, мышей случайным образом распределяют в группы, содержащие только носитель, или группы лечения (дазатиниб или соединение B3) (пять мышей в группе). Мышей лечат либо носителем (например, ДМСО или пропиленгликолем:водой 1:1), либо соединениями (например, 5, 10 или 40 мг/кг qd; per os в течение 11 дней подряд) в носителе. Объемы опухоли в $мм^3$ определяют три раза в неделю с помощью цифрового штангенциркуля и рассчитывают по следующей формуле: Объем опухоли ($мм^3$)=длина (мм) x ширина (мм) x ширина (мм) x ½. Массу тела измеряют три раза в неделю, и за мышами ежедневно наблюдают для отслеживания признаков стресса для выявления возможной токсичности. Однофакторный дисперсионный анализ используют для статистических сравнений с использованием Prism 5.0b (программное обеспечение GraphPad) путем однофакторного ANOVA с апостериорным критерием Бонферрони.

Пример 8.1: In vivo противораковая (солидная опухоль) эффективность ингибиторов киназ формулы (Ia) и других соединений, описанных в настоящем документе, включая соединение **C7** и дазатиниб

In vivo противораковая (солидная опухоль) эффективность соединений с фторированными заместителями R^6 соединений формулы (Ia):

[872] Используя анализы, такие как те, которые описаны в другом месте в настоящем документе (например, описанные ниже в примере 8.2), авторы изобретения обнаружили, что ингибиторы киназы формулы (Ia) (фторированные C7-подобные варианты, например, **E4, E9 и E10)** демонстрируют неожиданно значительные результаты in vivo противораковой эффективности.

[873] Подобно тому, как описано в таблице 8A (см. пример 8.2), используют

следующую схему исследования (таблица 8.1A). Дозы и схемы введения тестируемых ингибиторов киназы формулы (Ia) адаптированы в соответствии с их соответствующими свойствами ингибирования киназы SIK3 и свойствами DMPK (см. предыдущие примеры), так что их концентрация в плазме свободного лекарственного средства по отношению к их значению IC50 SIK3 сравнима с таковой для **C7.**

Таблица 8.1A: Примеры групп лечения.

Группа	Лечение	Разовая доза (мг/кг)	Дозирование	Путь	Накопленные дозы	Носитель	Число мышей
1	Изотипический контроль IgG2a крысы (клон 2A3)	10 мг/кг	3q7d	в/б	6	Носитель	6
2	Анти-MTD-1 (клон RMP1-14)	10 мг/кг	3q7d	в/б	6	Носитель	6
3	Носитель*	10 мг/кг	BIDx14	п/о	28	-	6
4	C7	100 мг/кг	BIDx14	п/о	28	Носитель	6
5	E4	40 мг/кг	BIDx14	п/о	28	Носитель	6
6	E9	25 мг/кг	BIDx14	п/о	28	Носитель	6
7	E9	50 мг/кг	BIDx14	п/о	28	Носитель	6
8	E10	30 мг/кг	BIDx14	п/о	28	Носитель	6
9	Изотипический контроль IgG2a крысы (клон 2A3)	10 мг/кг	3q7d	в/б	12	Носитель	10
10	Анти-MTD-1 (клон RMP1-14)	10 мг/кг	3q7d	в/б	12	Носитель	10
11	Носитель	10 мг/кг	BIDx28	п/о	56		10
12	C7	100 мг/кг	BIDx28	п/о	56	Носитель	10
13	E4	40 мг/кг	BIDx28	п/о	56	Носитель	10
14	E9	25 мг/кг	BIDx28	п/о	56	Носитель	10
15	E9	50 мг/кг	BIDx28	п/о	56	Носитель	10
16	E10	30 мг/кг	BIDx28	п/о	56	Носитель	10

*=10% ДМСО+5% Solutol+40% ПЭГ+45% вода

[874] Кроме того, образцы опухоли и крови используют для анализа различных маркеров иммунного ответа, например, указанных в таблице 8.1B ниже (и как описано ниже в связи с таблицей 8D в примере 8.2).

Таблица 8.1B: Пример маркеров иммунного фенотипа.

Т-клеточная панель		Панель миелоидных клеток	
Мишень	Клон	Мишень	Клон
CD45	30-F11	CD45	30-F11
CD3e	145-2C11	CD3e	145-2C11
CD4	RM4-5	CD11b	M1/70
CD8	53-6.7	F4/80	BM8
CD25	PC61	Ly6C	AL-21
FoxP3	FJK-16c	Ly6G	1A8
IFNy	XMG1.2	CD206	C068C2
GrzB	NGZB	MHC-II	10-3.6
CD69	H1.2F3	CD49b	DX5
CD107a	1D4B	CD335	29A1.4
Живые/мертвые	(Краситель Zombie)	Живые/мертвые	(Краситель Zombie)

[875] Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что применение дважды в день всех тестируемых ингибиторов киназы формулы (Ia) вызывает сильное ингибирование роста опухоли. Действительно, соединение **E10** демонстрирует 46% TGI, тогда как **C7, E9** и **E10** демонстрируют даже от 60 до 80% TGI (таблица 8.1C). Авторы изобретения также наблюдают очень неожиданный результат, заключающийся в том, что противораковая эффективность этих соединений даже выше, чем у анти-PD-1 терапии, которая дает только 4% TGI (фигура 20 A и B и таблица 8.1C). Действительно, эффект ингибирования роста опухоли с помощью ингибиторов наблюдается почти у всех мышей, получавших лечение, в когортах, получавших соединение (фигура 20C-E), по сравнению только с несколькими отвечающими животными в группе, получавшей анти-PD1, и в контрольной группе (фигура 20F-H).

[876] Действительно, консистенция соединения формулы (Ia) (**E9,** дозировка 25 мг/кг BID) демонстрирует ингибирование роста опухоли у всех отдельных мышей в группе лечения (среднее TGI=72%) по сравнению с повышенной вариабельностью в сравнительном исследовании с дазатинибом. (**A8,** дозировка 30 мг/кг QD), где, в некоторых случаях, у отдельных мышей при лечении дазатинибом (среднее TGI=56%) вырастают значительные опухоли (фигура 27).

[877] Кроме того, в качестве дополнительных доказательств того, что ингибиторы киназы формул (Ia) (особенно **E4, E9** и **E10**) демонстрируют свойства, подобные лекарственным средствам, при пероральном введении, не наблюдается никаких прямых

связанных с лечением побочных эффектов и клинических признаков, таких как потеря массы тела.

Таблица 8.1C: Данные in vivo для ингибиторов киназы формулы (Ia) по сравнению с PD-1.

Лечение	Ингибирование роста опухоли (%)	Увеличение массы тела (%)	Смерть, не связанная с лечением
Изотипический контроль IgG2a крысы (10 мг/кг)	0	25,4	2/16
Анти-mPD-1, (10 мг/кг)	4	30,6	1/16
Носитель (10 мг/кг)	0	24,0	2/16
C7 (100 мг/кг, BID)	78	1,0	3/16
E4 (40 мг/кг, BID)	64	12,0	3/16
E9 (25 мг/кг, BID)	74	16,8	2/16
E9 (50 мг/кг, BID)	69	18,7	3/16
E10 (30 мг/кг, BID)	46	19,8	0/16

[878] Кроме того, эти ингибиторы киназы формулы (Ia) демонстрируют неожиданно значительное влияние на иммунные клетки, присутствующие в микроокружении опухоли (фигура 21). Лечение дважды в день фторированными C7-подобными ингибиторами киназы индуцирует выраженный противоопухолевый иммунный фенотип. Значительное увеличение (фигура 21 A и B) активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), а также повышенная активация цитотоксических Т-лимфоцитов, указанная CD25 и гранзимом B (фигура 21 Си D) и CD69 и CD107 (данные не показаны) могут быть продемонстрированы даже по сравнению с лечением анти-PD-1.

[879] Было особенно неожиданно наблюдать увеличение гранзима B (увеличение CTL) и снижение количества иммунодепрессивных клеток (Treg и M1 TAM) при лечении животных соединением E9.

[880] Соответственно, снижение числа иммунодепрессивных регуляторных Т-клеток (CD3+CD4+CD25+FoxP3+) также индуцируется для **E4** и **E9,** а также для **C7** (фигура 21E).

[881] Кроме того, изобретатели могут наблюдать неожиданное уменьшение иммунодепрессивного миелоидного иммунного компартмента (фигура 21 F-H). Истощение миелоидных клеток можно обнаружить после лечения **E4** и **E9** (в дозе 25 мг/кг), а также **C7** (фигура 21F). Действительно, авторы изобретения продемонстрировали, что количество иммунодепрессивных макрофагов M2 (CD206+MHC-II-) значительно снижается при лечении BID ингибиторами киназы формулы (Ia), опять же, даже по сравнению с анти-PD-1 (фигура 21H). Также

продемонстрировано сохранение противоопухолевых макрофагов M1 (CD206-MHC-II+) (фигура 21G).

[882] Более того, авторы изобретения могут продемонстрировать умеренное увеличение mMDSC после лечения **E4** и **E9,** и **E10,** и также **C7,** хотя наблюдается умеренное снижение gMDSC (фигура 21 I и J).

[883] Соединения формулы (Ia) (например, **E9)** тестируют аналогичным образом на других моделях опухолей сингенных мыши, в том числе с опухолями, полученными из клеточных линий, выбранных из группы, состоящей из: CT26, RENCA; EMT6 и 4T1.

Пример 8.2 [сравнительный]. In vivo противораковая (солидная опухоль) эффективность ингибиторов киназы формулы (Ib)/(Ic) и дазатиниба.

In vivo противораковая (солидная опухоль) эффективность других соединений, описанных в настоящем документе, включая соединения формулы (Ib)/(Ic): [сравнительный]

[884] Противораковую активность ингибиторов киназ формулы (Ib)/(Ic) (например, C1 - C13 или B3) и дазатиниба (A8) в отношении солидных опухолей исследуют на модели сингенных мышей in vivo, где клетки колоректальной карциномы мыши MC38 имплантируют подкожно в бока мышей C57Bl/6N и лечат тестируемым соединением (например, C2, C8, C9 или C12, или B3 или A8, в дозах, например, от 2,5 мг/мл/день до 50, 60 или 100 мг/кг/день*). Подробно, самкам мышей C57Bl/6N (возраст 4-6 недель) имплантируют $1x10^6$ клеток колоректальной карциномы MC38 (100 мкл в PBS). Мышей случайным образом распределяют по группам лечения после достижения объема опухоли 150 $мм^3$, и группы лечения могут, например, включать группы, указанные в таблице 8A, при этом лечение начинается в течение 24 часов после рандомизации.

Таблица 8A: Примеры групп лечения.

Группа	Лечение	Общая суточная доза [мг/кг/день]	Дни дозирования	Путь**	Носитель	Число мышей
1	Носитель	-	ежедневно	п/о	-	15
2	B3	60 мг/кг*#	ежедневно #	п/о	Носитель**	15
2	B3	30 мг/кг*	ежедневно	п/о	Носитель**	15
3	A8 (дазатиниб)	30 мг/кг*	ежедневно	п/о	Носитель**	15

*На основе последнего измерения массы тела; **п/о=per os, пероральное введение через желудочный зонд

#В течение, по меньшей мере, 3 недель, примерно до 5-8 недель. Более низкие дозы (например, 10, 15 или 20 мг/кг) для C2, C8, C9 и C12 могут быть адаптированы в соответствии с их свойствами ADMET/ФК.

**Пропиленгликоль:вода 1:1

[885] У мышей измеряют массу тела и объем опухоли ($мм^3$) штангенциркулем два

раза в неделю в течение до 8 недель до тех пор, пока не будут достигнуты критерии прекращения (объем опухоли >2000 мм^3).

[886] Кроме того, 5 мышей на группу умерщвляют после 9 дня первого лечения для анализа образцов опухоли и крови на различные маркеры иммунного ответа, например те, которые указаны в таблице 8B ниже (а также с использованием Aqua Zombie (BioLegend) для определения живых/мертвых клеток).

[887] Коротко, у этих мышей собирают образцы периферической крови (за день до умерщвления) в предварительно покрытые гепарином пробирки, делая надрез на хвосте мышей. После обработки образцов крови лизирующим буфером аммоний-хлорид-калий (ACK) (Life Technologies, кат. A10492-01) клетки окрашивают конъюгированными с флуорохромом моноклональными антителами к одному или нескольким примерам маркеров иммунного фенотипирования (например, таблица 8B).

[888] Для иммунного фенотипирования опухолей, опухоли удаляют хирургическим путем в день умерщвления с помощью скальпеля, а затем делят пополам. Одну часть опухоли фиксируют в 4% параформальдегиде (PFA) для иммуногистохимии для одного или нескольких типовых маркеров иммунного фенотипа. Для IHC, опухолевые ткани, фиксированные PFA, заливают в парафиновые блоки и разрезают по 4 мм. После фиксации на предметных стеклах и стадии извлечения антигена, срезы окрашивают анти-CD8-антителом и контрокрашивают гематоксилином Майера. Подсчет инфильтрирующих опухоль CD8 Т-клеток проводят при 50-кратном увеличении, начиная с области капсулы и отсчитывая 3 поля по направлению к ядру ткани. Тот же процесс повторяют 3 раза. Все подсчеты суммируют и вычисляют медиану (как описано в Hekim et al 2017, Can Imm Res 5:157).

[889] Другую половину опухоли переносят в пробирки объемом 1,5 мл, содержащие среду RPMI 1640, и затем гомогенизируют вручную с помощью пестика для дебриса для микропробирок. После центрифугирования при 300xg, супернатант удаляют, и клетки ресуспендируют в среде RPMI, равной массе опухоли. Гомогенат опухоли разводят 1:1 в PBS и окрашивают меченными флуорохромом антителами для одного или нескольких из примеров маркеров иммунного фенотипа. Для всех случаев окрашивания, специфичного для Foxp3 (периферического или внутриопухолевого), клетки сначала метят анти-CD4 антителом перед инкубацией с анти-Foxp3 антителом с использованием набора для внутриклеточной фиксации и пермеабилизации, как рекомендовано производителем (eBioscience).

Таблица 8B: Пример маркеров иммунного фенотипа.

Маркер	Клон антитела	Поставщик
Популяции: Т-клетки, CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, Treg:		
CD45	30-F11	Biolegend
CD3e	145-2C11	BD Biosciences
CD4	RM4-5	BD Biosciences

CD8	53-6.7	BD Biosciences
CD25	PC61	BD Biosciences
FOXP3	FJK-16c	Thermo Fisher (eBioscience)
IFN-g	XMG1.2	Biolegend
Гранзим Б	NGZB	Thermo Fisher (eBioscience)
CD107a	1D4B	Biolegend
CD69	H1.2F3	BD Biosciences
Популяции: макрофаги M1, макрофаги M2, моноцитарные MDSC, гранулоцитарные MDSC, NK клетки:		
CD45	30-F11	Biolegend
CD3e	500A2	BD Biosciences
CD11b	M1/70	BD Biosciences
F4/80	BM8	ThermoFisher
CD206	MR6F3	ThermoFisher
LY6G	M1/70	BD Biosciences
LY6C	AL-21	BD Biosciences
CD49b	DX5	BD Biosciences
CD335	29A1.4	BD Biosciences

[890] Продемонстрирована как противораковая активность ингибитора киназы C7 по сравнению с дазатинибом (A8) в отношении солидных опухолей на модели сингенных мышиной in vivo, так и иммуноонкологический эффект этого соединения формулы (Ib)/(IC). Дозировки и схемы введения соединений формулы (Ib)/(Ic) (например, C7) адаптируют в соответствии с их соответствующими свойствами ингибирования киназы SIK3 и свойствами DMPK (см. предыдущие примеры), так что их концентрация в плазме свободного лекарства по отношению к их значению SIK3 IC50 сравнима с таковым для дазатиниба. Соединение A8 (дазатиниб) обрабатывают, как описано ранее (Hekim et al. 2017). Аналогичным образом исследуют один или несколько других ингибиторов киназы формулы (Ib)/(Ic) (например, C1 - C13 или B3 и/или D1 - D10).

[891] Лечение C7 дважды в день (100 мг/кг) демонстрирует значительное замедление роста опухоли (44% TGI), тогда как лечение C7 QD демонстрирует 29% ингибирование роста опухоли по сравнению с контрольным носителем (фигура 11A). Для сравнения, ежедневный прием A8 (30 мг/кг) демонстрирует ингибирование роста опухоли на 38%. Животных взвешивают не менее двух раз в неделю до завершения исследования. Никаких связанных с лечением побочных эффектов и клинических признаков, таких как потеря массы тела, не наблюдается (фигура 11B).

[892] Кроме того, показано, что соединение C7 оказывает значительное влияние на иммунные клетки, присутствующие в микроокружении опухоли (фигура 12). Лечение C7

дважды в день индуцирует заметный противоопухолевый иммунный фенотип; со значительно увеличенным соотношением (фигура 12A) цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) к регуляторным Т-клеткам (CD3+CD4+CD25+FoxP3+), а также повышенной активацией цитотоксических Т-лимфоцитов, на что указывают CD25+CD69+ (фигура 12B) и экспрессия гранзима B (фигура 12C). Кроме того, иммунодепрессивные макрофаги M2 (CD206+MHC-II+) значительно уменьшаются при однократном и двукратном ежедневном лечении C7, а также A8 (фигура 12D).

[893] In vivo модель сингенных мышей реализуют следующим образом: самкам мышей C57Bl/6N (возраст 4-6 недель) имплантируют 5x10e5 клеток колоректальной карциномы MC38 (100 мкл в PBS). Мышей распределяют по лечебным группам (таблица 8C) для достижения среднего объема опухоли 100 мм^3, и пероральное введение через желудочный зонд начинают в течение 24 часов после рандомизации.

Таблица 8C: Группы лечения.

Группа	Лечение	Доза*	Дозирование	Путь	Количество доз	Животные
1	PBS	10 мл/кг	QD x 18	**п/о	18	10
2	носитель#	10 мл/кг	QD x 18	п/о	18	10
3	Дазатинib	30 мг/кг	QD x 18	п/о	18	10
4	C7	100 мг/кг	QD x 18	п/о	18	10
5	C7	100 мг/кг	BID x 18	п/о	36	10

*На основе последнего измерения массы тела; **п/о=per os, пероральное введение через желудочный зонд; #4% (об./об.) ДМСО, 72% (об./об.) пропиленгликоля и 24% (об./об.) dd-воды

[894] На 18 день, через два часа после последней дозы, не менее 100 мкл цельной крови, а также опухолевой ткани шести животных в каждой группе анализируют с помощью проточной цитометрии на CD4+ и CD8+ Т-клетки, Treg, гранулоцитарные и моноцитарные MDSC, M1 и M2 макрофаги и NK клетки. Сразу после забора крови, опухоли вырезают и подвергают анализу с помощью проточной цитометрии. Образцы опухоли и крови анализируют на присутствие различных маркеров иммунного ответа (таблица 8D), а также используют краситель Zombie (BioLegend) для определения живых/мертвых клеток. Внутриклеточные цитокины в лимфоидной панели обнаружены после стимуляции Т-клеток ex vivo с помощью PMA/иономицина/брефельдина A.

Таблица 8D. Маркеры иммунного фенотипа.

Т-клеточная панель		Панель миелоидных клеток	
Мишень	Клон	Мишень	Клон
CD45	30-F11	CD45	30-F11
CD3e	145-2C11	CD3e	145-2C11

CD4	RM4-5	CD11b	M1/70
CD8	53-6.7	F4/80	BM8
CD25	PC61	Ly6C	AL-21
FoxP3	FJK-16c	Ly6G	1A8
IFNy	XMG1.2	CD206	C068C2
GrzB	NGZB	MHC-II	10-3.6
CD69	H1.2F3	CD49b	DX5
CD107a	1D4B	CD335	29A1.4
Живые/мертвые	(Краситель Zombie)	Живые/мертвые	(Краситель Zombie)

[895] Получение образцов для проточной цитометрии проводят следующим образом: образцы цельной крови обрабатывают добавлением десятикратного объема аммоний-хлоридно-калиевого (АСК) буфера при температуре окружающей среды, осторожно перемешивают и инкубируют в течение 3-5 минут при комнатной температуре. Сразу после инкубации добавляют десятикратный объем холодного PBS для остановки реакции лизиса, клетки осаждают при 400g в течение пяти минут и снова промывают в PBS. Образцы опухолей мышей диссоциируют в соответствии с инструкциями изготовителя с использованием протокола gentleMACS™ «Набора для диссоциации опухолей». Коротко, опухоли вырезают, разрезают на небольшие кусочки (2-4 мм), помещают в ферментативный буфер и обрабатывают на диссоциаторе gentleMACS, инкубируют в течение 20 минут при 37°C с непрерывным вращением. Образцы фильтруют через клеточное сито 70 мкм и дважды промывают буфером PBS/2,5% FBS для удаления ферментативного буфера. Все суспензии отдельных клеток готовят в концентрации ~1×10e7 клеток/мл в PBS и хранят на льду. Ex vivo стимуляцию образцов проводят для популяций маркеров Т-клеток с помощью PMA/иономицина/брефельдина А. 100 мкл суспензий отдельных клеток добавляют в 96-луночные планшеты, окрашивают и анализируют с помощью LSRFortessaTM (BD) и анализируют с помощью программного обеспечения FlowJo (Tree Star, Inc.; версия 10.0.7r2).

Пример 9.1. Сенсибилизация опухолевых клеток к in vitro атаке TNF ингибитором киназы формул (Ia) и (Ib)/(Ic) и дазатинибом

Сенсибилизация опухолевых клеток к in vitro атаке TNF соединениями с фторированными заместителями R^6 соединений формулы (Ia):

[896] Используя анализы, такие как описаны в связи с таблицей 9B (см. пример 9.2), авторы изобретения используют ингибиторы киназы формулы (Ia) (фторированные C7-подобные варианты, например, **E4, E9** и **E10**), чтобы продемонстрировать неожиданную сенсибилизацию опухолевых клеток к цитотоксическим эффектам рекомбинантного TNF мыши. Это осуществляют в анализе жизнеспособности клеток, сенсибилизированных TNF (100 нг/мл), с использованием линии опухолевых клеток мышей MC38, описанной ниже (таблица 9B). Соединения аналогичным образом

тестируют против линий раковых клеток человека HCT116 и PANC1. Действительно, опухолевые клетки MC38, а также опухолевые клетки HCT116 и PANC1 неожиданно сенсибилизированы к цитотоксическому действию TNF ингибиторами киназы формулы (Ia) **E4, E9, E10** и **E16,** по сравнению с **A8** (дазатиниб) и C7 (таблица 9.1A). Индуцированное TNF уничтожение клеток в клетках HCT116 и PANC1 измеряют аналогично анализу в клетках MC38 (описанному в примере 9.2), за исключением того, что используют 10 нг/мл и 100 нг/мл TNF человека, соответственно.

Таблица 9.1A: Сенсибилизация к TNF-опосредованному уничтожению клеток MC38 и HCT116 фторированными C7-подобными соединениями по сравнению с C7 и дазатинибом

Соединение	MC38 IC_{50} (при 100 нг/мл rMuTNF)	HCT116 IC_{50} (при 10 нг/мл rHuTNF)	PANC IC_{50} (при 100 нг/мл rHuNF)
A8	++	++	HT
C7	+	++	HT
E4	++	++	HT
E9	++	++	++
E10	++	++	HT
E10 Ent-I	++	++	+
E10 Ent-II	+	++	++
E16	++	++	++

++=<100 нМ; +=<200 нМ;

HT=не тестировано

[897] Исследователи также продемонстрировали, что соединения **E4, E9** и **E10** демонстрируют неожиданно повышенное ингибирование TNF-индуцированной активности NFkB в клетках MC38 и PANC1 по сравнению с **A8** и **C7** (таблица 9.1C и фигура 14A и фигура 28 A и B). Действительно, на фигуре 25 показано, что ингибиторы киназ формулы (Ia) **E4, E9** и **E10** неизменно более эффективны в отношении сенсибилизации опухолевых клеток MC38 к опосредованному TNF уничтожению со средним значением EC_{50} значительно ниже 100 нМ, по сравнению с почти 150 нМ для структурно подобного соединения **C7.**

[898] Соединение формулы (Ia) **(E9)** также является эффективным в отношении сенсибилизации различных опухолевых клеток мышей к опосредованному TNF уничтожению, как правило, более эффективно, чем структурно подобное соединение **C7** (фигура 25). Подобным образом тестируют другие соединения формулы (Ia).

[899] Принимая во внимание биохимические и ключевые фармакокинетические свойства, из таблицы 9.1B ясно видно, что соединения формулы (Ia) обладают относительно лучшими лекарственными свойствами по сравнению со структурно

подобным соединением **C7,** которое (по сравнению с указанным выше) сам по себе превосходит гетероциклическое соединение **B3** известного уровня техники. Действительно, соединение **E9** неожиданно эффективно в качестве ингибитора SIK3 и демонстрирует удивительно превосходные ФК свойства по сравнению с другими протестированными соединениями (а также с дазатинибом, A8).

Таблица 9.1B: Относительное превосходство соединений формулы (Ia) над соединением **C7**

Параметр	C7	E4	E9	E10
SIK3 IC_{50} (нМ)	1x	0,6x	0,3x	0,7x
Общая концентрация в плазме при дозе 30 мг/кг п/о				
Cmax (нг/мл)	1x	2,6x	5,6x	1,7x
$t_{1/2}$ (ч)	1x	3,2x	2x	14,5x
$AUC_{0\text{-last}}$ (нМ*ч)	1x	4,7x	8,2x	2x
$MRT_{0\text{-last}}$ (ч)	1x	2x	1,2x	2,8x

[900] Кроме того, соединения также неожиданно демонстрируют повышенное ингибирование фосфорилирования HDAC4, прямого субстрата киназы SIK3 и ключевого медиатора активности NFkB (таблица 9.1C, фигура 14B и фигура 28C). TNF-индуцированную активность NFKB в клетках MC38 измеряют аналогично анализу в клетках PANC-1, описанному в связи с таблицей 9C (пример 9.2), за исключением того, что используют 10 нг/мл rMuTNF.

[901] В целом исследователи демонстрируют, что соединения формулы (Ia) и, в частности, соединение **E9,** демонстрируют усиленное биохимическое ингибирование киназы SIK3 (таблица 9.1B), что приводит к более сильному ингибированию TNF-индуцированного фосфорилирования HDAC4 и активности NFkB в различных клетках. чем у структурно родственного соединения **C7** (таблица 9.1C). Кроме того, соединения **E4** и **E10** демонстрируют, и особенно соединение **E9,** демонстрирует превосходный лекарственный фармакокинетический профиль in vivo, по сравнению с соединением **C7,** как показано в таблице 9.1B.

Таблица 9.1C: Повышенное ингибирование активности NFKB и фосфорилирования HDAC4 ингибиторами киназы формулы (Ia) по сравнению с **C7** и дазатинибом

Соединение	Ингибирование активности NFKB (MC38)	Ингибирование активности NFKB (PANC-1)	Ингибирование фосфорилирования HDAC4
A8	+	+	++
C7	+	+	+
E4	++	++	++

E9	++	++	++
E10	++	++	++

+=значительное ингибирование; ++=сильное и значительное ингибирование

[902] Таргетное ингибирование SIK3 продемонстрировано для **C7** и ингибитора киназы формулы (Ia) **E9.** Клоны MC38 дикого типа (WT) и с нокаутом (KO) SIK3 обрабатывают субоптимальной концентрацией TNF (т.е. <10 нг/мл, чтобы обеспечить достаточное окно анализа с клетками SIK3 KO, которые были бы полностью чувствительны к более высоким дозам TNF независимо от титрования ингибитора) и ингибиторами SIK3 **C7, E4, E9** и **E10,** и затем определяют жизнеспособность клеток. Таким образом, авторы изобретения демонстрируют, что эти соединения индуцируют опосредованное TNF уничтожение только в клонах SIK3 WT, но не в клонах KO (фигура 22 для **C7** и **E9**), тем самым демонстрируя SIK3-зависимый эффект ингибиторов в опосредовании вызванного TNF уничтожения.

[903] Анализ проводят следующим образом: клоны MC38 SIK3 KO генерируют с использованием CRISPR. Клетки трансфицируют комплексами RNP (Cas9+нРНК), содержащими нРНК, таргетирующие SIK3 или последовательности вне мишени (контроль). Экспрессию SIK3 в массе проверяют с помощью количественной ПЦР через 72 часа после трансфекции. Затем, путем предельного разведения получают клоны одиночных клеток. CRISPR-производные мутации в отдельных клонах обнаруживают с помощью секвенирования нового поколения и анализируют с помощью CRISPResso. Нокаутные клоны и клоны дикого типа отбирают и высевают на ночь. Клетки KO и WT обрабатывают rMuTNF и различными концентрациями ингибитора в течение 72 часов. Клетки, обработанные различными концентрациями ингибитора, но без TNF, служат в качестве контроля без TNF. Жизнеспособность клеток измеряют с помощью анализа CTG.

Пример 9.2 [сравнительный]: Сенсибилизация опухолевых клеток in vitro к атаке TNF ингибитором киназы формулы (Ib)/(Ic) и дазатинибом

***Сенсибилизация опухолевых клеток in vitro к атаке TNF другими соединениями, описанными в настоящем документе, включая соединения формулы* (Ib)/(Ic):**

[904] Исследуют влияние ингибиторов киназы формулы (Ib)/(Ic) (например, C2, C8, C9 или C12, или C4, или C7, или B3; или, в частности, C7; и/или одного или нескольких из D1 - D10) и дазатиниба (A8) в сравнении с убивающим (апоптотическим/цитоксическим) эффектом TNF на опухолевые клетки in vitro и определяют сенсибилизацию - ингибитором киназы формулы (Ib)/(Ic) - модифицированной клеточной линии PANC1 или M579-A2 к атаке TNF. Подобным образом тестируют другие соединения формулы (Ib)/(Ic), такие как C5.

[905] Обработка ингибитором киназы (например, C7 или B3) (тестируемым в одной или нескольких концентрациях, например, от примерно 1 нМ до 10000 нМ, например, примерно 10 нМ, 25 нМ, 50 нМ, 100 нМ, 150 нМ, 500 нМ, 1000 нМ, 2500 нМ и/или 5000 нМ в ДМСО) используют для исследования сенсибилизации опухолевых клеток PANC-1-

luc или M579-A2-luc к цитотоксическим эффектам рекомбинантного TNF человека (rHuTNF; R&D Systems), а также скорости возникновения этого эффекта. PANC1-luc представляет собой экспрессирующую HLA-A2.1+ люциферазу клеточную линию аденокарциномы поджелудочной железы (PDAC), и M579-A2-luc представляет собой экспрессирующую HLA-A2.1+ люциферазу клеточную линию меланомы.

[906] Дозозависимое действие обработки rHuTNF на жизнеспособность указанных клеток PANC-1-luc показано в виде графика (фигура 6) относительно (цитотоксичность/жизнеспособность) опухолевых клеток после обработки rHuTNF в соответствующей концентрации с соответствующим тестируемым соединением (например, B3 или A8) или контролем (например, ДМСО), и ось Y представляет собой нормализованные RLU (как показатель цитотоксичности) +TNF (цитотоксичность)/относительно без TNF (жизнеспособность), измеренные с использованием анализа уничтожения клеток на основе люциферазы: клетки, тестируемое соединение и затем rHuTNF (10 нг/мл) инкубируют в течение 24 часов при 37°C, 5% CO_2, супернатант удаляют после культивирования, и оставшиеся клетки PANC-1-Luc лизируют с помощью реагента для лизиса клеток люциферазы (0,3% Triton-X в воде) в течение 10 мин. После лизиса добавляют буфер для анализа люциферазы и сразу же измеряют интенсивность люциферазы с помощью микропланшетного ридера TECAN-Spark.

[907] Чтобы определить скорость начала гибели клеток, опухолевые клетки предварительно метят включением в ядро красителя YOYO-1 и обрабатывают ингибиторами и TNF, как указано выше. Кинетику гибели опухоли оценивают с помощью микроскопии живых клеток в режиме реального времени с помощью IncuCyte Zoom (Essen BioScience) по графику, показывающему площадь клеток YOYO-1+/лунку (мкм^2/лунку) (т.е. площадь апоптотических клеток) на изображениях через 6 часов стимуляции, с кумулятивными данными (например, 5-10) разных изображений из одного и того же эксперимента. Действительно, показано, что соединение C7 сенсибилизирует клетки PANC-1 к действию rHuTNF в таком анализе живых клеток в реальном времени (фигура 13A), а также в считывании жизнеспособности опухолевых клеток на основе люциферазы, описанном выше (данные не показаны).

[908] Клеточную линию PANC1-luc конструируют следующим образом: клетки PANC-1 получают из Американской коллекции типовых клеток (ATCC). Опухолевые клетки трансфицируют плазмидой pEGFP-Luc с использованием TransIT-LT1 (Mirus) в качестве реагента для трансфекции. Трансфицированные клетки отбирают с помощью 1 мг/мл G418/генетицина и через 14 дней после отбора клетки EGFP+ сортируют, используя, например, сортировщик клеток BD FACSARIA II.

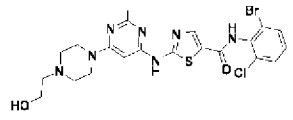
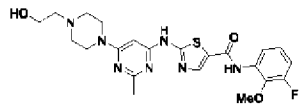
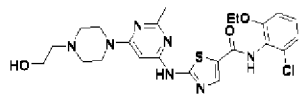
[909] Показано, что иммуноонкологический эффект опухоли опосредован членами семейства SIK, в частности SIK3. При использовании показаний жизнеспособности опухолевых клеток на основе люциферазы, описанных выше, опухолевые клетки демонстрируют повышенную цитотоксичность в присутствии TNF (10 нг/мл) и ингибитора pan-SIK и ABL1 и SRC (соединение B1) в концентрации от примерно 10 до

100 нМ (кружки) по сравнению с присутствием только ингибитора (квадраты) (фигура 7A). Однако, напротив, соединение B8, которое является эффективным ингибитором ABL1 и SRC, но с низкой ингибирующей активностью в отношении членов семейства SIK (в частности, SIK3), в сочетании с TNF (кружки) не демонстрирует цитотоксичность к клеткам M579 A2 в таком диапазоне концентраций по сравнению с только ингибитором (квадраты) (фигура 7B). Действительно, в комбинации с TNF, соединение B4 (кружки) также не демонстрирует цитотоксичность к клеткам M579 A2 в таком диапазоне концентраций по сравнению с только ингибитором (квадраты) (фигура 7C), несмотря на то, что соединение B4 является не только эффективным ингибитором ABL1 и SRC, но также эффективным ингибитором или SIK1 и SIK2, но только слабым ингибитором SIK3.

[910] В совокупности, эти данные указывают на то, что члены семейства SIK и, в частности, SIK3 являются медиатором противоопухолевого иммуноонкологического эффекта, а не другие киназы ABL1 или SRC.

[911] Соединения B1, B4 и B8, включая их синтез, описаны в PCT/EP2018/060172 и показаны в таблице 9A.

Таблица 9A: Соединения B1, B4 и B8

Номер соединения	Структура	Название
B1		N-(2-бром-6-хлорфенил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
B4		N-(3-фтор-2-метоксифенил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид
B8		N-(2-хлор-6-этоксифенил)-2-((6-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин-4-ил)амино)тиазол-5-карбоксамид

[912] Другие ингибиторы киназы формулы (Ib)/(Ic) (например, одно или несколько соединений C1 - C13, такое как C7, и/или одно или несколько соединений из таблицы B, D1 - D10) используют для исследования сенсибилизации опухолевых клеток к цитотоксическим эффектам рекомбинантного TNF человека, в том числе в анализе жизнеспособности клеток, сенсибилизированных TNF (100 нг/мл), с использованием линии опухолевых клеток мышей MC38 (таблица 9B). Действительно, опухолевые клетки MC38 сенсибилизированы к цитотоксическому действию TNF соединением C7 (фигура 13B).

Таблица 9B. Сенсибилизация к TNF-опосредованному уничтожению клеток MC38 соединениями формулы (Ib)/(Ic)

Соединение	MC38 IC_{50} (нМ при 100 нг/мл TNF)
A8 (дазатиниб)	++
C7	++
D1	+
D7	+
D8	/
D9	++

++=<100 нМ; +=<200 нМ; /=>200 нМ

[913] Анализ, демонстрирующий, что соединения формулы (Ib)/(Ic) сенсибилизируют клетки MC38 к опосредованному TNF уничтожению, проводят следующим образом. Жизнеспособность опухолевых клеток MC38 измеряют с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (CTG) (Promega, Madison, USA) в соответствии с протоколом производителя. Коротко, $1x10^3$ клеток MC38 высевают в 384-луночный планшет на 24 часа и затем обрабатывают различными концентрациями соединений формулы (Ib)/(Ic)/C7 и 100 нг/мл rMuTNF в течение 72 часов при 37°C и 5% CO_2. После инкубации, в лунки добавляют реагент CTG и клетки лизируют в течение 10 мин. Считывание проводят с помощью ридера Tecan со временем счета 0,1 с.

[914] Также показано, что соединение C7 ингибирует TNF-индуцированную активность NFkB дозозависимым образом (фигура 14A), а также ингибирует фосфорилирование HDAC4, ключевого медиатора активности NFkB (фигура 14B). Другие соединения, описанные в настоящем документе, такие как дазатиниб (A8) и/или соединения, выбранные из соединений C2 - C12 и/или D1 - D10, исследуют на аналогичную активность (таблица 9C).

Таблица 9C: Ингибирование активности NFKB и фосфорилирования HDAC4 соединениями формулы (Ib)/(Ic)

Соединение	Ингибирование активности NFKB	Ингибирование фосфорилирования HDAC4
A8 (дазатиниб)	+	++
C7	+	+
D9	+	+

+=значительное ингибирование; ++=сильное и значительное ингибирование

[915] TNF-индуцированную активность NFKB в клетках PANC-1 измеряют с использованием NFKB-зависимой активности люциферазы. Клоны PANC-1 создают для экспрессии люциферазы под контролем промотора NFKB. Репортерные клетки NFKB PANC-1 (1250 на лунку) высевают в 384-луночные планшеты на 24 часа. Затем клетки обрабатывают различными концентрациями соединений формулы (Ib)/(Ic)/C7/

фторированными C7-подобными вариантами (формула (Ia)) в течение одного часа при 37°C и 5% CO_2 перед добавлением 10 нг/мл rHuTNF. Через 7 часов инкубации, клетки лизируют и измеряют активность люциферазы, как и раньше.

[916] Уровни фосфорилирования HDAC4 в клетках PANC-1 измеряют с использованием анализа Meso Scale Discovery (MSD). Клетки PANC-1 (6×10^4) высевают в 96-луночный планшет в течение ночи и затем обрабатывают различными концентрациями соединений формулы (Ib)/(Ic)/C7/фторированными C7-подобными вариантами (в присутствии 10 нг/мл rHuTNF) в течение 3 ч при 37°C и 5% CO_2. Целые клеточные лизаты получают с использованием буфера для лизиса RIPA (Thermo Scientific) и инкубируют на планшетах GAM, покрытых антителом против тотального HDAC4 (Abcam ab12171), в течение ночи при 4°C. Затем, фосфорилированный HDAC4 обнаруживают с помощью антитела pHDAC4 (CST#3443). Сигнал ECL измеряют с помощью ридера MSD.

Пример 10. Иммуноонкологическая активность ингибиторов киназы формул (Ia) и (Ib)/(Ic) в условиях in vivo

[917] Исследуют противораковую активность ингибитора киназы E9 и анти-PD-1 mAb (анти-PD1-mIgGe3 мыши, клон: RMP1-14, Invivogen; кат. №: mpd1-mab15) в отношении солидных опухолей - отдельно и в комбинации - в модели сингенных мышей in vivo, по существу, как описано в примере 8.2, где клетки колоректальной карциномы мыши MC38 имплантируют подкожно в бока мышей C57B1/6N и обрабатывают тестируемым соединением **E9** в дозе 25 мг/кг BID. Однако в этом исследовании, при среднем объеме опухоли 100 мм3, животных, несущих опухоль MC38, случайным образом делят на 4 группы по 18 животных в каждой, как показано в таблице 10(a). Для блочной рандомизации используют надежную автоматическую генерацию случайных чисел в отдельных блоках (MS-Excel 2016). В ходе исследования, 8 животных в группе умерщвляют через 21 день после лечения для анализа ImmunoPD (исследование PD), аналогично описанному выше, и проводят вскрытие. Для общего анализа выживаемости, исследуемых животных подвергают индивидуальной эвтаназии после того, как они достигают этических критериев остановки развития. Всех животных подвергают эвтаназии путем смещения шейных позвонков без проведения вскрытия.

Таблица 10(a): Группы лечения.

Группа	Лечение	Разовая доза [мг/кг]*	Дозирование	Путь	Количество мышей
1	Носитель#	10 мл/кг	BID; 7q7d##	п/о**	18
	mIgG1e (изотип Ctrl)###	2,5 мг/кг	2q7d	в/б***	
2	Носитель#	10мл/кг	BID; 7q7d	п/о	18
	анти-mPD-1 (клон:	2,5 мг/кг	2q7d	в/б	

	RMP1-14)				
3	E9	25мг/кг	BID; 7q7d	п/о	18
	mIgG1e	2,5 мг/кг	2q7d	в/б	
4	E9	25 мг/кг	BID; 7q7d	п/о	18
	анти-MTD-1	2,5 мг/кг	2q7d	в/б	

* На основе последнего измерения массы тела; ** п/о=per os, пероральное введение через желудочный зонд; *** в/б внутрибрюшинно; # носитель=10% ДМСО+5% Solutol+40% PEG+45% вода; ## не менее 3 недель, примерно до 5-8 недель; ### анти-бета-Gal-mIgG1e3 мыши, Invivogen; кат. №: bgal-mab15.

[918] Применение соединения **E9 BID** вызывает сильное ингибирование роста опухоли (таблица 10(b) и фигура 29A) и значительно увеличивает медиану общей выживаемости (таблица 10(b) и фигура 29B) по сравнению с животными, получавшими носитель. Соединение **E9** демонстрирует 73% TGI и гомогенный ответ у всех получавших лечение животных (фигура 29C), тогда как лечение ингибитором иммунной контрольной точки анти-PD-1 дает только 59% TGI (Таблица 10(b) и Фигура 29A) с различной противоопухолевой эффективностью у разных животных (фигура 29D). Комбинация **E9** и анти-PD-1 демонстрирует 81% TGI, 50-дневную общую выживаемость. Хотя она не имеет значительного преимущества по сравнению с монотерапией **E9** (p=0,0905), она может значительно улучшить TGI по сравнению с терапией анти-PD-1 (p <0,0001), а также демонстрирует однородный ответ у всех получавших лечение животных (фигура 29E).

Таблица 10(b): Критерий множественных сравнений Тьюки.

Сравнение	Суммарная значимость	Скорректированное P значение
Носитель+контроль mIgG1e к носитель+αPD-1	****	<0,0001
Носитель+контроль mIgG1e к E9	****	<0,0001
Носитель+контроль mIgG1e к E9+α PD-1	****	<0,0001
Носитель+αPD-1 к E9	****	0,0003
Носитель+α PD-1 к E9+α PD-1	****	<0,0001
E9 к E9+αPD-1	нз	0,0905

нз=не значимое

[919] Для исследования синергетического эффекта TNF-индуцирующей терапии (например, анти-PD1 антитела, такого как клон анти-PD1 мыши: RMP1-14, BioLegend или Invivogen) с другим ингибитором киназы формул (Ia) и (Ib)/(Ic) (например, **E10** или **E16,** или C2, C7, C8, C9 или C12, или B3; и/или одним или несколькими соединениями D1 - D10), и **E9** и/или дазатинибом (A8) в сравнении (в дозах от, например, 2,5 мг/км/день до 50, 60 или 100 мг/кг/день*), осуществляют дополнительную модель сингенных мышей in

vivo, как описано в примере 8.2, но с группами лечения, обращающимися к применимым комбинациям (и контролям), например, группами лечения, которые могут, например, включать те, которые указаны в Таблице 10А ниже.

Таблица 10А: Примеры групп лечения.

Группа	Лечение	Общая суточная доза [мг/кг/день]	Дни дозирования	Путь**	Носитель	Число мышей
5	Носитель** + ratIgG2a (контроль)	10 мг/кг*	2 раза в неделю	в/б	- + PBS	15
6	Носитель** + анти-PD-1	- 10 мг/кг*	ежедневно+2 раза в неделю	п/о+в/б	- + PBS	15
7а	В3+анти-PD-1	60мг/кг*# 10мг/кг*	ежедневно# + 2 раза в неделю	п/о+в/б	Носитель** + PBS	15
7б	В3+анти-PD-1	30мг/кг* 10мг/кг*	ежедневно# + 2 раза в неделю	п/о+в/б	Носитель** + PBS	15
8	А8 (дазатиниб) + анти-PD-1	30мг/кг* 10мг/кг*	ежедневно# + 2 раза в неделю	п/о+в/б	Носитель** + PBS	15

*На основе последнего измерения массы тела;

**п/о=per os, пероральное введение через желудочный зонд, в/б=внутрибрюшинно

#Соединение дозируется в течение, по меньшей мере, минимум 3 недель, вплоть до 5-8 недель. Лечение анти-PD-1 и носителем в течение продолжительного времени. Более низкая дозировка (например, 10, 15 или 20 мг/кг) или более высокая дозировка (например, 50, 75 или 100 мг/кг) для С2, С7, С8, С9 и С12 могут быть адаптированы в соответствии с их свойствами ADMET/ФК.

**Пропиленгликоль:вода 1:1

[920] Как описано в примере 8.2: (i) у мышей измеряют массу тела и объем опухоли ($мм^3$) штангенциркулем два раза в неделю в течение до 8 недель до тех пор, пока не будут достигнуты критерии прекращения развития (объем опухоли >2000 $мм^3$); и (ii) 5 мышей на группу умерщвляют после 9 дня первой обработки для анализа образцов опухоли и крови на различные маркеры иммунного ответа (например, как описано в примере 8.2).

Пример 10.1: Противоопухолевая активность in vivo ингибиторов киназы формул (Ia) и (Ib)/(Ic) в модели опухоли с иммунным исключением

[921] Исследуют соединения, описанные в настоящем документе (например, соединение **E9**), на противоопухолевую активность in vivo в отношении модели опухоли с иммунитетом («холодной»). Такие «холодные» опухоли характеризуются отсутствием или малой инфильтрацией опухолевых Т-клеток и представляют собой особую терапевтическую проблему для иммунотерапии (Bonaventura et al 1019, Frontiers in Immunology 10: article 168; doi: 10.3389/fimmu.2019.00168). Соединение **E9** демонстрирует значительную противоопухолевую активность в отношении «холодной» опухоли EMT6 in vivo (фигура 30A и B; таблица 10.1B): действительно, даже дает 24% ингибирование роста опухоли при введении мышам всего 5 мг/кг два раза в день (BID).

[922] Противораковую активность ингибитора киназы **E9** в отношении солидной «холодной» опухоли исследуют на модели сингенных мышей in vivo, где клетки рака молочной железы мыши EMT6 имплантируют в жировую ткань левой молочной железы мышам BALB/c и лечат тестируемым соединением **E9** в дозах 25 мг/кг, 12,5 мг/кг, 5 мг/кг BID, а также 25 мг/кг QD. Самкам мышей BALB/c (в возрасте 5-6 недель) имплантируют 1×10^6 клеток рака молочной железы EMT6 (100 мкл в PBS). Мышей рандомизируют в группы лечения после достижения объема опухоли 100 мм^3, и группы лечения включают группы, указанные в таблице 10.1A, где лечение начинают в течение 24 часов после рандомизации.

[923] Соединение **E9** демонстрирует значительную дозозависимую противоопухолевую эффективность по сравнению с контрольными животными с носителем при трех различных уровнях доз (5 мг/кг, 12,5 мг/кг и 25 мг/кг) в общеизвестной модели опухоли EMT6 с иммунным исключением (фигура 30A). Интересно, что введение соединения **E9** в дозе 12,5 мг/кг демонстрирует по существу такую же эффективность (ингибирование роста опухоли; TGI), что и 25 мг/кг (40% к 37% TGI; каждый, дозирование два раза в день; BID), и даже введение соединения **E9** при дозе всего 5 мг/кг BID демонстрирует неожиданное 25% TGI. Кроме того, введение соединения E9 в дозе 25 мг/кг значительно более эффективно при введении дважды в день (BID), чем при введении один раз в день (QD), показывая TGI 37% и 9%, соответственно (фигура 30B).

Таблица 10.1A: Группы лечения.

Группа	Тестируемый образец	Доза (мг/кг)*	Объем дозы (мл/кг)	Путь	Схема	Количество животных
1	Носитель[#]	-	10,0	п/о**	BID, 7q7d [##]	16
2	E9	25,0	10,0	п/о**	QD, 7q7d [##]	16
3	E9	25,0	10,0	п/о**	BID, 7q7d [##]	16
4	E9	12,5	10,0	п/о**	BID, 7q7d [##]	16
5	E9	5,0	10,0	п/о**	BID, 7q7d [##]	16

*На основе последнего измерения массы тела; **п/о=per os, пероральное введение

через желудочный зонд; ##в течение, по меньшей мере, 3 недель, примерно до 5-8 недель; #носитель=10% ДМСО+5% Solutol+40% PEG+45% вода

Таблица 10.1B: Критерий множественных сравнений Тьюки.

Сравнение	Суммарная значимость	Скорректированное Р значение
Носитель к Е9 25 мг/кг BID	****	<0,0001
Носитель е Е9 25 мг/кг qd	нз	0,6366
Носитель к Е9 12,5 мг/кг BID	****	<0,0001
Носитель к Е9 5 мг/кг BID	**	0,008
Е9 25 мг/кг BID к Е9 25 мг/кг qd	****	<0,0001
Е9 25 мг/кг BID к Е9 12,5 мг/кг BID	нз	0,9811
Е9 25 мг/кг BID к Е9 5 мг/кг BID	*	0,0291
Е9 25 мг/кг qd к Е9 12,5 мг/кг BID	****	<0,0001
Е9 25 мг/кг qd к Е9 5 мг/кг BID	нз	0,2782
Е9 12,5 мг/кг BID к Е9 5 мг/кг BID	**	0,0048

нз=не значимое

Пример 11 [моделированный]: Составление и приготовление стандартной дозированной формы ингибиторов киназы формул (Ia) и (Ib)/(Ic) для перорального введения.

[924] Стандартную дозированную форму фармацевтической композиции в виде каплета изготавливают, коротко, следующим образом.

[925] Сначала готовят смесь для таблетирования, содержащую ингибитор киназы формулы (Ia) или (Ib)/(Ic) (например, **E4, E9, E10** или **E16,** или C7, C8 или B3), путем сухого гранулирования количества **E4, E9, E10** или **E16,** или C7, или C8 (или B3) вместе с одним или несколькими эксципиентами. Примеры эксципиентов в смеси для таблетирования могут включать связующий агент, такой как лактоза (моногидрат), микрокристаллическая целлюлоза и/или гидроксипропилцеллюлоза, и, необязательно, с разрыхлителем, таким как крахмал. Смесь может также включать смазывающий агент, такой как стеарат магния. Альтернативно, смесь для таблетирования получают путем влажной грануляции с последующей сушкой.

[926] Во-вторых, с помощью роторного таблеточного пресса, смесь сверху засыпают в пресс-форму подходящей формы и прессуют до пористости примерно от 5% до 20% путем опускания верхнего пуансона в пресс-форму. Прессование может проходить в одну или две стадии (основное прессование и, возможно, предварительное прессование или подбивка), при этом прессование происходит быстро для масштабного производства (например, в течение 500 мс на каплет). Верхний пуансон поднимается и выходит из матрицы (декомпрессия), и каплет выталкивается из матрицы.

[927] В-третьих, на каплет наносят покрытие с использованием автоматического

устройства для нанесения покрытий. Покрытие может содержать гипромеллозу, диоксид титана, полиэтиленгликоль и очищенную воду.

[928] Смесь для таблетирования содержит такое количество ингибитора киназы (**E4, E9, E10** или **E16,** или C7, C8 или B3, как используется), чтобы каждый каплет содержал терапевтически эффективное количество C7 или C8 (или B3), и каплеты с различными дозировками могут быть изготовлены для облегчения введения правильной общей дозы **E4, E9, E10** или **E16,** или C7, или C8 (или B3). Например, каждый каплет может содержать примерно 20 мг, 50 мг или 70 мг **E4, E9, E10** или **E16,** или C7, или C8 (или B3, в зависимости от обстоятельств), или может содержать меньше этих количеств, например, примерно 5 мг, 10 мг или 40 мг **E4, E9, E10** или **E16,** или C7 или C8 (или B3, в зависимости от обстоятельств).

Пример 12 [моделированный]: Продуцирование меланина в коже человека соединениями формулы (Ia) и/или (Ib)/(Ic).

[929] Следуя методологии, описанной Kumagai et al (2011, PLoS ONE 6(10): e26148), соединения формулы (Ia) и/или (Ib)/(Ic) сначала тестируют на их способность индуцировать меланогенез в клетках меланомы B16F10.

[930] Клетки меланомы мыши B16F10 и клетки HEK293 получают из Американской коллекции типовых культур (Manassas, VA, USA). Клетки B16F10 выращивают при 37°C при 5% CO_2 в модифицированной по Дульбекко среде Игла (DMEM; с высоким содержанием глюкозы) (Wako), дополненной 10% эмбриональной бычьей сывороткой (FBS), пенициллином (100 ЕД/мл) и стрептомицином (50 мг/мл). B16F10 высевают в 6-луночные планшеты с плотностью 3,4x10**5 клеток/лунку. Через 24 часа культуральную среду заменяют свежей средой с добавлением тестируемого соединения, и через 48 часов среду снова заменяют свежей средой, содержащей то же соединение. Еще через 24 часа клетки собирают для анализа меланина или мРНК/белка. Для измерения меланина, клетки дважды промывают фосфатно-солевым буфером (PBS), суспендируют в PBS и извлекают центрифугированием при 8000 об/мин в течение 1,5 мин. Осадок клеток суспендируют в 300 мл 1 N NaOH и инкубируют при 45°C в течение 2 ч, затем меланин экстрагируют смесью хлороформ-метанол (2:1). Меланин определяют с помощью спектрофотометра (BIO-RAD Model 680 MICRO PLATE READER; Bio-Rad, Hercules, CA, USA) при 405 нм. Стандартную кривую получают с использованием очищенного меланина (0-1000 мг/мл). Концентрацию белка в осадке клеток определяют с помощью реактива Бредфорда (Bio-Rad) и используют для нормализации содержания меланина.

[931] Соединения формулы (Ia) и/или (Ib)/(Ic) повторно тестируют на их способность излечивать мышей с меланогенезом I с не активным рецептором меланокортина 1 с использованием методологии, описанной Mujahid et al (2017, Cell Reports 19:2177).

[932] Коротко, используют ранее описанную модель «рыжей шерсти» мыши, которая несет инактивирующий мутантный аллель $Mc1r^{e/e}$ и трансген K14-SCF, в котором

экспрессия фактора стволовых клеток управляется промотором кератина-14, что позволяет эпидермальное возвращение меланоцитов (D'Orazio et al. 2006, Nature 443:430; Kunisada et al. 1998, J Exp Med 187:1565). Мышей-альбиносов, несущих мутацию в гене тирозиназы, комбинируют с трансгеном K14-SCF (мыши $Tyr^{c/}$; K14-SCF), и они служат в качестве контроля для оценки того, зависит ли пигментация, обеспечиваемая местным ингибитором SIK, от канонического пути тирозиназы-меланина. Ежедневное применение ингибиторов SIK формулы (Ia) и/или (Ib)/(Ic)) в течение 7 дней вызывает потемнение у мышей $Mc1r^{e/e}$; K14-SCF. Никаких видимых изменений в пигментации кожи не наблюдается у мышей $Mc1r^{e/e}$; K14-SCF, леченных носителем, или у мышей $Tyr^{c/c}$; K14-SCF, леченных носителем или ингибиторами SIK формулы (Ia) и/или (Ib)/(Ic).

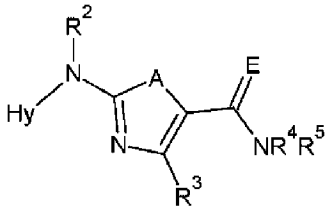
[933] В третьем исследовании, соединения формулы (Ia) и/или (Ib)/(Ic) изучают на предмет их способности индуцировать эумеланизацию кожи человека с использованием методологии, описанной в WO 2018/160774.

[934] Эксплантаты кожи молочной железы человека полной толщины культивируют в чашках Петри с твердофазной и жидкофазной средой DMEM, не содержащей феноловый красный, с 20% пенициллином-стрептомицином, 5% фунгизоном (Gibco®) и 10% FBS. Эксплантаты ежедневно обрабатывают носителем, HG 9-91-01 (полученным от MedChemExpress LLC, Monmouth Junction, NJ, USA) или ингибитором SIK формулы (Ia) и/или (Ib)/(Ic). Пассивное нанесение означает простое нанесение средства на кожу без дальнейшего втирания или манипуляций. Под механическим нанесением понимают нанесение средств на кожу с последующим втиранием препарата 10 раз по часовой стрелке ватным тампоном-аппликатором в перчатке. Кожу собирают, фиксируют и обрабатывают для заливки парафином. Срезы отрезают от парафиновых блоков и срезы окрашивают с использованием гематоксилина и эозина (морфология) и Фонтана-Массона (для меланина). Обработка эксплантатов кожи человека пассивным местным применением ингибиторов SIK формулы (Ia) и/или (Ib)/(Ic) может вызвать значительную пигментацию без каких-либо дополнительных обработок через 8 дней (1 раз в день) обработки, но не вызывает выраженной грубой пигментации. Пигментация наблюдается на коже, обработанной HG 9-91-01. Окрашивание по Фонтана-Масону выявляет повышенное содержание меланина в коже, обработанной ингибиторами SIK формулы (Ia) и/или (Ib)/(Ic), и незначительно повышенное содержание меланина в коже, обработанной HG 9-91-01, по сравнению с контролем. Механическое нанесение HG 9-91-01 (путем втирания через аппликатор) вызывает значительную грубую пигментацию, и при окрашивании срезов кожи по Фонтана-Массону наблюдается повышенное содержание меланина. Таким образом, ограниченное проникновение HG 9-91-01 через кожу человека может быть, по меньшей мере, частично преодолено за счет механического применения. Ингибиторы SIK формулы (Ia) и/или (Ib)/(Ic) могут не требовать механического нанесения (втирания) для индукции значительного потемнения эпидермиса человека через 8 дней (1 раз/день) лечения. Окрашивание меланина по Фонтана-Массону дополнительно иллюстрирует, индуцируют ли типовые ингибиторы

SIK формулы (Ia) и/или (Ib)/(Ic) пигментацию в эксплантатах кожи человека.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. **Соединение,** выбранное из группы, состоящей из ингибитора киназы формулы:



(I)

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации;

в которой:

Ну представляет собой гетероарил или гетероциклил, который необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными R^{1e};

каждый R^{1e} независимо выбран из группы, состоящей из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d};

каждый из R^{1a} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

каждый из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-10} арила, 3-7-членного гетероарила, 3-7-членного гетероциклила, $-O(CH_2)_{0-2}$(C_{3-7} циклоалкила), $-O(CH_2)_{0-2}$(C_{6-10} арила), $-O(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероарила), $-O(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероциклила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(C_{3-7} циклоалкила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(C_{6-10} арила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероарила), $-NH(CH_2)_{0-2}$(3-7-членного гетероциклила), галогена, $-CF_3$, -CN, азидо, $-NO_2$, -OH, $-O(C_{1-6}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-6}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ алкила), $-N(C_{1-6}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-6}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, $-C(=O)(C_{1-6}$ алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-6}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-6}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-6}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-6}$ алкила$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-6}$ алкила$)_z$, где z равно 0, 1 или 2, и каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, C_{3-7} циклоалкильной, C_{6-10} арильной, 3-7-членной гетероарильной и 3-7-членной гетероциклильной группы необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, метила, этила, $-OCH_3$, $-SCH_3$ и $-NH_{2-z}(CH_3)_z$;

R^2 представляет собой H;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -

$OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждый из алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероциклильной и гетероарильной группы необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой $-L-R^6$;

L выбран из группы, состоящей из связи, C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена, C_{2-6} алкинилена и $-(CH_2)_m-[Y-(CH_2)_n]_o-$, где m представляет собой целое число от 1 до 6, n представляет собой целое число от 0 до 3, o представляет собой целое число от 1 до 3, где, если n равно 0, то o равно 1; Y независимо выбран из O, S и $-N(R^{13})-$; и каждая из C_{1-6} алкиленовой, C_{2-6} алкениленовой, C_{2-6} алкиниленовой, $-(CH_2)_m-$ и $-(CH_2)_n-$ групп необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30};

R^6 представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, который содержит, по меньшей мере, один атом S в кольце и который замещен одним или несколькими независимо выбранными R^7;

R^7 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})(OR^{11})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}, где, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 замещен с одним или несколькими атомами F;

A выбран из группы, состоящей из S, O, NR^8 и $C(R^9)_2$;

R^8 выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила и гетероарила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

R^9 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{11}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-S(O)_{0-2}R^{11}$, $-S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-OS(O)_{1-2}R^{11}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{11}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, $-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклильных и гетероарильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

X независимо выбран из группы, состоящей из O, S и $N(R^{14})$;

E представляет собой O или S;

R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, или R^{12} и R^{13} могут соединяться вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием группы $-N=CR^{15}R^{16}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и $-OR^{11}$, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

каждый из R^{15} и R^{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила и $-NH_yR^{20}{}_{2-y}$, или R^{15} и R^{16} могут соединяться вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием кольца, которое необязательно замещено одним или несколькими независимо выбранными R^{30}, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30};

y представляет собой целое число от 0 до 2;

R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила и гетероциклила, где каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, арильных, гетероарильных и гетероциклильных групп необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}; и

R^{30} представляет собой заместитель 1 уровня и в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила, галогена, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{71}$, $-N(R^{72})(R^{73})$, $-S(O)_{0-2}R^{71}$, $-S(O)_{1-2}OR^{71}$, $-OS(O)_{1-2}R^{71}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{71}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, $-N(R^{71})S(O)_{1-2}R^{71}$, $-NR^{71}S(O)_{1-2}OR^{71}$, $-NR^{71}S(O)_{1-2}N(R^{72})(R^{73})$, $-OP(O)(OR^{71})_2$, $-C(=X^1)R^{71}$, $-C(=X^1)X^1R^{71}$, $-X^1C(=X^1)R^{71}$ и $-X^1C(=X^1)X^1R^{71}$, и/или любые два R^{30}, которые связаны с одним и тем же атомом углерода циклоалкильной или гетероциклильной группы, могут соединяться вместе с образованием $=X^1$, где каждая из алкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, гетероарильной, циклоалкильной и гетероциклильной групп, являющихся заместителем 1 уровня, необязательно замещена одним или несколькими заместителями 2 уровня, где указанный заместитель 2 уровня в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-14-членного арила, 3-14-членного гетероарила, 3-14-членного циклоалкила, 3-14-членного гетероциклила,

галогена, $-CF_3$, -CN, азидо, $-NO_2$, $-OR^{81}$, $-N(R^{82})(R^{83})$, $-S(O)_{0-2}R^{81}$, $-S(O)_{1-2}OR^{81}$, $-OS(O)_{1-2}R^{81}$, $-OS(O)_{1-2}OR^{81}$, $-S(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, $-OS(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, $-N(R^{81})S(O)_{1-2}R^{81}$, $-NR^{81}S(O)_{1-2}OR^{81}$, $-NR^{81}S(O)_{1-2}N(R^{82})(R^{83})$, $-OP(O)(OR^{81})_2$, $-C(=X^2)R^{81}$, $-C(=X^2)X^2R^{81}$, $-X^2C(=X^2)R^{81}$ и $-X^2C(=X^2)X^2R^{81}$, и/или любые два заместителя 2 уровня, которые связаны с одним и тем же атомом углерода циклоалкильной или гетероциклильной группы, являющейся заместителем 1 уровня, могут объединяться вместе с образованием $=X^2$, где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, 3-14-членной арильной, 3-14-членной гетероарильной, 3-14-членной циклоалкильной, 3-14-членной гетероциклильной группы, являющейся заместителем 2 уровня, необязательно замещена одним или несколькими заместителями 3 уровня, где указанный заместитель 3 уровня в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3}алкила, галогена, $-CF_3$, -CN, азидо, $-NO_2$, -OH, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-OCF_3$, $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-3}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-3}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-3}$ алкила$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, и/или любые два заместителя 3 уровня, которые связаны с одним и тем же атомом углерода 3-14-членной циклоалкильной или гетероциклильной группы, являющейся заместителем 2 уровня, могут соединяться вместе с образованием =O, =S, =NH, или $=N(C_{1-3}$ алкила);

в которой

каждый из R^{71}, R^{72} и R^{73} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-7-членного циклоалкила, 5- или 6-членного арила, 5- или 6-членного гетероарила и 3-7-членного гетероциклила, где каждая из C_{1-6} алкильной, C_{2-6} алкенильной, C_{2-6} алкинильной, 3-7-членной циклоалкильной, 5- или 6-членной арильной, 5- или 6-членной гетероарильной и 3-7-членной гетероциклильной группы необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, $-CF_3$, -CN, азидо, $-NO_2$, -OH, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-OCF_3$, =O, $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-3}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-3}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-3}$ алкила$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и каждый C_{1-3} алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил;

каждый из R^{81}, R^{82} и R^{83} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 5- или 6-членного арила, 5- или 6-членного гетероарила и 3-6-членного гетероциклила, где каждая из C_{1-4} алкильной, C_{2-4} алкенильной, C_{2-4} алкинильной, 3-6-членной циклоалкильной, 5- или 6-членной арильной, 5- или 6-членной гетероарильной и 3-6-членной гетероциклильной группы необязательно замещена одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, --CF_3, -CN, азидо, $-NO_2$, -OH, -

$O(C_{1-3}$ алкила), $-OCF_3$, =O, $-S(C_{1-3}$ алкила), $-NH_2$, $-NH(C_{1-3}$ алкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкила), $-S(O)_2NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-C(=O)(C_{1-3}$ алкила), -C(=O)OH, $-C(=O)O(C_{1-3}$ алкила), $-C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, $-NHC(=O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-3}$ алкила$)_z$ и $-N(C_{1-3}$ алкила$)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-3}$ алкила$)_z$, где каждый z независимо равен 0, 1 или 2, и **каждый C_{1-3}** алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или изопропил; и

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из O, S и $N(R^{84})$, где R^{84} представляет собой H или C_{1-3} алкил.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, $-O(C_{1-3}$ алкила), $-NH(C_{1-3}$ алкила) или $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, где алкильная группа C_{1-3} алкила, $-NH(C_{1-3}$ алкила) и $-O$ (C_{1-3} алкила) и, по меньшей мере, одна из алкильных групп $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$ замещена одним или несколькими атомами F.

3. Соединение по любому из пп.1 или 2, отличающееся тем, что, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой C_{1-3} алкил, где алкильная группа C_{1-3} алкила замещена одним или несколькими атомами F;

отличающееся тем, что, по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$ и $-CHF_2$; и/или

отличающееся тем, что один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 2 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, предпочтительно, где указанный R^7 представляет собой F и/или указанный R^7 замещен одним или несколькими атомами F; и/или

отличающееся тем, что один R^7 присоединен к кольцевому атому C в положении 5 относительно кольцевого атома, через который R^6 связан с остатком соединения, предпочтительно, где указанный R^7 представляет собой F и/или указанный R^7 замещен одним или несколькими атомами F.

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из тиенила, тиазолила и тиадиазолила, каждый из которых замещен одним или несколькими независимо выбранными R^7; и/или

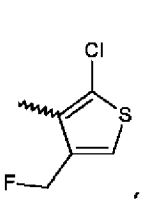
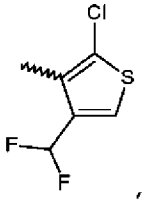
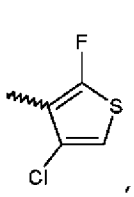
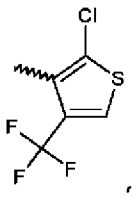
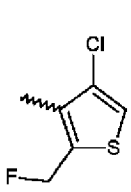
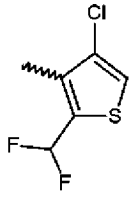
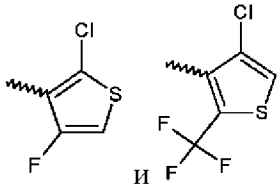
отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из тиенила и тиазолила, каждый из которых замещен одним или несколькими независимо выбранными R^7.

5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что R^6 представляет собой тиенил, замещенный одним или несколькими независимо выбранными R^7.

6. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что атом кольца R^6, которым R^6 связан с остатком соединения, представляет собой атом C; и/или

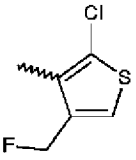
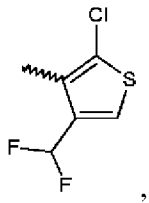
отличающееся тем, что атом S в кольце R^6 не примыкает к кольцевому атому, которым R^6 связан с остатком соединения.

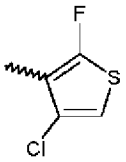
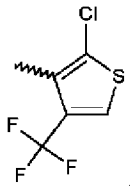
7. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из








и

,

где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения; и/или

отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из

и

,
где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения; или

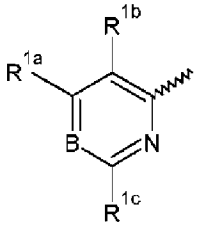
отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из

и

, где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

8. Соединение по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что L представляет собой связь; E представляет собой O; и/или A выбран из группы, состоящей из S, O, NH, N(C_{1-6} алкила) и C(C_{1-6} алкила)$_2$.

9. Соединение по любому из пп.1-8, отличающееся тем, что L представляет собой связь; E представляет собой O; и A представляет собой S.

10. Соединение по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что Hy выбран из группы, состоящей из 5-6-членного моноциклического гетероарила, 5-6-членного моноциклического гетероциклила, 9-10-членного бициклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными R^{1e}.

11. Соединение по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что Hy представляет собой:



отличающееся тем, что ~~~ представляет собой связь, посредством которой Hy связывается с остатком соединения; R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} имеют значения, указанные в п.1; и B представляет собой N или CR^{1d}.

12. Соединение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что R^{1a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила), пиперазинила, пиперидинила, гексагидропиримидинила, гексагидропиридазинила, морфолинила, 1,2-оксазинанила, 1,3-оксазинанила, пирролидинила, имидазолидинила, пиразолидинила, диазепанила, оксазепанила, азаспирононанила, диазаспирононанила, азаспиродеканила, диазаспиродеканила, азаспироундеканила и диазаспироундеканила, где каждая из пиперазинильной, пиперидинильной, гексагидропиримидинильной, гексагидропиридазинильной, морфолинильной, 1,2-оксазинанильной, 1,3-оксазинанильной, пирролидинильной, имидазолидинильной, пиразолидинильной, диазепанильной, оксазепанильной, азаспирононильной, диазацекодильной, азаспироундинильной, азаспирононильной и диазаспироундецильной группы необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, отличающееся тем, что один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$COOH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, отличающееся тем, что z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, отличающееся тем, что z равно 0, 1 или 2.

13. Соединение по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что R^{1a} является несимметричным; необязательно

отличающееся тем, что R^{1a} выбран из группы, состоящей из 3,4-диметилпиперазинила, 4-метил-1,4-диазепан-1-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2-метилморфолин-4-ила, 3-метилпиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин-1-ила, 3-(диметиламино)пиперидин-1-ила, 3-(метокси)пиперидин-1-ила, 3-(гидрокси)пиперидин-1-ила, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(гидрокси)пирролидин-1-ила, 3-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ила, 3-(ацетиламино)пирролидин-1-ила, 3-(метилсульфониламино)пирролидин-1-ила, 7-метил-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ила, 4-[2-(диметиламино)этил]-1,4-диазепан-1-ила, 4-(ацетил)-1,4-диазепан-1-ила, 5-оксо-1,4-диазепан-1-ила и 1,4-оксазепан-4-ила.

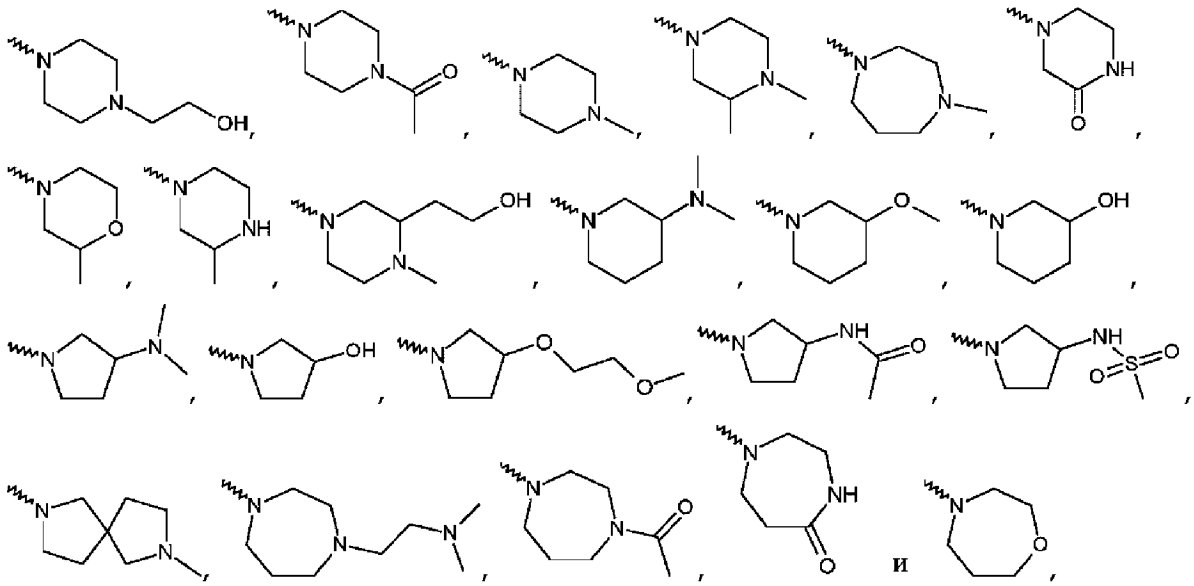
14. Соединение по любому из пп.1-13, отличающееся тем, что атом R^{1a}, через который R^{1a} связан с остатком соединения, представляет собой атом, отличный от C, предпочтительно, представляет собой атом N; необязательно

отличающееся тем, что R^{1a} выбран из группы, состоящей из гетероциклила, гетероарила, -OR^{11}, -N(R^{12})(R^{13}), -N(R^{11})(OR^{11}), -S(O)$_{0-2}R^{11}$, -S(O)$_{1-2}OR^{11}$, -OS(O)$_{1-2}R^{11}$, -OS(O)$_{1-2}OR^{11}$, -S(O)$_{1-2}$N(R^{12})(R^{13}), -OS(O)$_{1-2}$N(R^{12})(R^{13}), -N(R^{11})S(O)$_{1-2}R^{11}$, -NR^{11}S(O)$_{1-2}OR^{11}$,

$-NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, отличающееся тем, что каждая из гетероциклильных и гетероарильных групп связана с остатком соединения через атом, отличный от C, и, необязательно, замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}; и/или

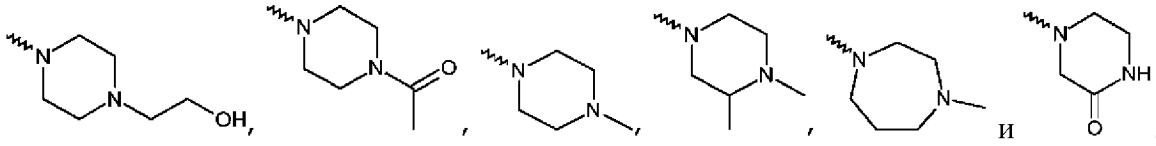
отличающееся тем, что R^{1a} представляет собой гетероциклил, который содержит, по меньшей мере, один кольцевой атом N и который связан с остатком соединения через кольцевой атом N.

15. Соединение по п.14, отличающееся тем, что R^{1a} выбран из группы, состоящей из:



отличающееся тем, что ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^{1a} связан с остатком соединения; необязательно,

отличающееся тем, что R^{1a} выбран из группы, состоящей из:



отличающееся тем, что ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^{1a} связан с остатком соединения.

16. Соединение по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что R^{1b} представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, предпочтительно, метил; и R^{1c} представляет собой H.

17. Соединение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что B представляет собой N.

18. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R^{1b} представляет собой H; R^{1c} представляет собой метил; B представляет собой N; и R^3 представляет собой H.

19. Соединение по любому из пп.1-11, отличающееся тем, что:

L представляет собой связь; и

(A') R^{1a} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила), - N(C_{1-3} алкила)$_2$ и 3-11-членного гетероциклила, предпочтительно, гетероциклила, который связан с остатком соединения через атом, отличный от C, где 3-11-членная гетероциклильная группа необязательно замещена одним или двумя независимо выбранными R^{30}, где один или два независимо выбранных R^{30}, необязательно замещающих R^{1a}, независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила, -OH, =O, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-(метокси)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, 4-метилпиперазинила, -C(=O)(C_{1-3} алкила), -NHC(=O)(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)C(=O) (C_{1-3} алкила), -NHS(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкил)S(O)$_2$(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$COOH и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, отличающееся тем, что z равно 0, 1 или 2; и каждая из C_{1-3} алкильных групп необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 2-(N,N-диметиламино)этокси и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, отличающееся тем, что z равно 0, 1 или 2; и

(B') по меньшей мере, один из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, и фенила, где z равно 0, 1 или 2, и другой из R^{1b} и R^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила, -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, фенила, пиридинила, пиразолила, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси, где z равно 0, 1 или 2; и каждая из фенильной, пиридинильной, пиразолильной, фенокси, пиридинилокси, имидазолиламино и тетрагидрофуранилметокси группы необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из метила, этила, -OH, -OCH_3, -SCH_3, циклопропила, 2-гидроксиэтила, 2-(N,N-диметиламино)этила, 2-(N,N-диметиламино)этокси, 2-аминоэтила, 2-(N-метиламино)этила, 2-(метокси)этила и -$NH_{2-z}(CH_3)_z$, где z равно 0, 1 или 2, предпочтительно, где один из R^{1b} и R^{1c} представляет собой H; и другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил, этил, пропил, изопропил или фенил, более предпочтительно, другой из R^{1b} и R^{1c} представляет собой метил; и

(C') R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, галогена, -CN, -O(C_{1-4} алкила), -OCF_3, -S(C_{1-4} алкила), -NH_2, -NH(C_{1-4} алкила), -N(C_{1-4} алкила)$_2$, -C(=O)(C_{1-4} алкила), -C(=O)OH, -C(=O)O(C_{1-4} алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, -NHC(=O)(C_{1-4} алкила), -NHC(=NH)NH_{z-2}(C_{1-4} алкила)$_z$ и -N(C_{1-4} алкил)C(=NH)NH_{2-z}(C_{1-4} алкила)$_z$, где фенильная группа необязательно замещена одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, метила, изопропила, -CN, -CF_3, -OCF_3, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-3} алкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -NHC(=O)(C_{1-

$_3$ алкила), -C(=O)NH_{2-z}(C_{1-3} алкила)$_z$, -$(CH_2)_{1-3}NH_2$, -$(CH_2)_{1-3}$NH(C_{1-3} алкила), -$(CH_2)_{1-3}$N(C_{1-3} алкила)$_2$, -$(CH_2)_{1-3}$OH и -$(CH_2)_{1-3}$O(C_{1-3} алкила); и где z равно 0, 1 или 2, предпочтительно, где R^3 представляет собой H; и

(D') по меньшей мере, один из R^7 представляет собой F и/или, по меньшей мере, один из R^7 выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) или -N(C_{1-3} алкила)$_2$, где алкильная группа из C_{1-3} алкила, -NH(C_{1-3} алкила) и -O(C_{1-3} алкила) и, по меньшей мере, одна алкильная группа -N(C_{1-3} алкила)$_2$ замещена одним или несколькими атомами F;

(E') A представляет собой S, O или $N(CH_3)_2$, предпочтительно, где A представляет собой S; и

(F') B представляет собой N или CR^{1d}, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, галогена, -O(C_{1-3} алкила), -S(C_{1-3} алкила), -NH(C_{1-3} алкила) и -N(C_{1-3} алкила)$_2$, предпочтительно, где B представляет собой N; и

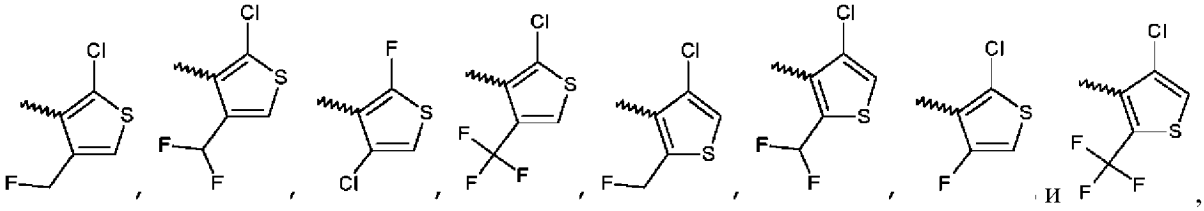
(G') E представляет собой O или S, предпочтительно, O.

20. Соединение по п.19, отличающееся тем, что один R^7 выбран из группы, состоящей из -CH_2F, -CHF_2 и -CF_3, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из -CH_2F и -CHF_2.

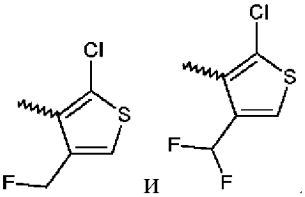
21. Соединение по п.19 или 20, отличающееся тем, что один R^7 выбран из группы, состоящей из -CH_2F, -CHF_2 и -CF_3, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из -CH_2F и -CHF_2, и один R^7 представляет собой Cl.

22. Соединение п.19, отличающееся тем, что один R^7 представляет собой F, и один R^7 представляет собой Cl.

23. Соединение по п.19, отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из



отличающееся тем, что ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения; или

отличающееся тем, что R^6 выбран из группы, состоящей из  ,

где ~~~ представляет собой связь, посредством которой R^6 связан с остатком соединения.

24. Соединение по любому из пп.19-23, отличающееся тем, что R^{1a} выбран из группы, состоящей из 4-(2-гидроксиэтил)пиперазинила, 4-метилпиперазинила, 3,4-диметилпиперазинила, 4-метил-1,4-диазепан-1-ила, 3-оксопиперазин-1-ила, 2-

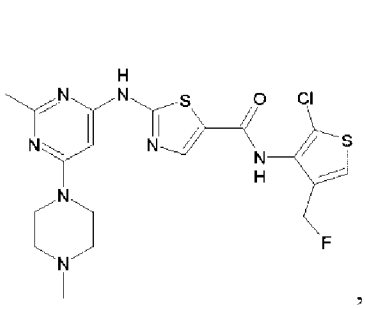
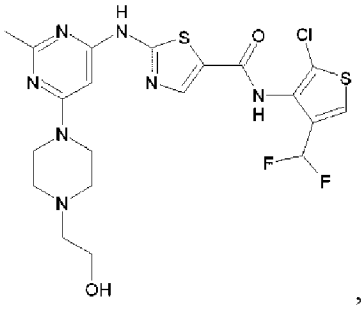
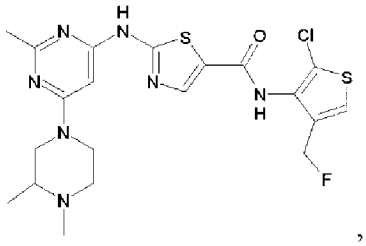
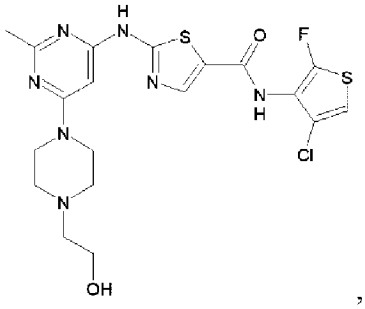
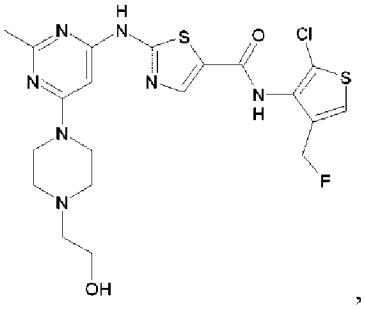
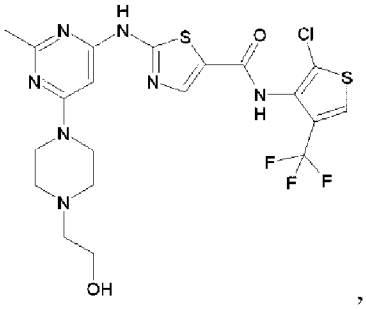
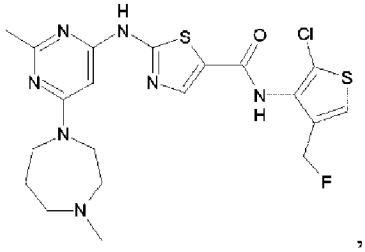
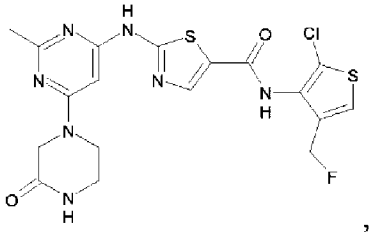
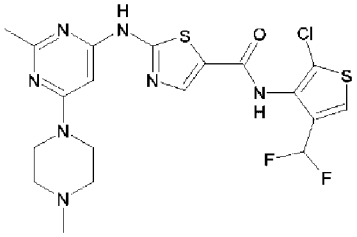
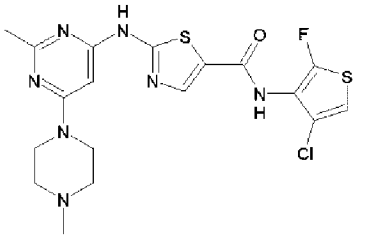
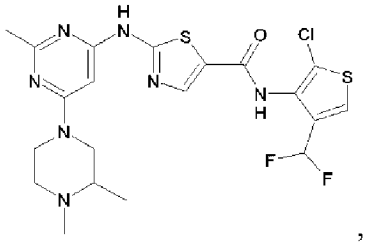
метилморфолин-4-ила, 3-метилпиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ила, 3-(2-гидроксиэтил)-4-метилпиперазин-1-ила, 3-(диметиламино)пиперидин-1-ила, 3-(метокси)пиперидин-1-ила, 3-(гидрокси)пиперидин-1-ила, 3-(диметиламино)пирролидин-1-ила, 3-(гидрокси)пирролидин-1-ила, 3-(2-метоксиэтокси)пирролидин-1-ила, 3-(ацетиламино)пирролидин-1-ила, 3-(метилсульфониламино)пирролидин-1-ила, 7-метил-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ила, 4-[2-(диметиламино)этил]-1,4-диазепан-1-ила, 4-(ацетил)-1,4-диазепан-1-ила, 5-оксо-1,4-диазепан-1-ила и 1,4-оксазепан-4-ила.

25. Соединение по любому из пп.19-24, отличающееся тем, что R^{1a} является несимметричным.

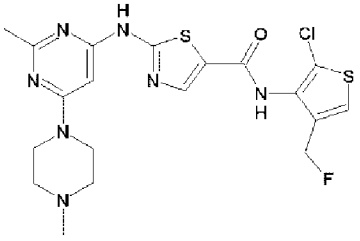
26. Соединение по пп.19-25, отличающееся тем, что атом R^{1a}, посредством которого R^{1a} связан с остатком соединения, представляет собой атом, отличный от C, предпочтительно, представляет собой атом N.

27. Соединение по любому из пп.19-26, отличающееся тем, что R^{1b} представляет собой H; R^{1c} представляет собой метил; A представляет собой S; B представляет собой N; E представляет собой O; R^3 представляет собой H.

28. Соединение по любому из пп.1-27, отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из:

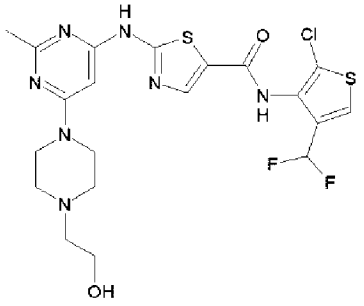

,

,

,

,

,

,

,

,


и

,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

29. Соединение по любому из пп.1-28, отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из: 
,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации; или

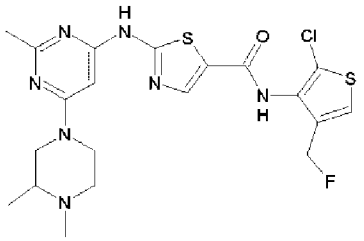
отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из:



,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации; или

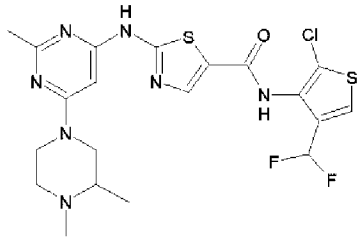
отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из:



,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации; или

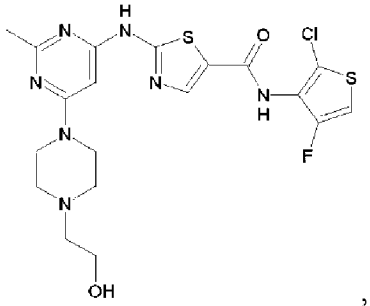
отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из:



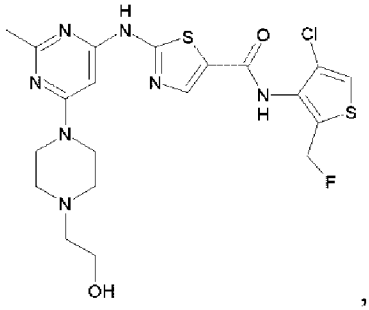
,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

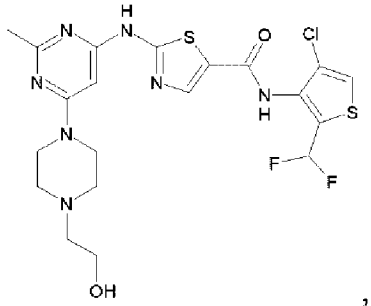
30. Соединение по любому из пп.1-27, отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из:



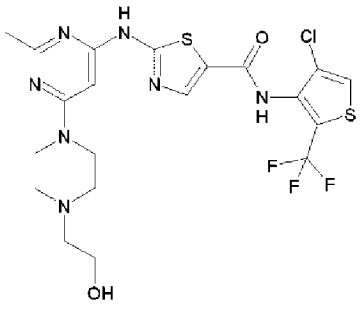
,



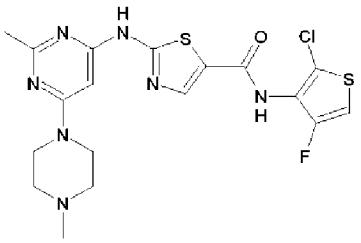
,



,



и



,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

31. Соединение по любому из пп.1-30, отличающееся тем, что соединение находится в по существу чистой форме, в частности, в форме с чистотой более чем примерно 90%, 95%, 98% или 99%.

32. **Фармацевтическая композиция,** содержащая соединение по любому из пп.1-31 и необязательно дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент; необязательно,

где фармацевтическая композиция составлена для перорального введения; и/или

где фармацевтическая композиция находится в стандартной дозированной форме.

33. Соединение по любому из пп.1-31 или фармацевтическая композиция по п.32 для применения в терапии.

34. **Способ лечения** заболевания, нарушения или состояния у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-31 или фармацевтической композиции по п.32, необязательно, где заболевание, нарушение или состояние связано с киназой.

35. **Соединение для применения** или **фармацевтическая композиция для применения** при лечении пролиферативного нарушения у субъекта, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции субъекту, где соединение представляет собой соединение по любому из пп.1-31, и фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию по п.32.

36. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по п.35, где пролиферативное нарушение представляет собой рак или опухоль; необязательно, где рак представляет собой солидную опухоль.

37. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по п.35 или 36, где лечение дополнительно включает введение субъекту ингибитора иммунной контрольной точки.

38. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.35-37, лечение включает воздействие на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, у субъекта: (i) TNF, варианта TNF, и/или агониста передачи сигнала TNFR12 или TNFR1; и (ii) соединения или фармацевтической композиции; необязательно:

отличающееся тем, что количество TNF, воздействующего на клетки, вовлеченные

в пролиферативное нарушение у субъекта, увеличено; и/или

отличающееся тем, что: (i) субъекту вводят TNF, вариант TNF или агонист передачи сигнала TNFR1 или TNFR2; (ii) субъекту вводят агент, который способен индуцировать или индуцирует воздействие TNF, варианта TNF или агониста передачи сигналов TNFR1 или TNFR2 на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение; или (iii) воздействие TNF на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, индуцируется фармацевтической, терапевтической или другой процедурой, которая увеличивает количество TNF в плазме субъекта и/или в среде таких клеток; и/или

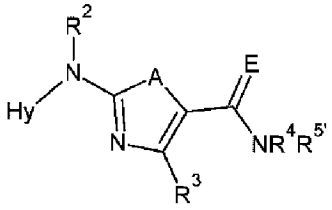
отличающееся тем, что воздействие TNF на клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, индуцируется фармацевтической, терапевтической или другой процедурой, которая увеличивает количество TNF в плазме субъекта и/или в среде таких клеток.

39. Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.35-38, отличающееся тем, что лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции два раза в день (bis in die; BID).

40. **Соединение для применения или фармацевтическая композиция для применения** при лечении пролиферативного нарушения у субъекта, где лечение включает введение соединения или фармацевтической композиции субъекту, **где соединение выбрано из следующих соединений (a) - (c),** и фармацевтическая композиция содержит такое соединение и, необязательно, фармацевтически приемлемый эксципиент:

(a) соединение любого из пп.1-31; и

(b) соединение, имеющее следующую формулу:



(Ib),

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации,

в которой:

Hy, R^2, R^3, A, E и R^4 имеют значения, указанные в п.1;

$R^{5'}$ представляет собой -L-$R^{6'}$;

L представляет собой связь;

$R^{6'}$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными $R^{7'}$;

$R^{7'}$ независимо выбран из группы, состоящей из R^7, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, -NO_2, -OR^{11}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})(OR^{11})$, -$S(O)_{0-2}R^{11}$, -$S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$OS(O)_{1-2}R^{11}$, -$OS(O)_{1-2}OR^{11}$, -$S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-}$

$_2N(R^{12})(R^{13})$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-OP(O)(OR^{11})_2$, $-C(=X)R^{11}$, $-C(=X)XR^{11}$, $-XC(=X)R^{11}$ и $-XC(=X)XR^{11}$, где каждая из алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероциклильной и гетероарильной группы необязательно замещена одним или несколькими независимо выбранными R^{30}; и

R^{11}, R^{12}, R^{13}, X и R^{30} имеют значения, указанные в п.1,

необязательно, при условии, что

(I) когда A представляет собой S; R^3 представляет собой H; E представляет собой O; и $R^{6'}$ представляет собой 1-[2,4-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-4-ил; тогда Hy не является 2-пиридилом;

(II) когда Hy представляет собой 1-{(2E)-4-[(2-метоксиэтил)амино]-1-оксо-2-бутен-1-ил}пиперидин-4-ил; R^3 представляет собой H; A представляет собой O; E представляет собой O; тогда $R^{6'}$ не является 5-метилпиридин-2-илом;

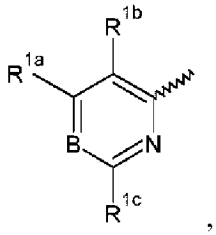
(III) когда R^3 представляет собой трифторметил; A представляет собой O; E представляет собой O; и

(i) $R^{6'}$ представляет собой 6-{4-[(2-фторфенил)карбамоил]пиперазин-1-ил}пиридин-3-ил; тогда Hy не является 1-(фенилметил)-пиперидин-4-илом, 1-(фенилметил)пирролидин-3-илом или тетрагидро-2H-пиран-4-илом; или

(ii) Hy представляет собой 1-(фенилметил)пиперидин-4-ил; тогда $R^{6'}$ не является 6-(3-{[(2-фторфенил)карбамоил]амино}-пирролидин-1-ил)пиридин-3-илом или 6-({1-[(2-фторфенил)карбамоил]пиперидин-4-ил}амино)пиридин-3-илом; или

(iii) Hy представляет собой 1-(фенилметил)пирролидин-3-ил; тогда $R^{6'}$ не является 6-({(3S)-1-[(2-фторфенил)карбамоил]-пирролидин-3-ил}амино)пиридин-3-илом или 6-({(3R)-1-[(2-фторфенил)карбамоил]пирролидин-3-ил}-амино)пиридин-3-илом; и/или

(IV) когда Hy представляет собой



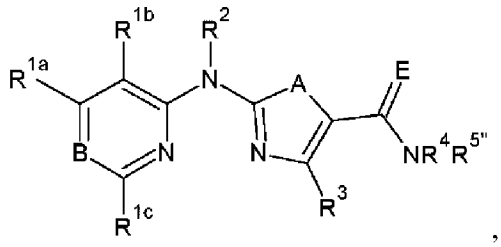
,

и

(1) R^{1a} представляет собой 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил или Cl; R^{1b} представляет собой H; R^{1c} представляет собой метил; B представляет собой N; E представляет собой O; R^3 представляет собой H; и A представляет собой S; тогда $R^{6'}$ не является 4-хлор-2-метилпиридин-3-илом;

(2) E представляет собой O; B представляет собой CR^{1d} и R^{1d} представляет собой H, F, Cl или Br, тогда R^{1a} не представляет собой H;

(c) соединение, имеющее следующую формулу (Ic):



,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации,

в которой:

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^2, R^3, A, E и R^4 имеют значения, указанные в п.1;

B представляет собой N или CR^{1d}, отличающееся тем, что R^{1d} имеет значение, определенное в п.1;

$R^{5''}$ представляет собой -L-$R^{6''}$;

L имеет значение, указанное в п.1;

$R^{6''}$ представляет собой гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими независимо выбранными $R^{7'}$;

$R^{7'}$ независимо выбран из группы, состоящей из R^7, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероциклила, гетероарила, галогена, -CN, азидо, -NO_2, -OR^{11}, -$N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})(OR^{11})$, -$S(O)_{0-2}R^{11}$, -$S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$OS(O)_{1-2}R^{11}$, -$OS(O)_{1-2}OR^{11}$, -$S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$OS(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$N(R^{11})S(O)_{1-2}R^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-2}OR^{11}$, -$NR^{11}S(O)_{1-2}N(R^{12})(R^{13})$, -$P(O)(OR^{11})_2$, -$OP(O)(OR^{11})_2$, -$C(=X)R^{11}$, -$C(=X)XR^{11}$, -$XC(=X)R^{11}$ и -$XC(=X)XR^{11}$, и/или любые два $R^{7'}$, которые связаны с одним и тем же атомом $R^{6''}$, представляющим собой гетероциклильную группу, могут соединяться вместе с образованием =O, где каждая из алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, арильной, гетероциклильной и гетероарильной группы необязательно замещены одним или несколькими независимо выбранными R^{30}; и

R^{11}, R^{12}, R^{13}, X и R^{30} имеют значения, указанные в п.1,

необязательно, при условии, что

(1) когда R^{1a} представляет собой 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил или Cl; R^{1b} представляет собой H; R^{1c} представляет собой метил; B представляет собой N; E представляет собой O; R^3 представляет собой H; A представляет собой S; и L представляет собой связь; тогда $R^{6''}$ не является 4-хлор-2-метилпиридин-3-илом;

(2) когда R^{1a} представляет собой метокси; R^{1b} представляет собой H; R^{1c} представляет собой метокси; B представляет собой N; E представляет собой O; R^3 представляет собой H; A представляет собой S; и L представляет собой связь; тогда $R^{6''}$ не является 2,2-дифтор-5H-1,3-диоксоло[4,5-f]бензимидазол-6-илом;

(3) когда R^3 представляет собой H; A представляет собой S; L представляет собой связь; $R^{6''}$ представляет собой 1-метил-4-пиперидинил; R^{1b} представляет собой H; B представляет собой N; E представляет собой O; и

(i) R^{1a} представляет собой метил; тогда R^{1c} не является N-трет-

бутоксикарбонилпиперидин-4-илом; или

(ii) R^{1c} представляет собой метил; тогда R^{1a} не представляет собой N-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-ил или N-трет-бутоксикарбонилпиперидин-3-ил;

(4) когда E представляет собой O; B представляет собой CR^{1d} и R^{1d} представляет собой H, F, Cl или Br, тогда R^{1a} не представляет собой H; и/или

(5) когда R^{1a} представляет собой метил; каждый из R^{1b} и R^{1c} представляет собой H; B представляет собой CH; E представляет собой O; A представляет собой S; и R^3 представляет собой метил; тогда $R^{5''}$ не является 1,3-бензодиоксол-5-илметилом, 2-фуранилметилом, 1,3-бензодиоксол-5-илом, 2-(2-тиенил)этилом, 2-(4-морфолинил)этилом, 2-(2-пиридинил)этилом, 2-пиридинилметилом или тетрагидро-2-фуранилметилом;

(6) когда A представляет собой S; R^3 представляет собой H; E представляет собой O; L представляет собой связь; $R^{6''}$ представляет собой 1-[2,4-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-4-ил; R^{1a} представляет собой H, R^{1b} представляет собой H, R^{1c} представляет собой H; и B представляет собой CR^{1d}; тогда R^{1d} не является H; и

где пролиферативное нарушение выбрано из одного или нескольких из (α)-(γ):

(α) пролиферативное нарушение, характеризующееся, или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующиеся присутствием белка фактора энхансера миоцитов 2C (MEF2C), такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок MEF2C, в качестве активного фактора транскрипции; предпочтительно, отличающееся тем, что пролиферативное нарушение дополнительно характеризуется, или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризуются присутствием фосфорилированного белка гистондеацетилазы 4 (HDAC4), такого как белок HDAC4, фосфорилированная SIK3; и/или

(β) пролиферативное нарушение, характеризующееся, или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение, характеризующиеся: (i) присутствием хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствием реаранжировки гена лизинметилтрансферазы 2A (*KMT2A)*; (iii) присутствием слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) присутствием мутации в гене протоонкогена K-RAS GTPase (KRAS) и/или в гене фактора транскрипции 1 семейства RUNX (RUNX1); и/или

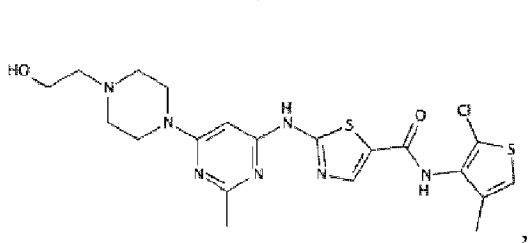
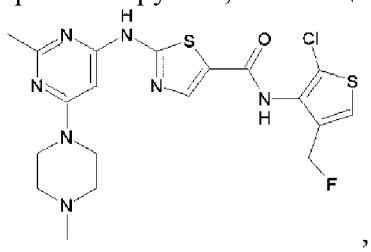
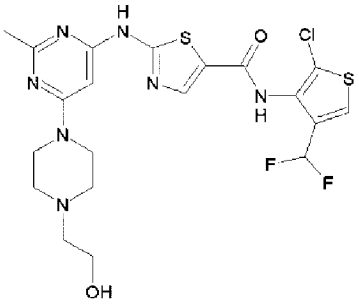
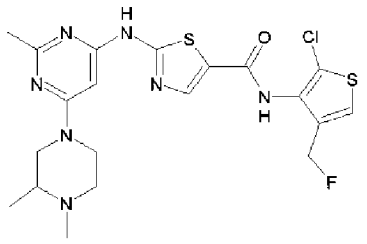
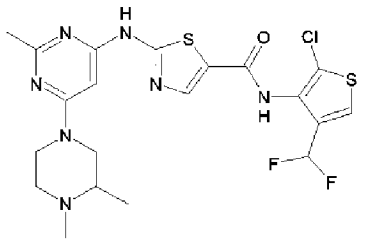
(γ) острый лейкоз со смешанным фенотипом (MPAL).

41. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п.40:

отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение, как определено в (b) из п.19, и $R^{6'}$ представляет собой 5-членный моноциклический гетероарил, содержит, по меньшей мере, один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, и который необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$; или

отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение, как определено в (c) из п.19, и $R^{6''}$ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который содержит, по меньшей мере, один кольцевой атом S и который необязательно замещен одним, двумя или тремя независимо выбранными $R^{7'}$.

42. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п.40 или 41, отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из:


,

,

,

и

,

и сольваты, соли, N-оксиды, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами, пролекарства и их комбинации.

43. **Способ определения** того, что субъект, страдающий пролиферативным нарушением, подходит для лечения соединением или фармацевтической композицией, как определено в любом из пп.40-42, где способ включает определение в биологическом образце, полученном из указанного субъекта, и предпочтительно, содержащем клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение:

(**X**) присутствия белка MEF2C, такого как фосфорилированный белок MEF2C и/или белок MEF2C, в качестве активного фактора транскрипции; предпочтительно, когда пролиферативное нарушение дополнительно характеризуется присутствием фосфорилированного белка HDAC4, такого как белок HDAC4, фосфорилированная SIK3; и/или

(**Y**) (i) присутствия хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствия реаранжировки гена KMT2A; (iii) присутствия слитого онкобелка KMT2A; и/или (iv) присутствия мутации в гене KRAS и/или в гене RUNX1,

где присутствие указанного белка, транслокации, реаранжировки, онкобелка и/или мутации в биологическом образце указывает на то, что субъект подходит для лечения соединением или фармацевтической композицией.

44. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.40-42, или способ по п.43, отличающийся тем, что пролиферативное нарушение характеризуется, или клетки, вовлеченные в пролиферативное нарушение характеризуются: (i) присутствием хромосомной транслокации человека в 11q23; (ii) присутствием реаранжировки гена KMT2A; и/или (iii) присутствием слитого онкобелка KMT2A, предпочтительно, где:

(a) транслокация хромосом человека выбрана из группы, состоящей из: t(4,11),

t(9,11), t(11,19), t(10,11) и t(6,11); и/или

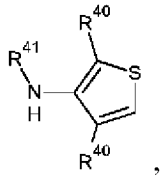
(b) реаранжировка гена KMT2A включает, или слитый онкобелок KMT2A экспрессируется из реаранжировки, которая включает слияние гена KMT2A с геном-партнером транслокации, выбранным из группы, состоящей из: AF4, AF9, ENL, AF10, ELL и AF6.

45. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.40-42 и 44, или способ по п.43 или 44, отличающийся тем, что пролиферативное нарушение представляет собой: (i) миелому, предпочтительно множественную миелому; или (ii) лейкоз, предпочтительно острый миелоидный лейкоз (AML) или острый лимфобластный лейкоз (ALL), более предпочтительно, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (T-ALL), MLL-AML или MLL-ALL.

46. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.40-42, 44 и 45, или способ по любому из пп.43-45, отличающийся тем, что субъект представляет собой педиатрического пациента и/или субъекта, несущего реаранжировку KMT2A (KMT2A-r); предпочтительно, когда таким субъектом является пациент, страдающий лейкозом KMT2A-r.

47. Способ по п.43, дополнительно включающий стадию введения соединения или фармацевтической композиции, как определено по любому из пп.40-42, субъекту, у которого присутствие или количество указанного белка, транслокации, онкобелка и/или мутации определяют в биологическом образце, полученном от указанного субъекта.

48. **Промежуточное соединение,** выбранное из соединения, имеющего формулу (Id):



,

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, рацемические смеси, диастереомеры, энантиомеры, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами и их комбинации,

в которой:

один из R^{40} представляет собой F или выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила), -NH(C_{1-2} алкила) и -N(C_{1-2} алкила)$_2$, где алкильная группа C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила) и -NH(C_{1-2} алкила) и, по меньшей мере, одна из алкильных групп -N(C_{1-2} алкила)$_2$ замещена одним, двумя или тремя атомами F, и другой R^{40} выбран из группы, состоящей из галогена, -Me, -OMe, -Et и -OEt; и

R^{41} выбран из группы, состоящей из H и амино защитной группы,

при условии, что

(1) промежуточное соединение не является 2-бром-4-(трифторметил)тиофен-3-амином;

(2) когда R^{40}, присоединенный к кольцевому атому C в положении 4 тиенильного

кольца, представляет собой -Me, и другой R^{40} представляет собой $-CHF_2$, тогда R^{41} не представляет собой (1-пропилпиперидин-2-ил)карбонил; и

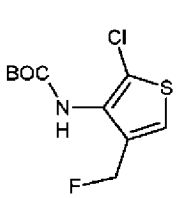
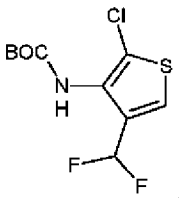
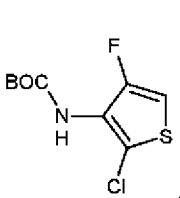
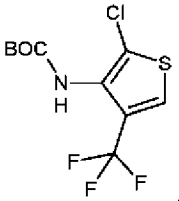
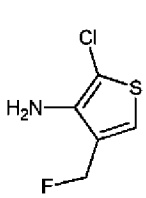
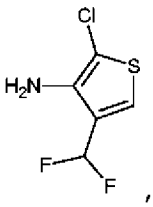
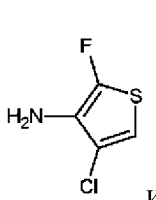
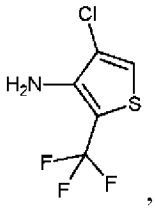
(3) когда R^{40}, присоединенный к кольцевому атому C в положении 4 тиенильного кольца, представляет собой -Me, и другой R^{40} представляет собой F, тогда R^{41} не является 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-илом.

49. Промежуточное соединение по п.48, отличающееся тем, что один R^{40} выбран из группы, состоящей из F, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, и другой R^{40} выбран из группы, состоящей из галогена, -Me, -OMe, -Et и -OEt, более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из Cl, Br, F и -Me; и/или

отличающееся тем, что один R^{40} выбран из группы, состоящей из F, $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CF_3$, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из $-CH_2F$ и $-CHF_2$, и другой R^{40}, необязательно R^{40}, связанный с кольцевым атомом C, смежным с кольцевым атомом S, представляет собой Cl.

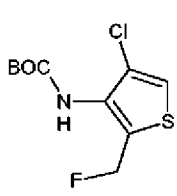
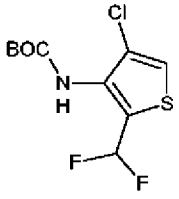
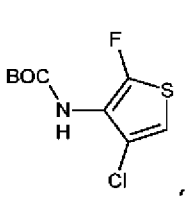
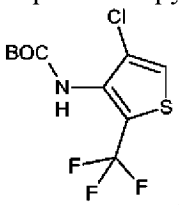
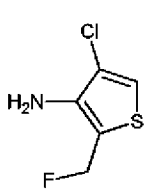
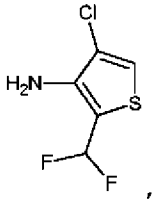
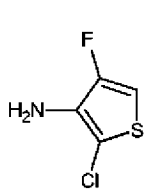
50. Промежуточное соединение по п.48 или 49, отличающееся тем, что амино защитная группа выбрана из группы, состоящей из трет-бутилоксикарбонила (BOC), 9-флуоренилметоксикарбонила (FMOC), бензилоксикарбонила (Cbz), п-метоксибензилкарбонила (MOZ), ацетила (Ac), трифторацетила, бензоила (Bz), бензила (Bn), п-метоксибензила (PMB), 3,4-диметоксифенила (DMPM), п-метоксифенила (PMP), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонила (Troc), трифенилметила (тритила; Tr), толуолсульфонила (тозила; Ts), *пара*-бромфенилсульфонила (брозила), 4-нитробензолсульфонила (нозила) и 2-нитрофенилсульфенила (Nps).

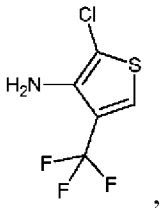
51. Промежуточное соединение по любому из пп.48-50, где промежуточное соединение выбрано из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

и

,

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами и их комбинации; или

где промежуточное соединение выбрано из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

и



,

и сольваты, соли, комплексы, полиморфы, кристаллические формы, таутомеры, конформеры, формы, меченные изотопами и их комбинации.

52. **Способ производства соединения,** содержащего амидную группу, отличающееся тем, что способ включает стадию взаимодействия промежуточного соединения по п.48 или 49 с соответствующей карбоновой кислотой и, необязательно, удаления амино защитной группы; необязательно,

отличающееся тем, что соединение представляет собой ингибитор киназы, в частности ингибитор одной или нескольких протеинкиназ, выбранных из списка, состоящего из: SIK (предпочтительно, SIK3), CSFR1, ABL, SRC, HCK, PDGFR и KIT; предпочтительно, выбранных из списка, состоящего из киназ SIK3, ABL/BCR-ABL, HCK и CSF1R.

53. **Способ получения соединения** по пункту 31, включающий стадии:

• получения соединения по любому из пп.1-30 в смеси с одной или несколькими примесями; и

• удаления, по меньшей мере, части примесей из смеси.

54. **Способ производства фармацевтической композиции,** включающий стадию составления соединения по любому из пп.1-31 вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

55. **Способ производства фармацевтической композиции,** включающий стадию составления соединения по любому из пп.1-29, вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом; или

включающий:

• осуществление или применение способа по п.52 для производства соединения; и

• составление произведенного соединения вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

56. **Способ изготовления фармацевтической упаковки,** включающий стадии:

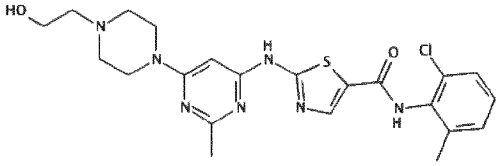
• помещения в упаковку фармацевтической композиции по п.32 (предпочтительно, в готовой фармацевтической форме), формируя тем самым упаковку, содержащую фармацевтическую композицию; и, необязательно,

• помещения в упаковку листка-вкладыша с инструкцией по применению фармацевтической композиции.

57. **Фармацевтическая упаковка,** содержащая фармацевтическую композицию по п.32; предпочтительно, отличающееся тем, что фармацевтическая композиция находится в готовой фармацевтической форме.

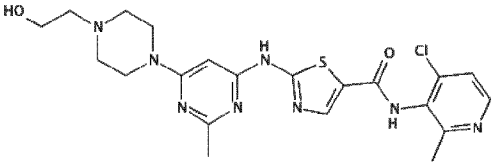
ФИГ. 1

A



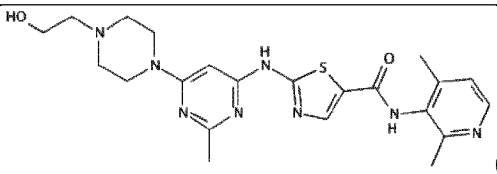
(**A8**)

B

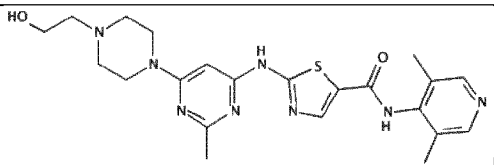


(**B3**)

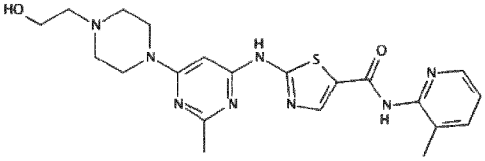
C



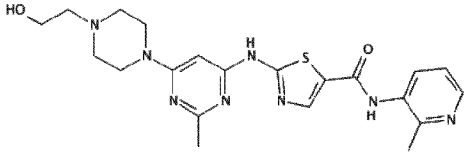
(**C1**)



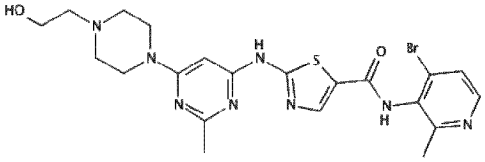
(**C5**)



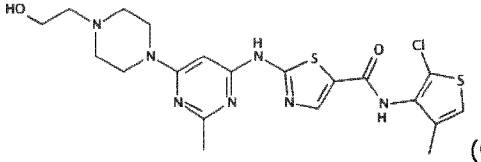
(**C2**)



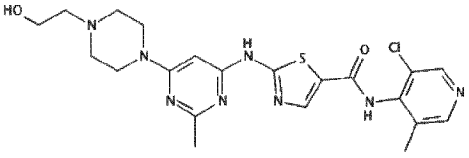
(**C6**)



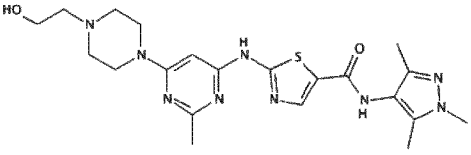
(**C3**)



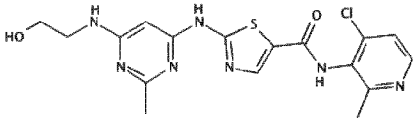
(**C7**)



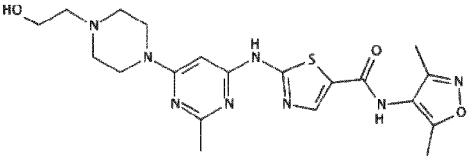
(**C4**)



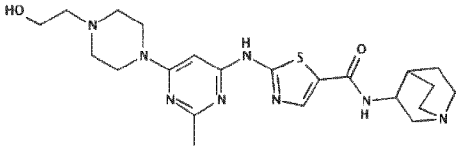
(**C8**)



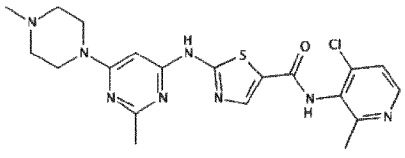
(**C11**)



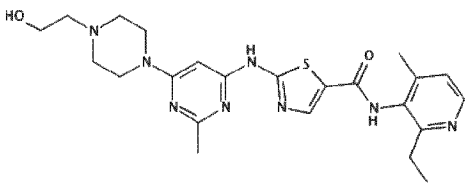
(**C9**)



(**C12**)



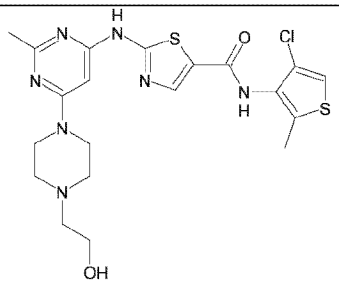
(**C10**)



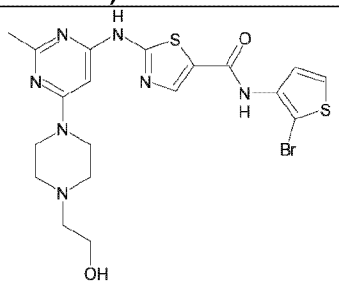
(**C13**)

ФИГ. 1 (продолжение)

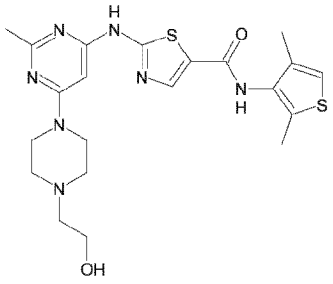
D



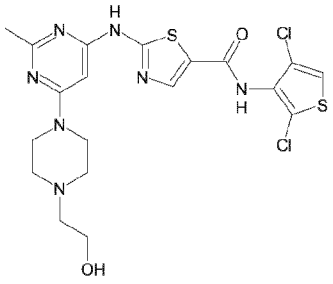
(D1)



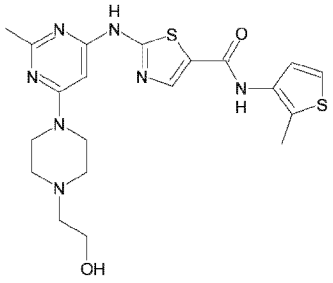
(D6)



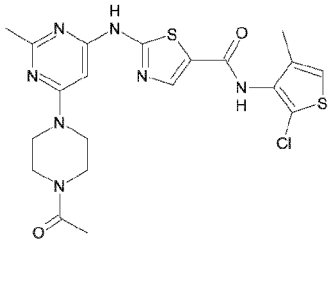
(D2)



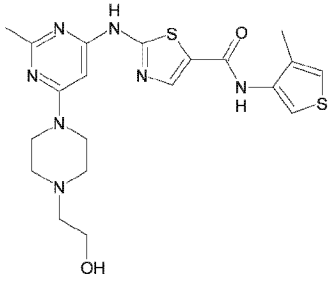
(D7)



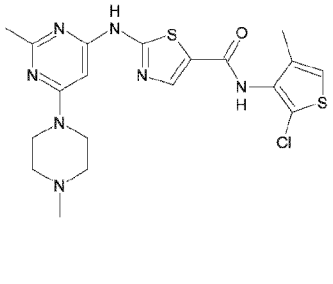
(D3)



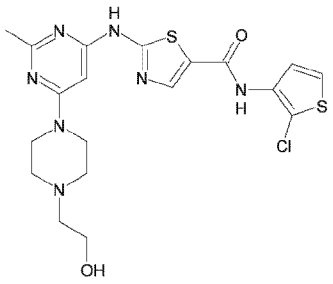
(D8)



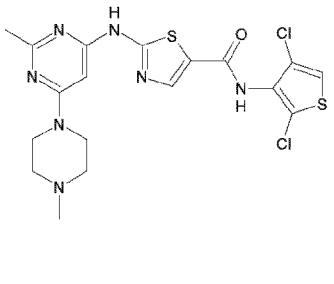
(D4)



(D9)



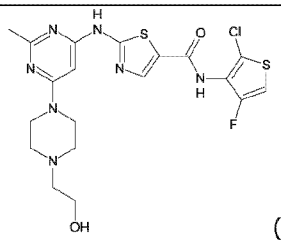
(D5)



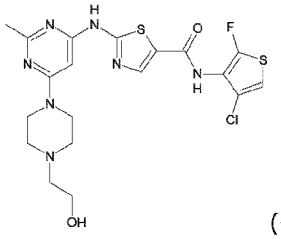
(D10)

ФИГ. 1 (продолжение)

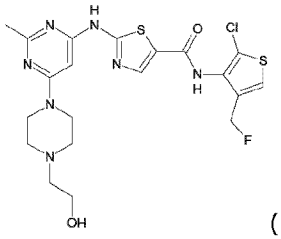
E



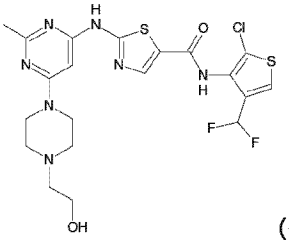
(**E1**)



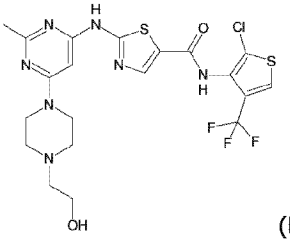
(**E2**)



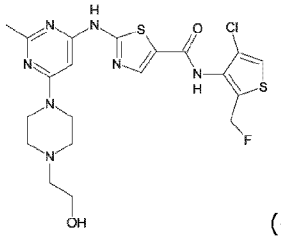
(**E3**)



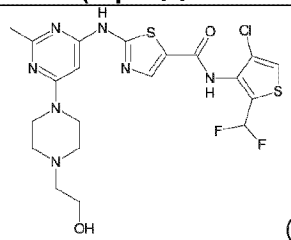
(**E4**)



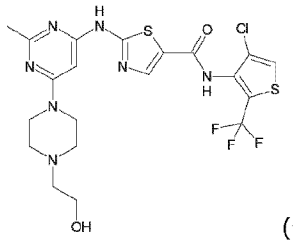
(**E5**)



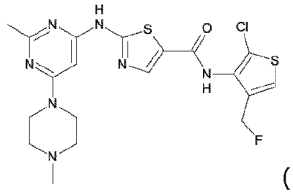
(**E6**)



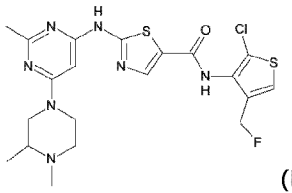
(**E7**)



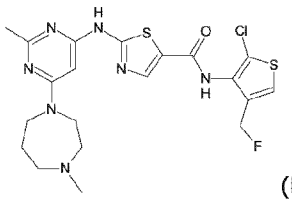
(**E8**)



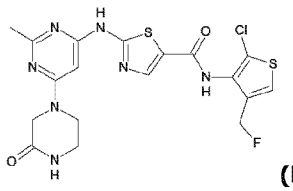
(**E9**)



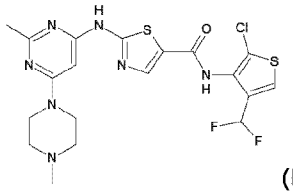
(**E10**)



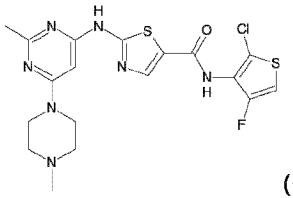
(**E11**)



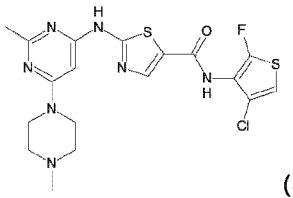
(**E12**)



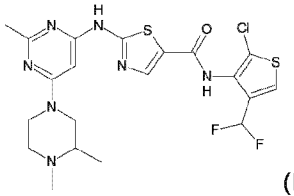
(**E13**)



(**E14**)

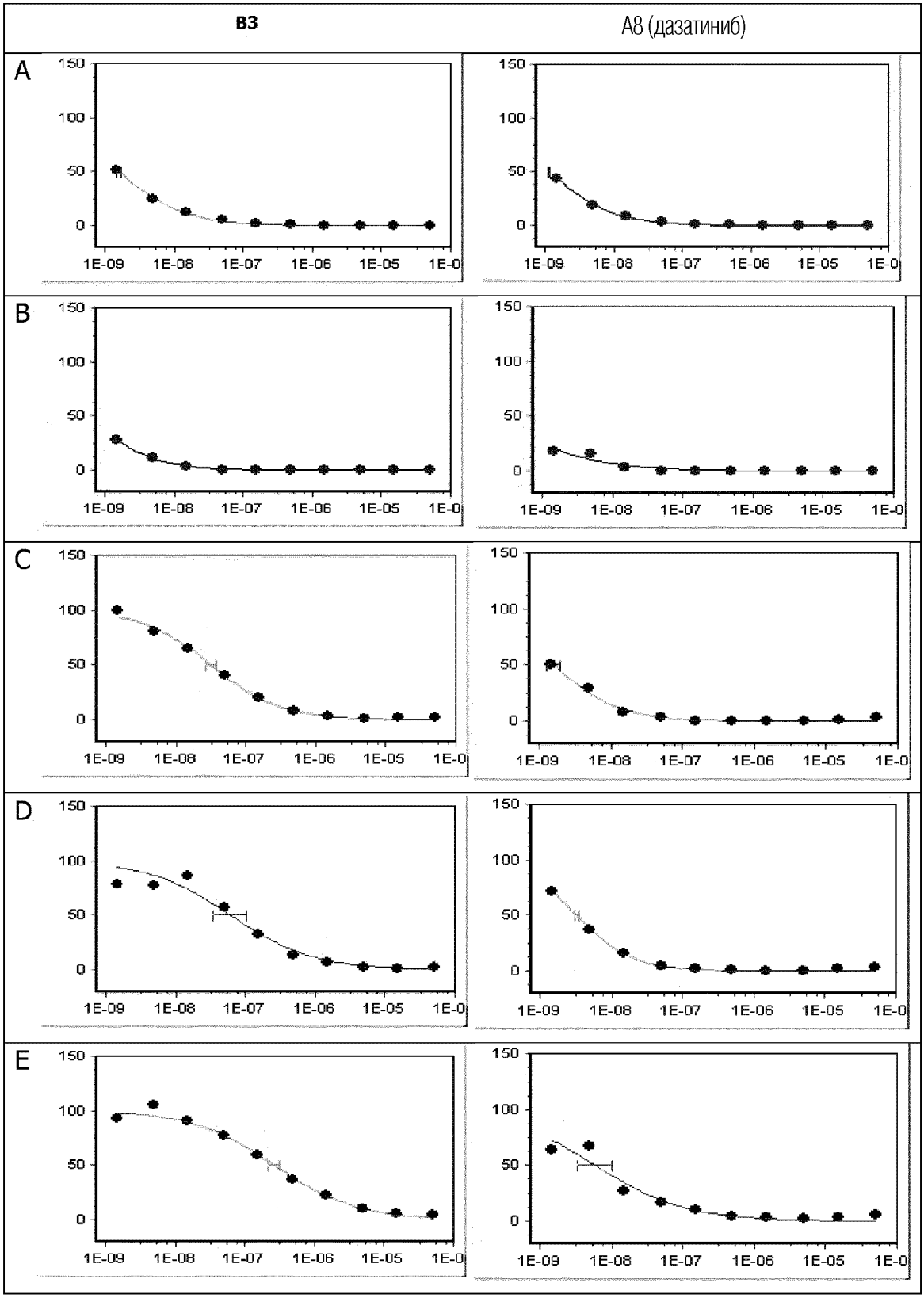


(**E15**)

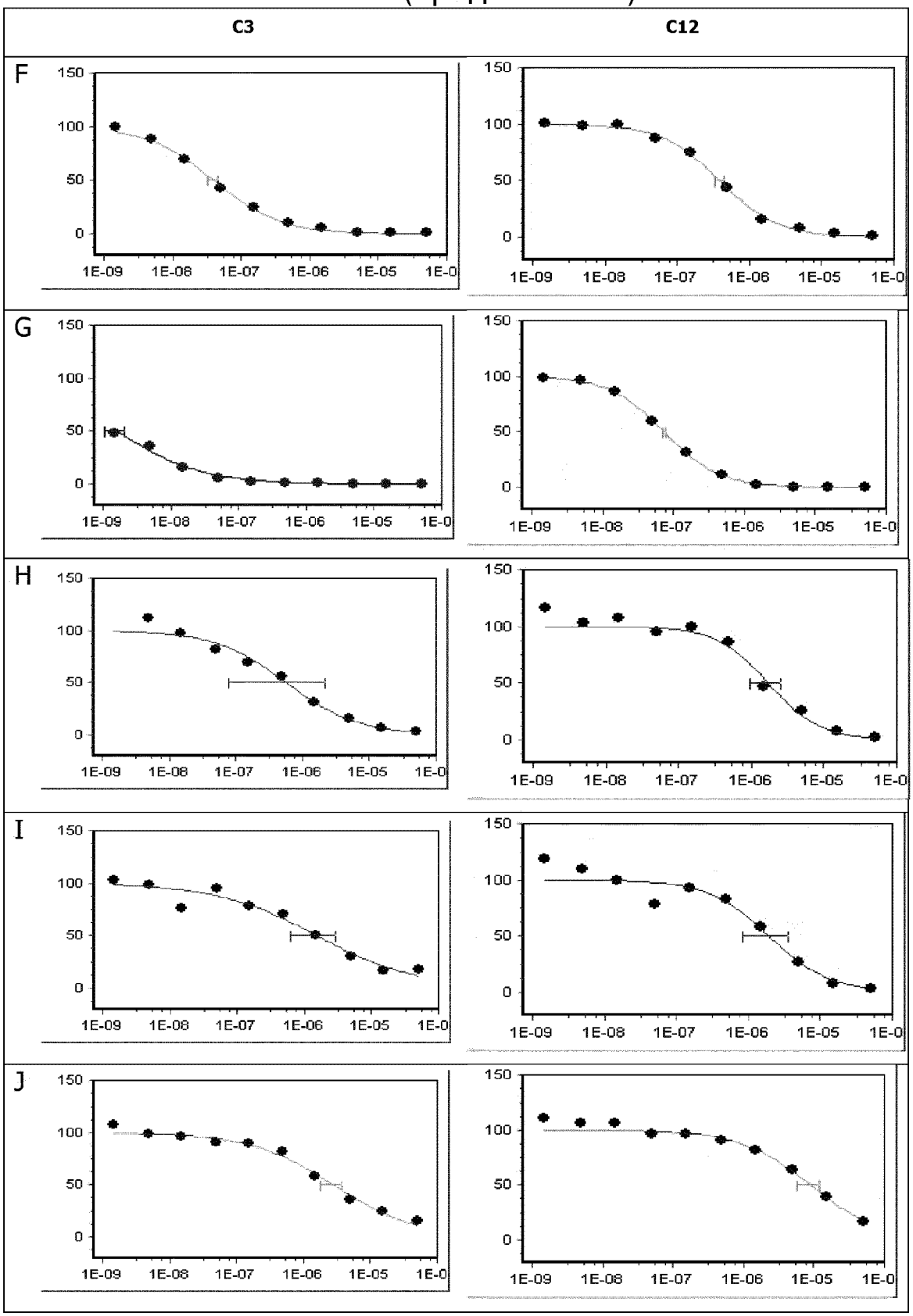


(**E16**)

ФИГ. 2


B3
A8 (дазатиниб)
A
B
C
D
E
150
100
50
0
1E-09
1E-08
1E-07
1E-06
1E-05
1E-0

ФИГ. 2 (продолжение)



ФИГ. 3

Наименование киназы	Семейство киназ	B3 (1мкМ)	A8 (1мкМ)	C7 (1мкМ)
ABL1	TK	****	****	****
ABL2	TK	****	****	****
ACK1	TK	****	****	****
ACV-R1	TKL	***	****	****
ACV-R1B	TKL	***	****	****
ACV-R2A	TKL	***	****	****
ACV-R2B	TKL	**	****	****
ACV-RL1	TKL	***	****	****
AKT1 aa106-480	AGC	*	*	*
AKT2 aa107-481	AGC	*	*	*
AKT3 aa106-479	AGC	*	*	*
ALK (GST-HIS-метка)	TK	*	*	*
AMPK-альфа1 aa1-550	CAMK	*	*	*
ARK5	CAMK	*	*	*
ASK1	STE	*	*	*
Aurora-A	ДРУГИЕ	*	**	***
Aurora-B	ДРУГИЕ	*	*	***
Aurora-C	ДРУГИЕ	*	*	*
AXL	TK	**	*	*
BLK	TK	****	****	****
BMPR1A	TKL	*	***	***
BMX	TK	****	****	****
B-RAF	TKL	***	****	****
BRK	TK	****	****	****
BRSK1	CAMK	*	*	*
BRSK2	CAMK	*	*	*
BTK	TK	****	****	****
BUB1B	ДРУГИЕ	*	*	*
CAMK1D	CAMK	*	*	*
CAMK2A	CAMK	*	*	*
CAMK2B	CAMK	*	*	*
CAMK2D	CAMK	*	*	*
CAMK2G	CAMK	*	*	*
CAMK4	CAMK	*	*	*
CAMKK1	ДРУГИЕ	*	*	*
CAMKK2	ДРУГИЕ	*	*	*
CDC42BPA	AGC	*	*	**
CDC42BPB	AGC	*	*	*
CDC7/DBF4	ДРУГИЕ	*	*	*
CDK1/CycA2	CMGC	*	*	*
CDK1/CycB1	CMGC	*	*	*
CDK1/CycE1	CMGC	*	*	*

ФИГ. 3 (продолжение)

Наименование киназы	Семейство киназ	B3 (1мкМ)	A8 (1мкМ)	C7 (1мкМ)
CDK16/CycY	CMGC	*	*	*
CDK19/CycC	CMGC	*	*	*
CDK2/CycA2	CMGC	*	*	*
CDK2/CycE1	CMGC	*	*	*
CDK3/CycC	CMGC	*	*	*
CDK3/CycE1	CMGC	*	*	*
CDK4/CycD1	CMGC	*	*	*
CDK4/CycD3	CMGC	*	*	*
CDK5/p25NCK	CMGC	*	*	*
CDK5/p35NCK	CMGC	*	*	*
CDK6/CycD1	CMGC	*	*	*
CDK6/CycD3	CMGC	*	*	*
CDK7/CycH/MAT1	CMGC	*	*	*
CDK8/CycC	CMGC	*	*	*
CDK9/CycK	CMGC	*	*	*
CDK9/CycT1	CMGC	*	*	*
CHK1	CAMK	*	*	*
CHK2	CAMK	*	*	*
CK1-альфа1	CK1	*	*	*
CK1-дельта	CK1	*	*	*
CK1-эпсилон	CK1	*	*	*
CK1-гамма1	CK1	*	*	*
CK1-гамма2	CK1	*	*	*
CK1-гамма3	CK1	*	*	*
CK2-альфа1	ДРУГИЕ	*	*	*
CK2-альфа2	ДРУГИЕ	*	*	*
CLK1	CMGC	*	*	*
CLK2	CMGC	*	*	*
CLK3	CMGC	*	*	*
CLK4	CMGC	*	*	*
COT	STE	*	*	*
CSF1R	TK	****	****	****
CSK	TK	****	****	****
DAPK1	CAMK	*	*	*
DAPK2	CAMK	*	*	*
DAPK3	CAMK	*	*	*
DCAMKL2	CAMK	*	*	*
DDR2	TK	****	****	****
DMPK	AGC	*	*	**
DNA-PK	АТИПИЧНЫЕ	*	*	*
DYRK1A	CMGC	*	*	*
DYRK1B	CMGC	*	*	*

ФИГ. 3 (продолжение)

Наименование киназы	Семейство киназ	B3 (1мкМ)	A8 (1мкМ)	C7 (1мкМ)
DYRK2	CMGC	*	*	*
DYRK3	CMGC	*	*	*
DYRK4	CMGC	*	*	*
EEF2K	АТИПИЧНЫЕ	*	*	*
EGF-R	TK	***	****	****
EIF2AK2	ДРУГИЕ	*	*	*
EIF2AK3	ДРУГИЕ	*	*	*
EPHA1	TK	****	****	****
EPHA2	TK	****	****	****
EPHA3	TK	****	****	****
EPHA4	TK	****	****	****
EPHA5	TK	****	****	****
EPHA6	TK	*	***	***
EPHA7	TK	*	*	*
EPHA8	TK	****	****	****
EPHB1	TK	****	****	****
EPHB2	TK	****	****	****
EPHB3	TK	****	****	****
EPHB4	TK	****	****	****
ERBB2	TK	*	***	***
ERBB4	TK	****	****	****
ERK1	CMGC	*	*	*
ERK2	CMGC	*	*	*
ERK5	CMGC	*	*	*
ERK7	CMGC	*	*	*
FAK aa2-1052	TK	*	*	*
FER	TK	*	*	*
FES	TK	*	*	*
FGF-R1	TK	*	**	**
FGF-R2	TK	**	***	****
FGF-R3	TK	*	*	**
FGF-R4	TK	*	*	*
FGR	TK	****	****	****
FLT3	TK	***	*	**
FRK	TK	****	****	****
FYN	TK	****	****	****
GRK2	AGC	*	*	*
GRK3	AGC	*	*	*
GRK4	AGC	*	*	*
GRK5	AGC	*	*	*
GRK6	AGC	*	*	*
GRK7	AGC	*	*	*

ФИГ. 3 (продолжение)

Наименование киназы	Семейство киназ	B3 (1мкМ)	A8 (1мкМ)	C7 (1мкМ)
GSG2	OTHER	*	*	*
GSK3-альфа	CMGC	*	*	*
GSK3-бета	CMGC	*	*	*
HCK	TK	****	****	****
HIPK1	CMGC	*	*	*
HIPK2	CMGC	*	*	*
HIPK3	CMGC	*	*	*
HIPK4	CMGC	*	*	*
HRI	ДРУГИЕ	*	*	*
IGF1-R	TK	*	*	*
IKK-альфа	ДРУГИЕ	*	*	*
IKK-бета	ДРУГИЕ	*	*	*
IKK-эпсилон	ДРУГИЕ	*	*	**
INS-R	TK	*	*	*
INSR-R	TK	*	*	*
IRAK1	TKL	*	*	*
IRAK4 (не меченая)	TKL	*	*	**
ITK	TK	*	*	*
JAK1 aa583-1154 wt	TK	*	***	***
JAK2	TK	**	**	**
JAK3	TK	*	*	**
JNK1	CMGC	*	*	*
JNK2	CMGC	*	*	*
JNK3	CMGC	*	*	*
KIT	TK	****	****	****
LCK	TK	****	****	****
LIMK1	TKL	*	*	*
LIMK2	TKL	*	*	*
LRRK2	TKL	*	*	**
LTK	TK	*	*	*
LYN	TK	****	****	****
MAP3K1	STE	*	*	*
MAP3K10	STE	*	**	***
MAP3K11	STE	**	***	****
MAP3K7/MAP3K7IP1	STE	*	*	*
MAP3K9	STE	*	**	***
MAP4K2	STE	*	*	*
MAP4K4	STE	*	*	*
MAP4K5	STE	***	****	****
MAPKAPK2	CAMK	*	*	*
MAPKAPK3	CAMK	*	*	*
MAPKAPK5	CAMK	*	*	*

ФИГ. 3 (продолжение)

Наименование киназы	Семейство киназ	B3 (1мкМ)	A8 (1мкМ)	C7 (1мкМ)
MARK1	CAMK	*	*	*
MARK2	CAMK	*	*	*
MARK3	CAMK	*	*	*
MARK4	CAMK	*	*	*
MATK	TK	*	*	*
MEK1	STE	*	*	*
MEK2	STE	*	*	*
MEK5	STE	*	*	*
MEKK2	STE	*	**	***
MEKK3	STE	*	**	***
MELK	CAMK	*	*	*
MERTK	TK	*	*	*
MET	TK	*	*	*
MINK1	STE	*	**	**
MKK4	STE	*	*	*
MKK6 S207D/T211D##	STE	*	*	*
MKK7	STE	*	*	*
MKNK1	CAMK	**	*	*
MKNK2	CAMK	*	*	*
MLK4	TKL	*	*	*
MST1	STE	*	*	*
MST2	STE	*	*	*
MST3	STE	*	*	*
MST4	STE	*	*	***
mTOR	АТИПИЧНЫЕ	*	*	*
MUSK	TK	*	*	*
MYLK	CAMK	*	*	*
MYLK2	CAMK	*	*	**
MYLK3	CAMK	*	*	*
NEK1	ДРУГИЕ	*	*	*
NEK11	ДРУГИЕ	*	**	****
NEK2	ДРУГИЕ	*	*	*
NEK3	ДРУГИЕ	*	*	*
NEK4	ДРУГИЕ	*	*	*
NEK6	ДРУГИЕ	*	*	*
NEK7	ДРУГИЕ	*	*	*
NEK9	ДРУГИЕ	*	*	*
NIK	STE	*	*	*
NLK	CMGC	***	****	****
p38-альфа	CMGC	***	****	****
p38-бета	CMGC	**	****	****
p38-дельта	CMGC	*	*	*

ФИГ. 3 (продолжение)

Наименование киназы	Семейство киназ	B3 (1мкМ)	A8 (1мкМ)	C7 (1мкМ)
p38-гамма	CMGC	*	*	*
PAK1	STE	*	*	*
PAK2	STE	*	*	*
PAK3	STE	*	*	*
PAK4	STE	*	*	*
PAK6	STE	*	*	*
PAK7	STE	*	*	*
PASK	CAMK	*	*	*
PBK	ДРУГИЕ	*	*	*
PDGFR-альфа	TK	****	****	****
PDGFR-бета	TK	****	****	****
PDK1	AGC	*	*	*
PHKG1	CAMK	*	*	*
PHKG2	CAMK	*	*	*
PIM1	CAMK	*	*	*
PIM2	CAMK	*	*	*
PIM3	CAMK	*	*	*
PKA	AGC	*	**	*
PKC-альфа	AGC	*	*	*
PKC-бета1	AGC	*	*	*
PKC-бета2	AGC	*	*	*
PKC-дельта	AGC	*	*	*
PKC-эпсилон	AGC	*	*	*
PKC-эта	AGC	*	*	*
PKC-гамма	AGC	*	*	*
PKC-йота	AGC	*	*	*
PKC-мю	AGC	*	*	*
PKC-ню	AGC	*	*	*
PKC-тэта	AGC	*	*	**
PKC-дзета	AGC	*	*	*
PKMYT1	ДРУГИЕ	*	*	*
PLK1	ДРУГИЕ	*	*	*
PLK3	ДРУГИЕ	*	*	*
PRK1	AGC	*	*	*
PRK2	AGC	*	*	*
PRKD2	CAMK	*	*	*
PRKG1	AGC	*	*	*
PRKG2	AGC	*	*	*
PRKX	AGC	*	*	**
PYK2	TK	*	*	*
RAF1 Y340D/Y341D (не меченая)##	TKL	***	****	****
RET	TK	*	***	****

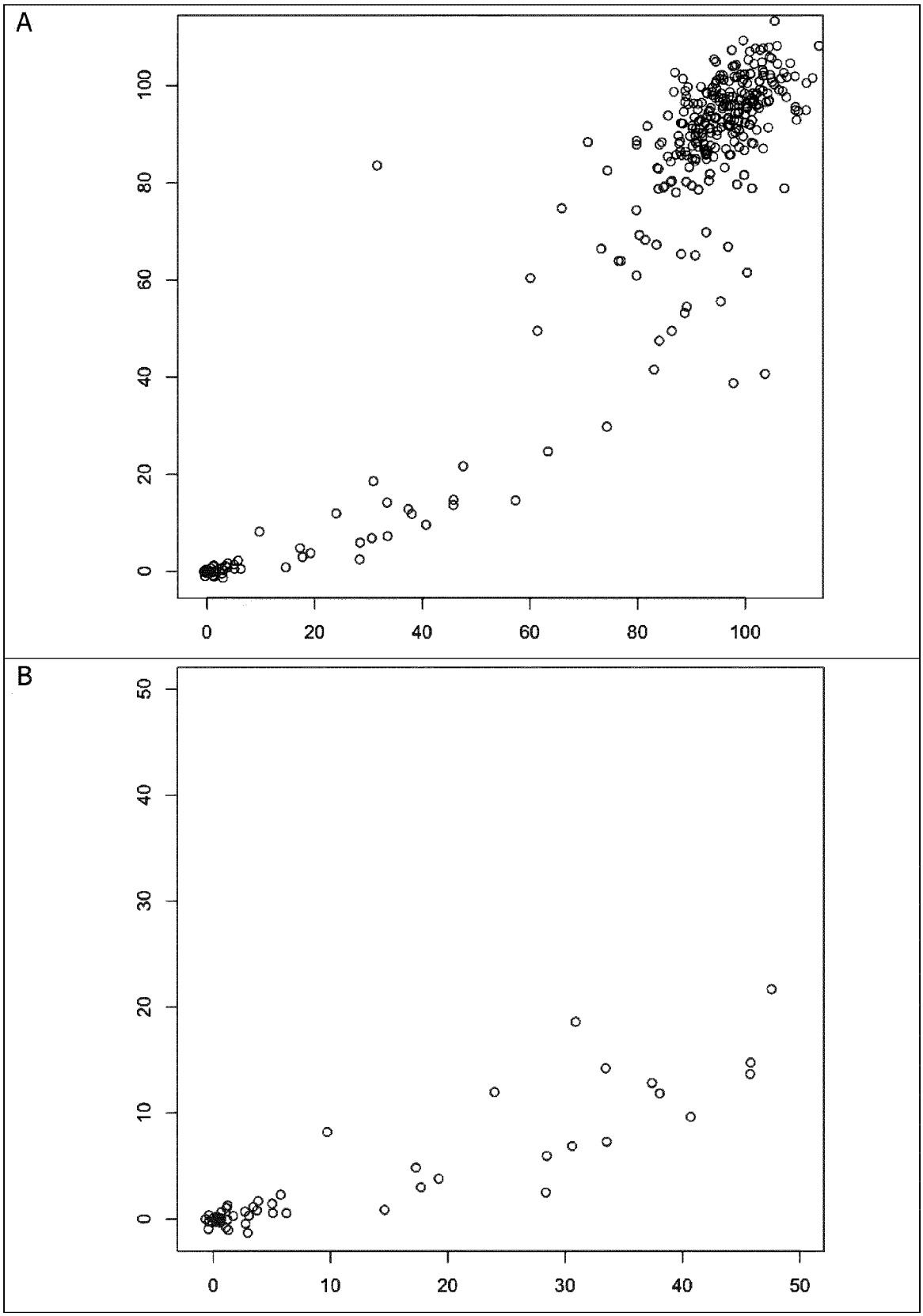
ФИГ. 3 (продолжение)

Наименование киназы	Семейство киназ	B3 (1мкМ)	A8 (1мкМ)	C7 (1мкМ)
RIPK2	TKL	****	****	****
RIPK5	TKL	*	*	*
ROCK1	AGC	*	*	*
ROCK2	AGC	*	*	*
RON	TK	*	*	*
ROS	TK	*	*	*
RPS6KA1	AGC	*	*	*
RPS6KA2	AGC	*	*	**
RPS6KA3	AGC	*	*	*
RPS6KA4	AGC	*	*	*
RPS6KA5	AGC	*	*	*
RPS6KA6	AGC	*	*	***
S6K	AGC	*	*	*
S6K-бета	AGC	*	*	*
SAK	ДРУГИЕ	*	*	*
SGK1	AGC	*	*	*
SGK2	AGC	*	*	*
SGK3	AGC	*	*	*
SIK1	CAMK	****	****	****
SIK2	CAMK	****	****	****
SIK3	CAMK	****	****	****
SLK	STE	*	**	**
SNARK	CAMK	*	*	*
SNK	ДРУГИЕ	*	*	*
SRC (GST-HIS-метка)	TK	****	****	****
SRMS	TK	***	****	****
SRPK1	CMGC	*	*	*
SRPK2	CMGC	*	*	*
STK17A	CAMK	*	*	*
STK23	CAMK	*	*	*
STK25	STE	*	*	**
STK33	CAMK	*	*	*
STK39	STE	*	*	*
SYK aa1-635	TK	*	**	**
TAOK2	STE	*	*	*
TAOK3	STE	*	*	*
TBK1	ДРУГИЕ	*	*	***
TEC	TK	****	****	****
TGFB-R1	TKL	***	****	****
TGFB-R2	TKL	*	**	***
TIE2	TK	*	*	**
TLK1	AGC	*	*	*

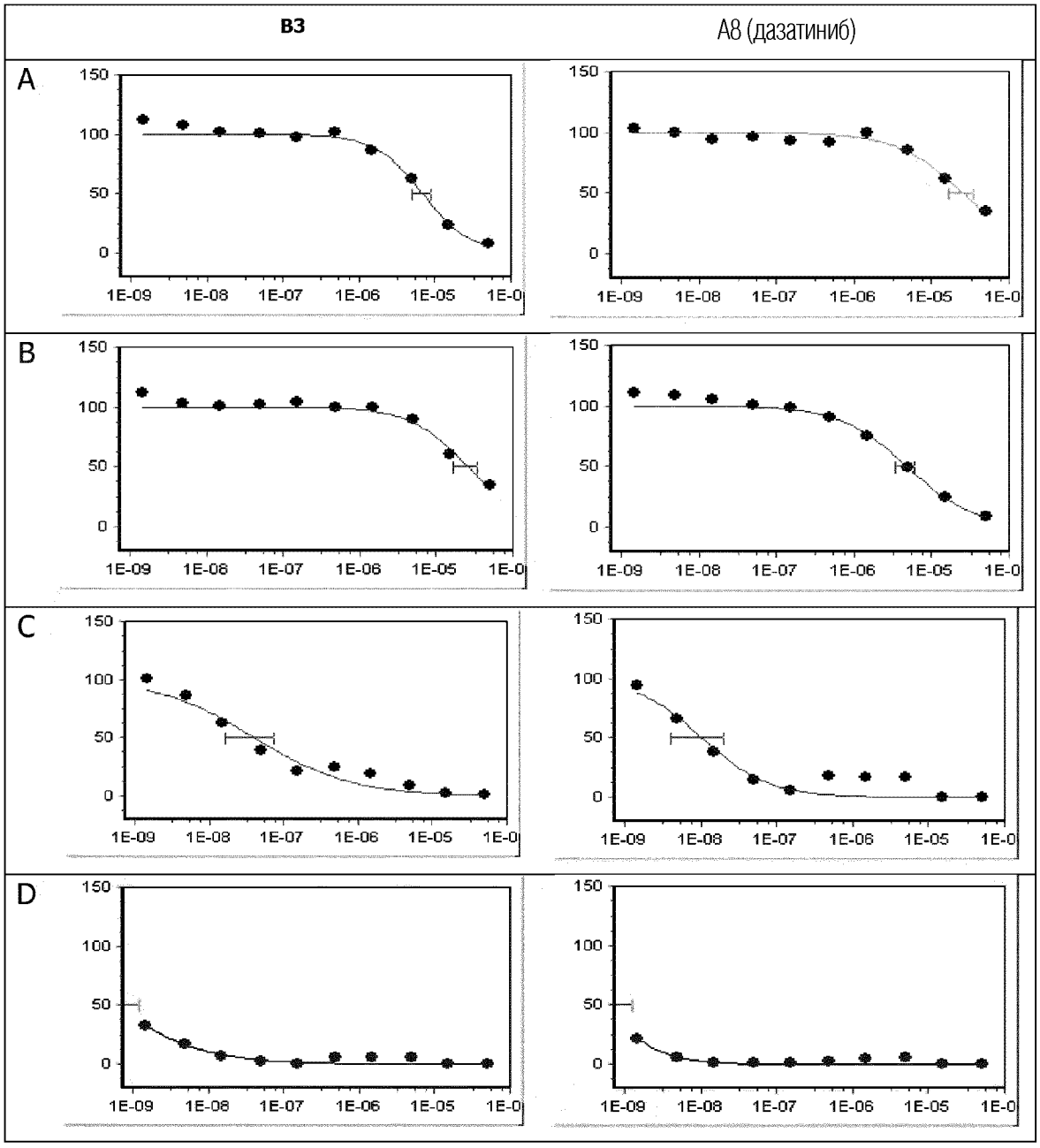
ФИГ. 3 (продолжение)

Наименование киназы	Семейство киназ	B3 (1мкМ)	A8 (1мкМ)	C7 (1мкМ)
TLK2	AGC	*	*	*
TNK1	TK	*	*	**
TRK-A	TK	**	**	***
TRK-B	TK	*	*	**
TRK-C	TK	**	**	***
TSF1	ДРУГИЕ	*	*	*
TSK2	CAMK	*	*	*
TSSK1	CAMK	*	*	*
TTBK1	CK1	*	*	*
TTBK2	CK1	*	*	*
TTK	ДРУГИЕ	*	*	*
TXK	TK	****	****	****
TYK2	TK	*	*	*
TYRO3	TK	*	*	*
VEGF-R1	TK	*	*	**
VEGF-R2	TK	*	**	**
VEGF-R3	TK	*	*	**
VRK1	CK1	*	*	*
VRK2	CK1	*	*	**
WEE1	ДРУГИЕ	*	**	***
WNK1	ДРУГИЕ	*	*	*
WNK2	ДРУГИЕ	*	**	***
WNK3	ДРУГИЕ	*	*	**
YES	TK	****	****	****
ZAK	TKL	****	****	****
ZAP70	TK	*	*	*
Оценка селективности	<50% остаточная активность	0.163	0.188	0.234

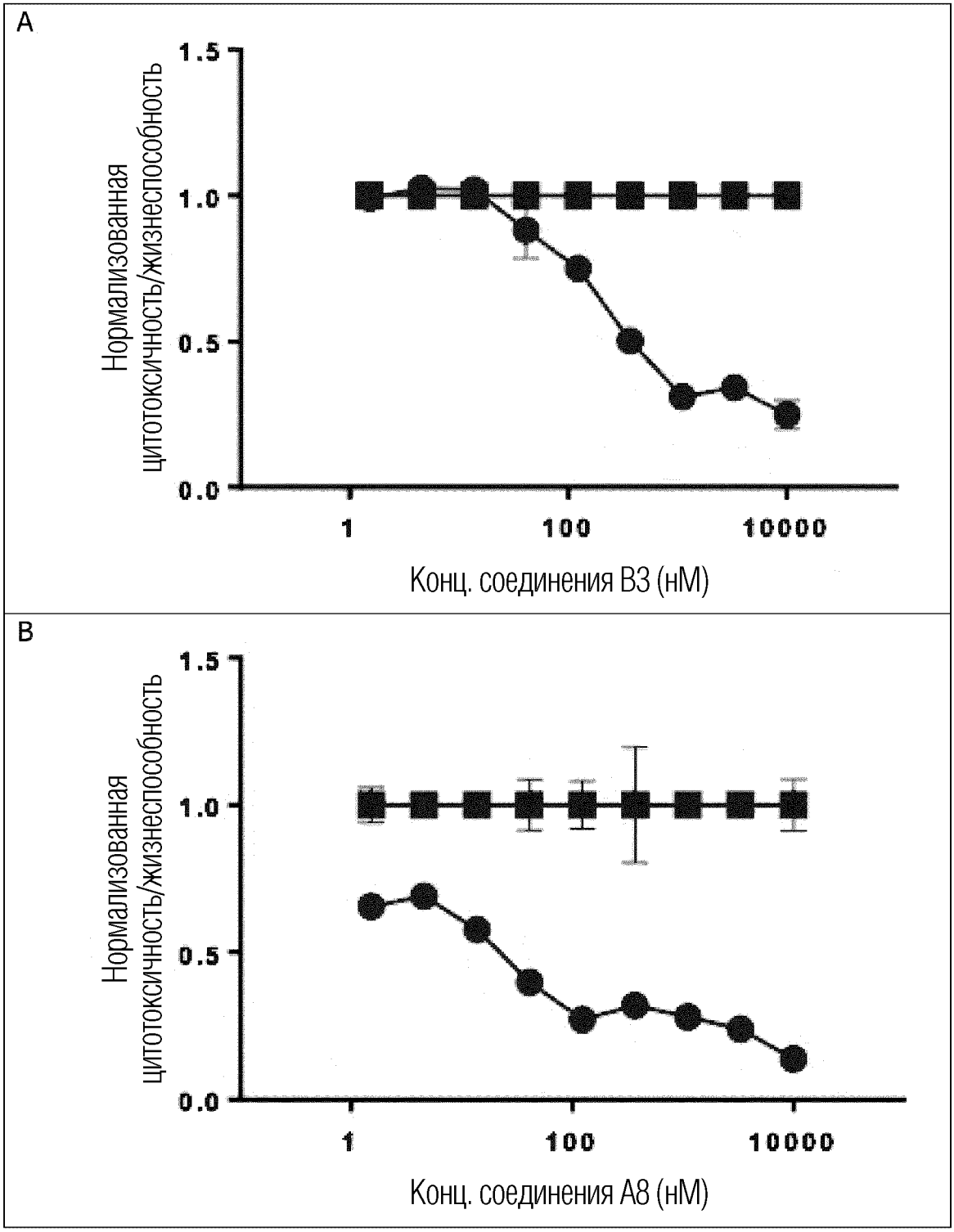
ФИГ. 4



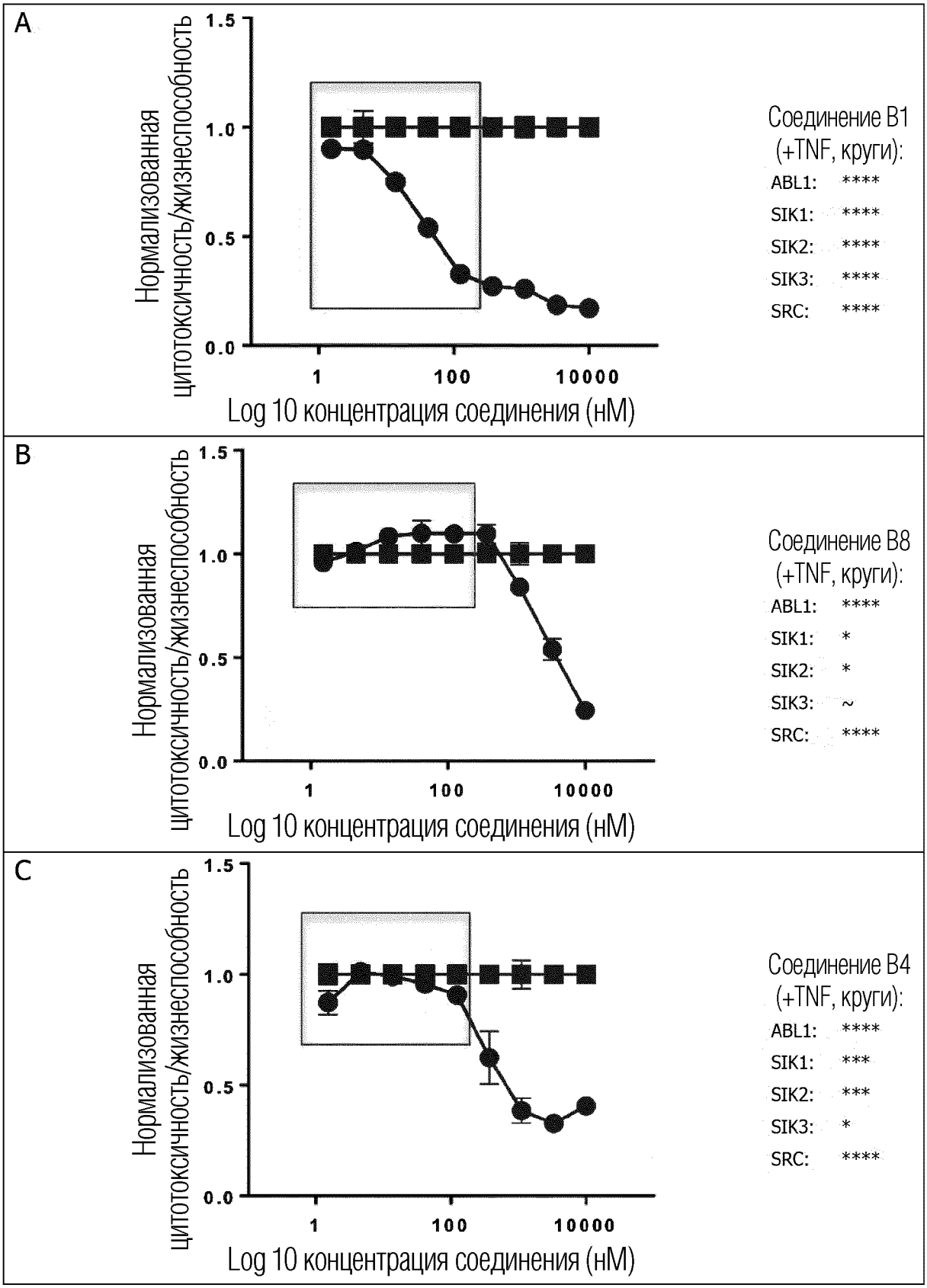
ФИГ. 5



ФИГ. 6

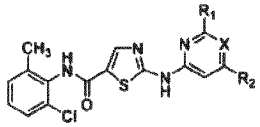

A
Нормализованная цитотоксичность/жизнеспособность
1.5
1.0
0.5
0.0
1
100
10000
Конц. соединения B3 (нМ)
B
Нормализованная цитотоксичность/жизнеспособность
1.5
1.0
0.5
0.0
1
100
10000
Конц. соединения A8 (нМ)

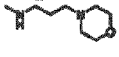
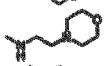
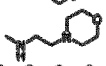
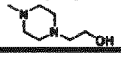
ФИГ. 7


A
Нормализованная цитотоксичность/жизнеспособность
1.5
1.0
0.5
0.0
1
100
10000
Log 10 концентрация соединения (нМ)
Соединение B1 (+TNF, круги):
ABL1: ****
SIK1: ****
SIK2: ****
SIK3: ****
SRC: ****
B
Нормализованная цитотоксичность/жизнеспособность
1.5
1.0
0.5
0.0
1
100
10000
Log 10 концентрация соединения (нМ)
Соединение B8 (+TNF, круги):
ABL1: ****
SIK1: *
SIK2: *
SIK3: ~
SRC: ****
C
Нормализованная цитотоксичность/жизнеспособность
1.5
1.0
0.5
0.0
1
100
10000
Log 10 концентрация соединения (нМ)
Соединение B4 (+TNF, круги):
ABL1: ****
SIK1: ***
SIK2: ***
SIK3: *
SRC: ****

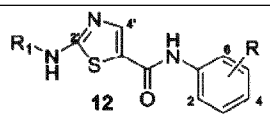
ФИГ. 8

A



соединение	X	R_1	R_2	IC_{50}, nM K562	PC3	MDA-MB-231	WiDr
1	N	CH_3	CH_3	1.6, 2.1	67		
2	CH		H	<3.0	2.8	<3.0	4.1
3	CH		H	<2.0	3.6 (2.1)	6.2	23
4	CH		H	<3.0	13 (8)	3.1, 5.4	7.9, 47
5	CH		H	<2.0	10	42, 34	32, 67
6	N	H		<3.0	24 (16)	45 (25)	270 (170)
7	N	H		<2.0	82	170	270
8	N	CH_3		<3.0	3.6 (2.3)	16	27
9	N	CH_3		<1.0	25	47	180
10	N	CH_3		<2.0	14	23, 28	92, 27
11	N	CH_3		<4.0	27 (25)	140	210 (120)
12	N	CH_3		<1.0	11 (8)	9.0 (5.1)	41
13	N	CH_3		<1.0	9.4 (5.6)	12 (10)	52 (38)

B



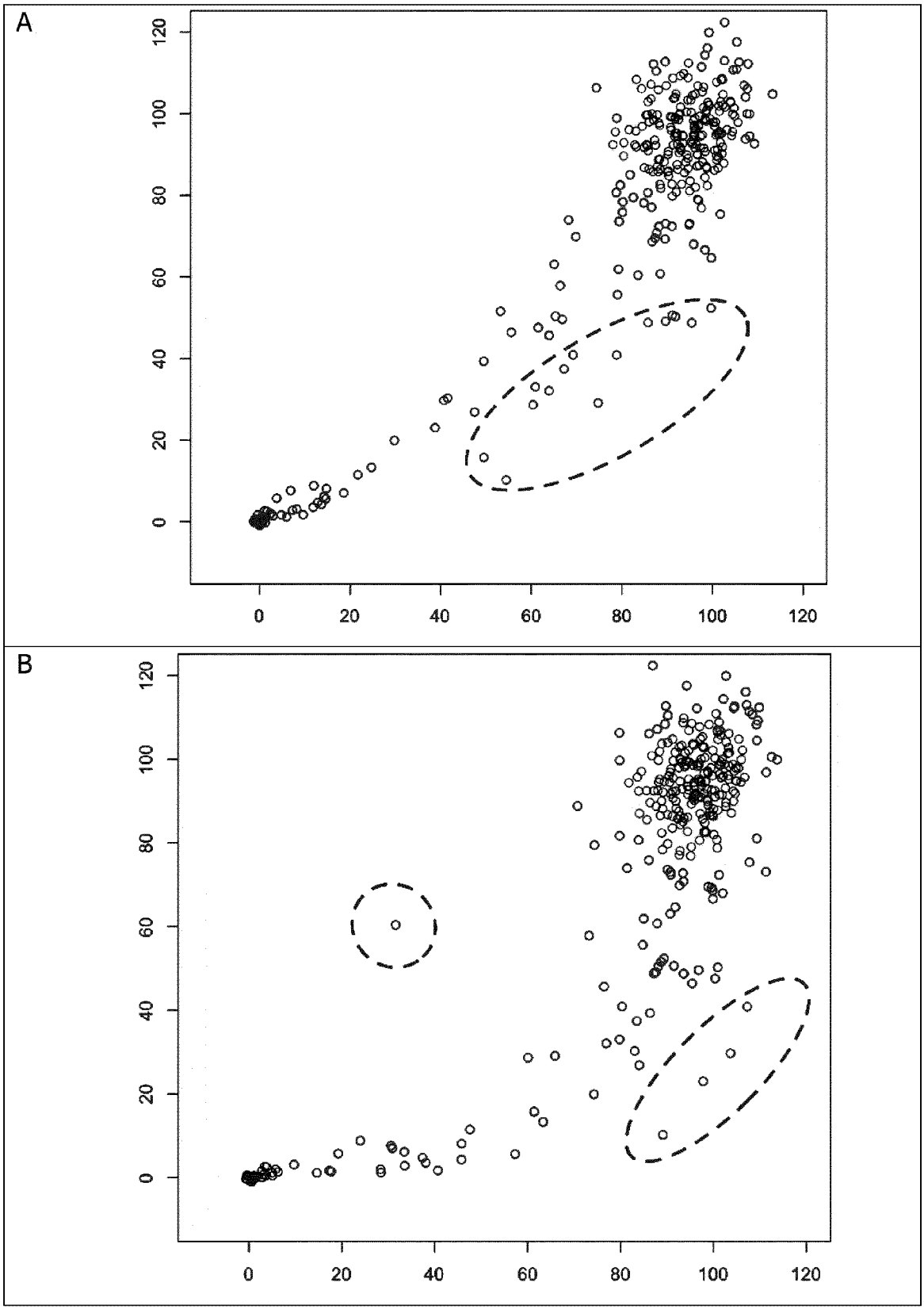
12

соединение	R	R_1	hLck IC_{50}[a] (нМ)	T-клетка IC_{50}[b] (нМ)
12a	2-Cl, 6-Me	2"-пиридил	1.2	140
12b	2-Cl, 6-Me	3"-пиридил	6.7	870
12c	2-Cl, 6-Me	4"-пиридил	9.4	270
12d	2,6-*di*-Me	2"-пиридил	1.2	180
12e	2,4,6-*tri*-Me	2"-пиридил	5	510
12f	2-Cl, 6-Me	3"-пиридазинил	4	350
12g	2,6-*di*-Me	3"-пиридазинил	0.3	350
12h	2-Cl, 6-Me	3",5"-*di*-Me-2"-пиразинил	6.3	570
12i	2,4,6-*tri*-Me	2"-пиразинил	4.9	500
12j	2-Cl, 6-Me	6"-Me-2"-пиридинил	0.6	110
12k	2-Cl, 6-Me	4"-Me-2"-пиридинил	0.5	80
12l	2-Cl, 6-Me	4",6"-di-Me-2"-пиридинил	4	140
12m	2-Cl, 6-Me	2",6"-di-Me-4"-пиримидинил	1	80
12n	2-Cl, 6-Me	4",6"-di-Me-2"-пиримидинил	50	
12o	2,4,6-*tri*-Me	2",6"-di-Me-4"-пиримидинил	3	140

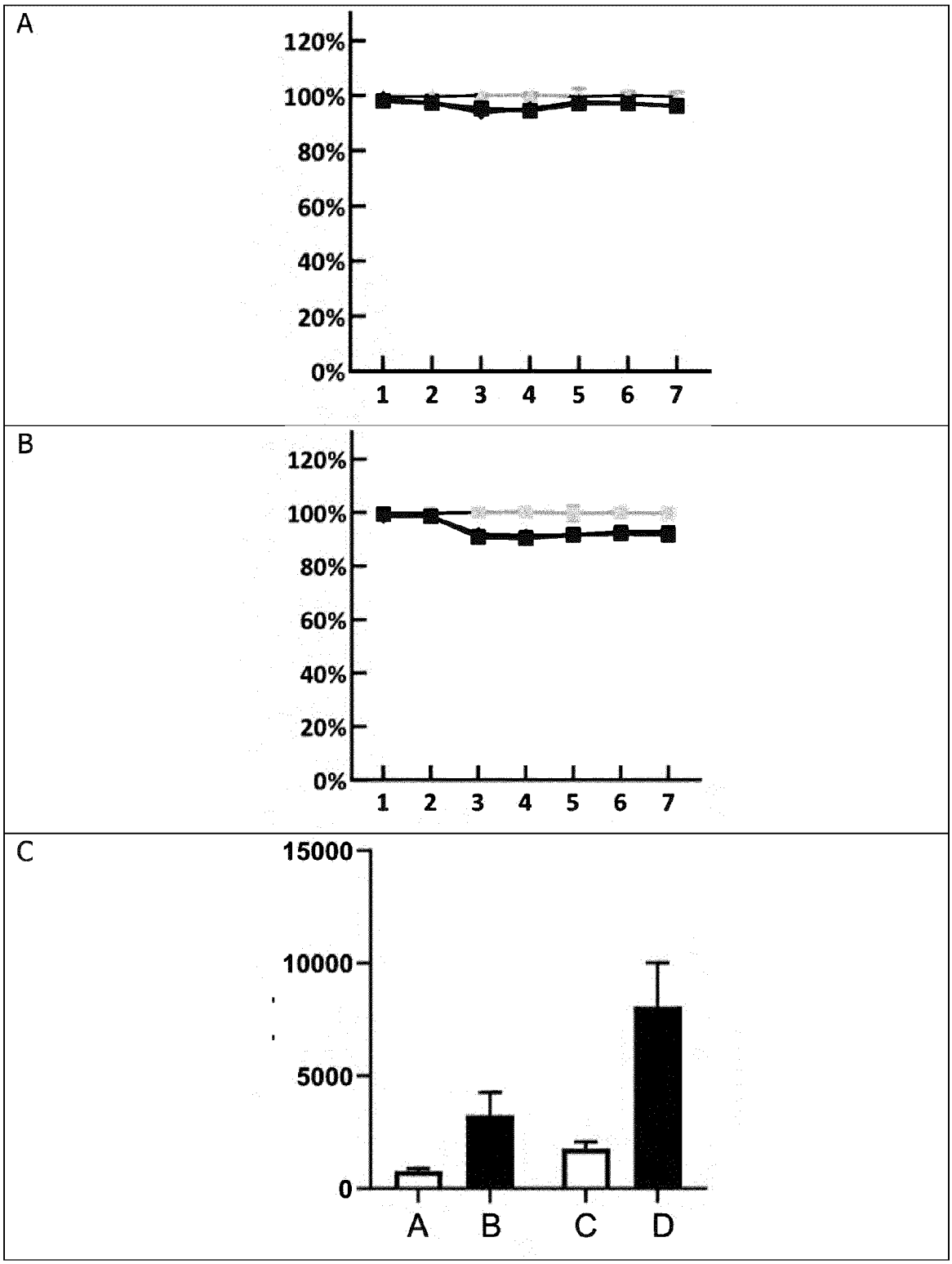
[a] n = 3, вариации индивидуальных значений, <20%

[b] n = 3, вариации индивидуальных значений, <30%

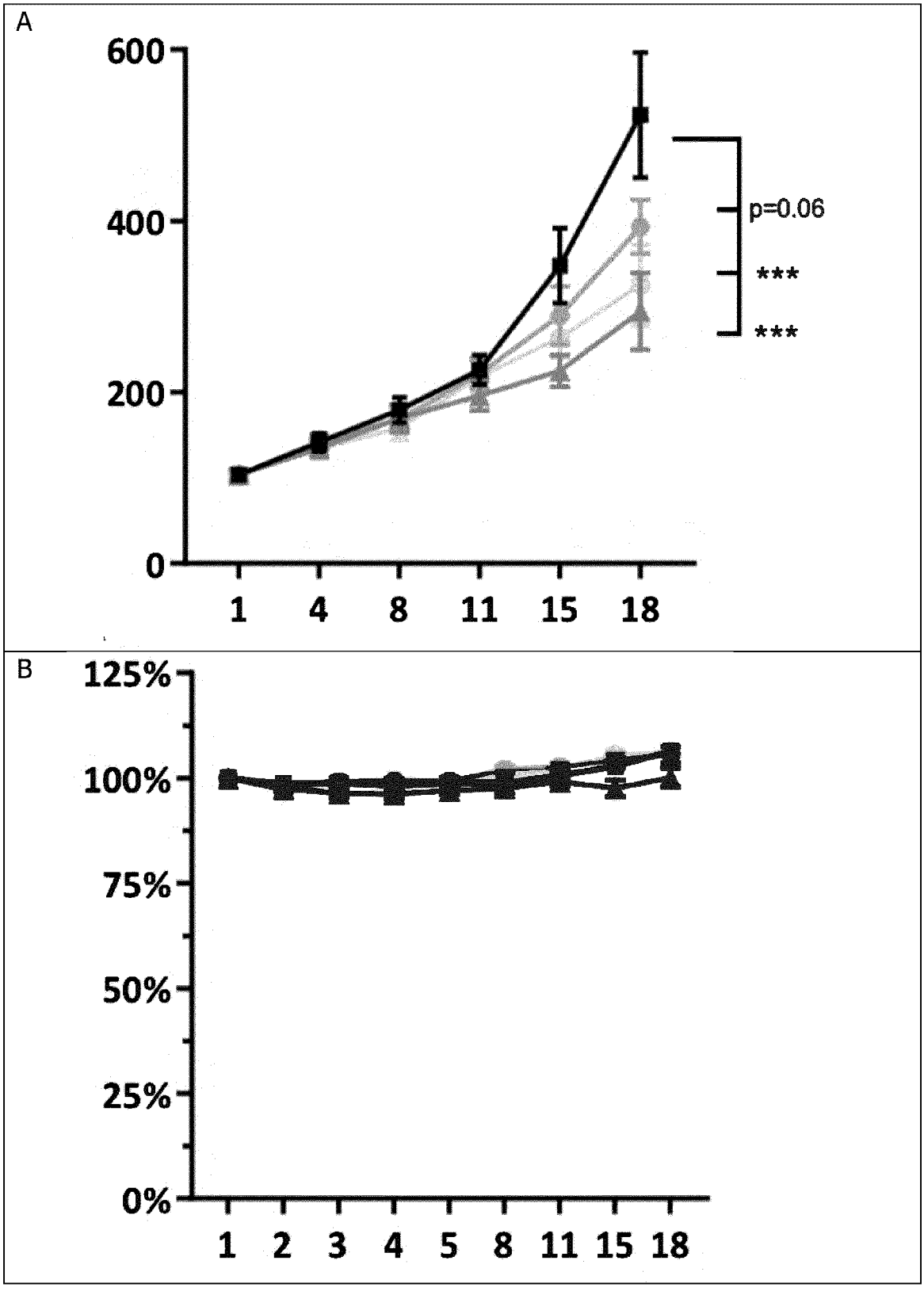
ФИГ. 9



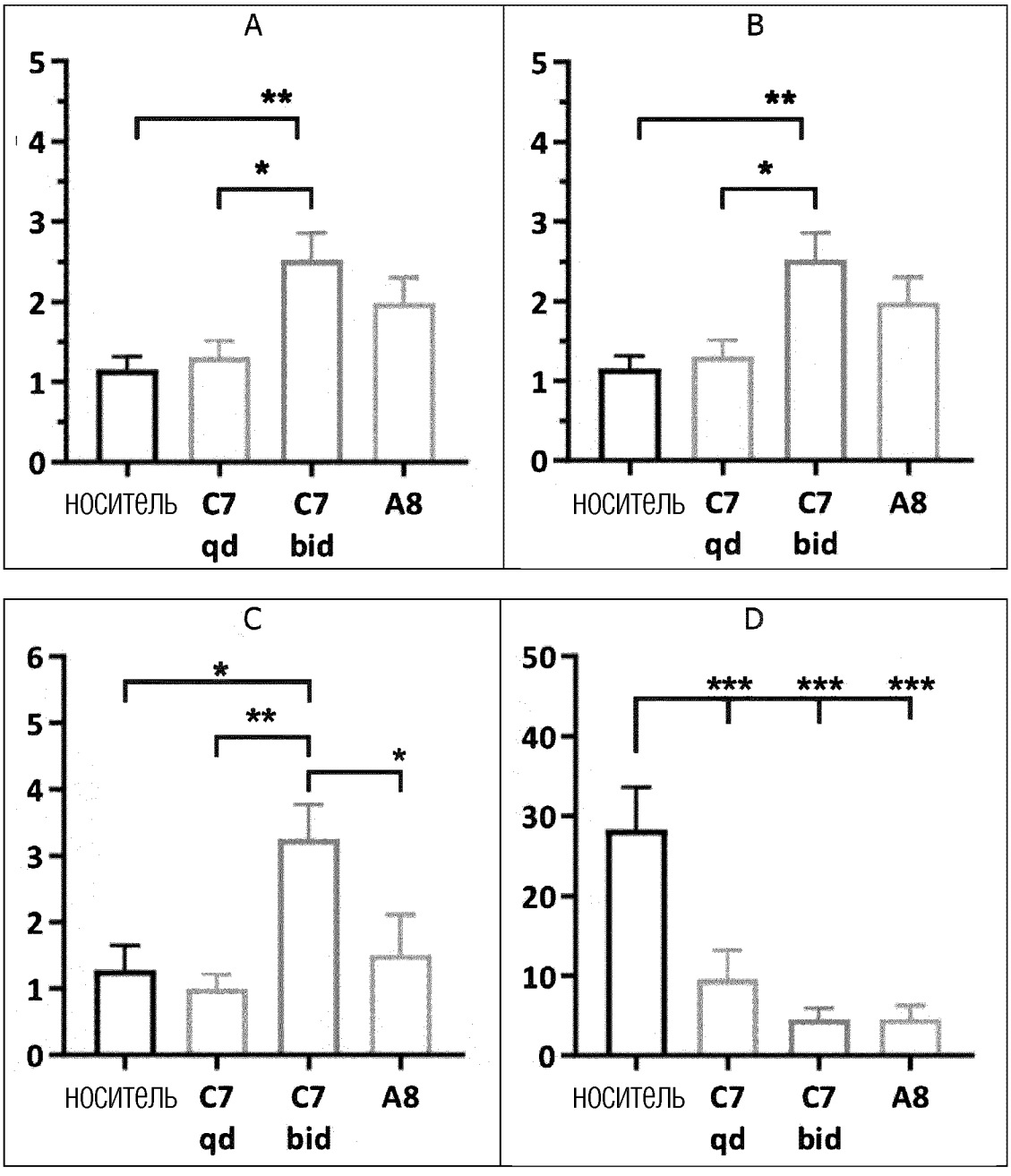
ФИГ. 10


A
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
1 2 3 4 5 6 7
B
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
1 2 3 4 5 6 7
C
15000
10000
5000
0
A B C D

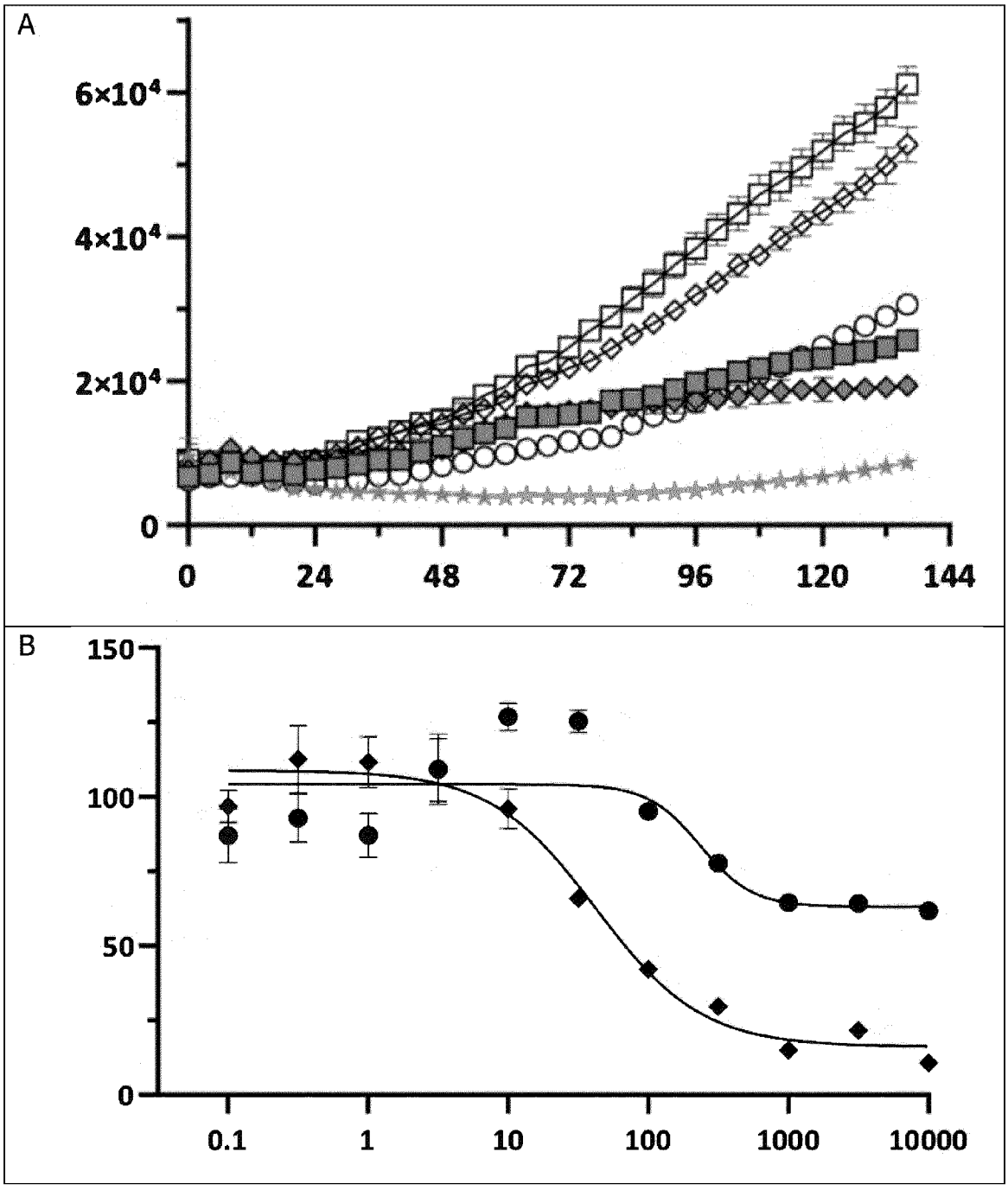
ФИГ. 11


A
600
400
200
0
1
4
8
11
15
18
p=0.06
***
***
B
125%
100%
75%
50%
25%
0%
1
2
3
4
5
8
11
15
18

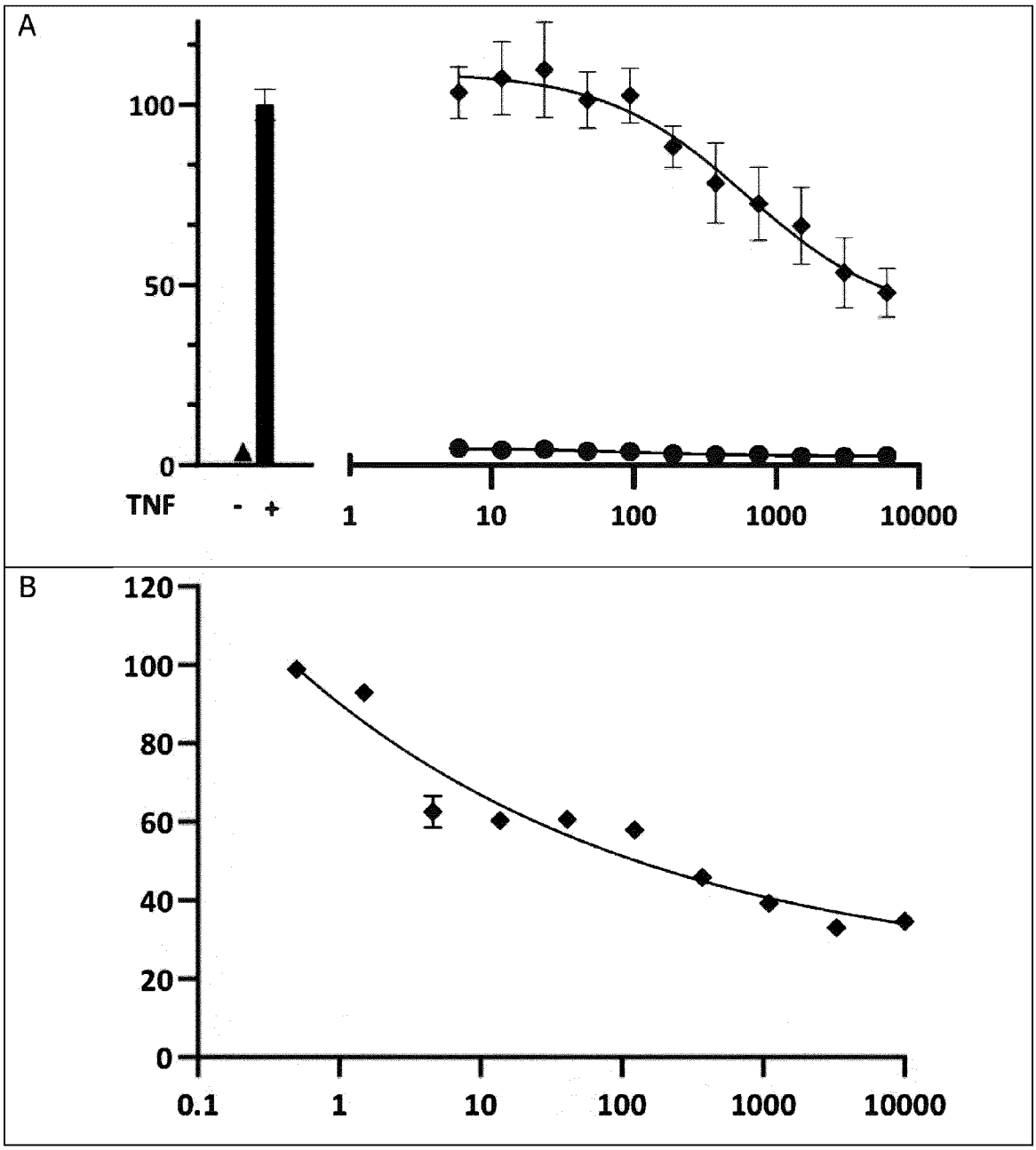
ФИГ. 12



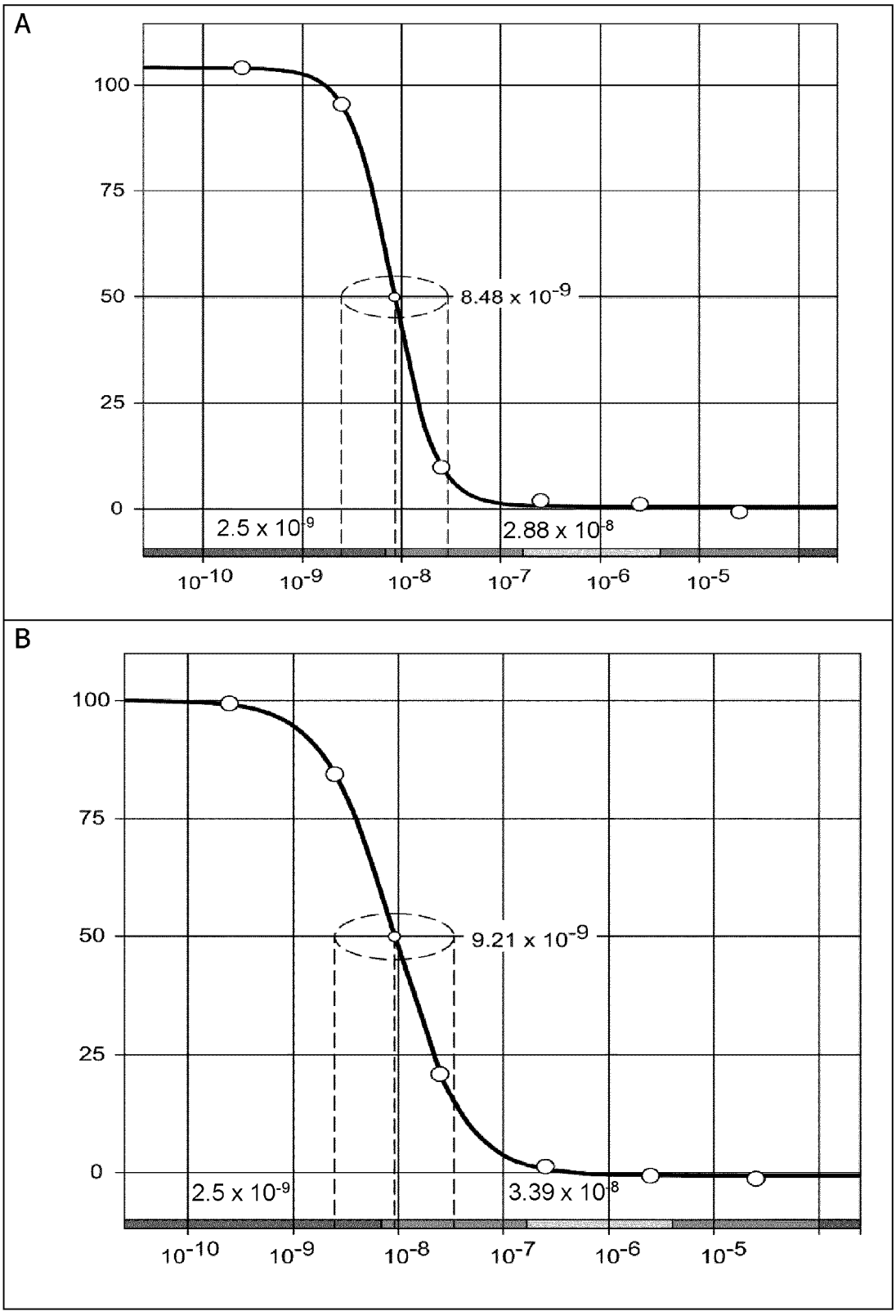
ФИГ. 13


A
6×10⁴
4×10⁴
2×10⁴
0
0
24
48
72
96
120
144
B
150
100
50
0
0.1
1
10
100
1000
10000

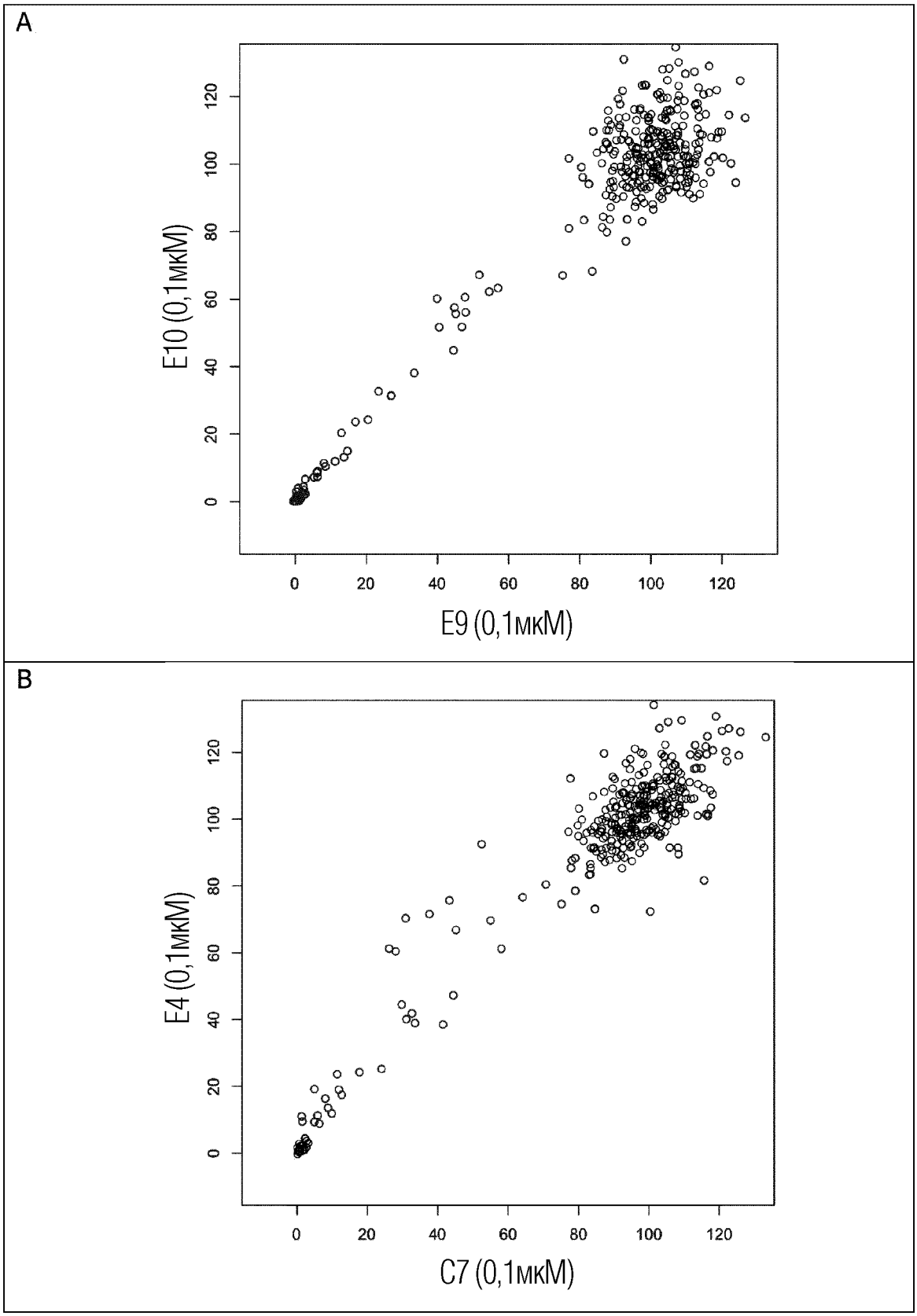
ФИГ. 14


A
100
50
0
TNF
-
+
1
10
100
1000
10000
B
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
1000
10000

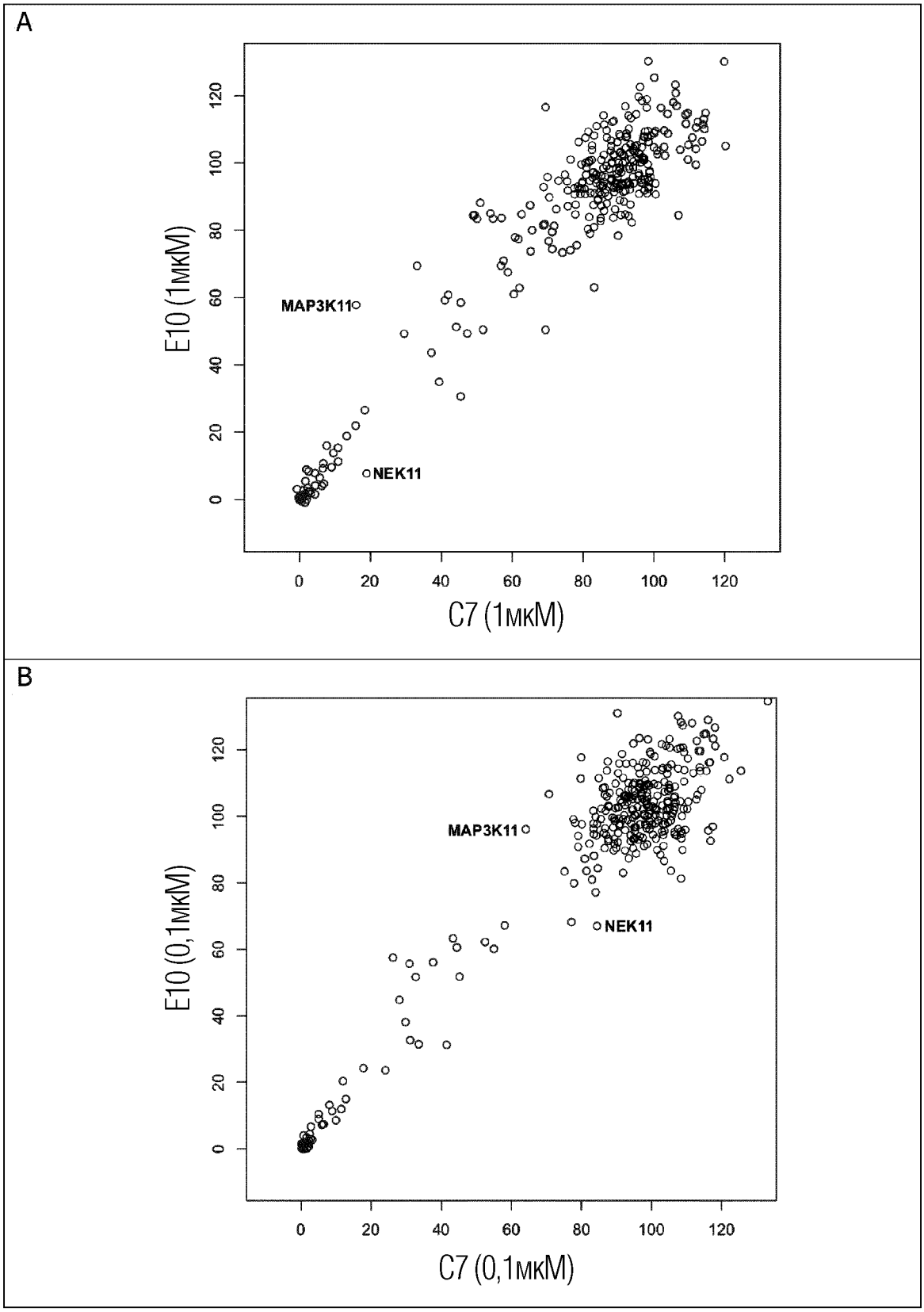
ФИГ. 15


A
100
75
50
25
0
8.48 x 10-9
2.5 x 10-9
2.88 x 10-8
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
B
100
75
50
25
0
9.21 x 10-9
2.5 x 10-9
3.39 x 10-8
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5

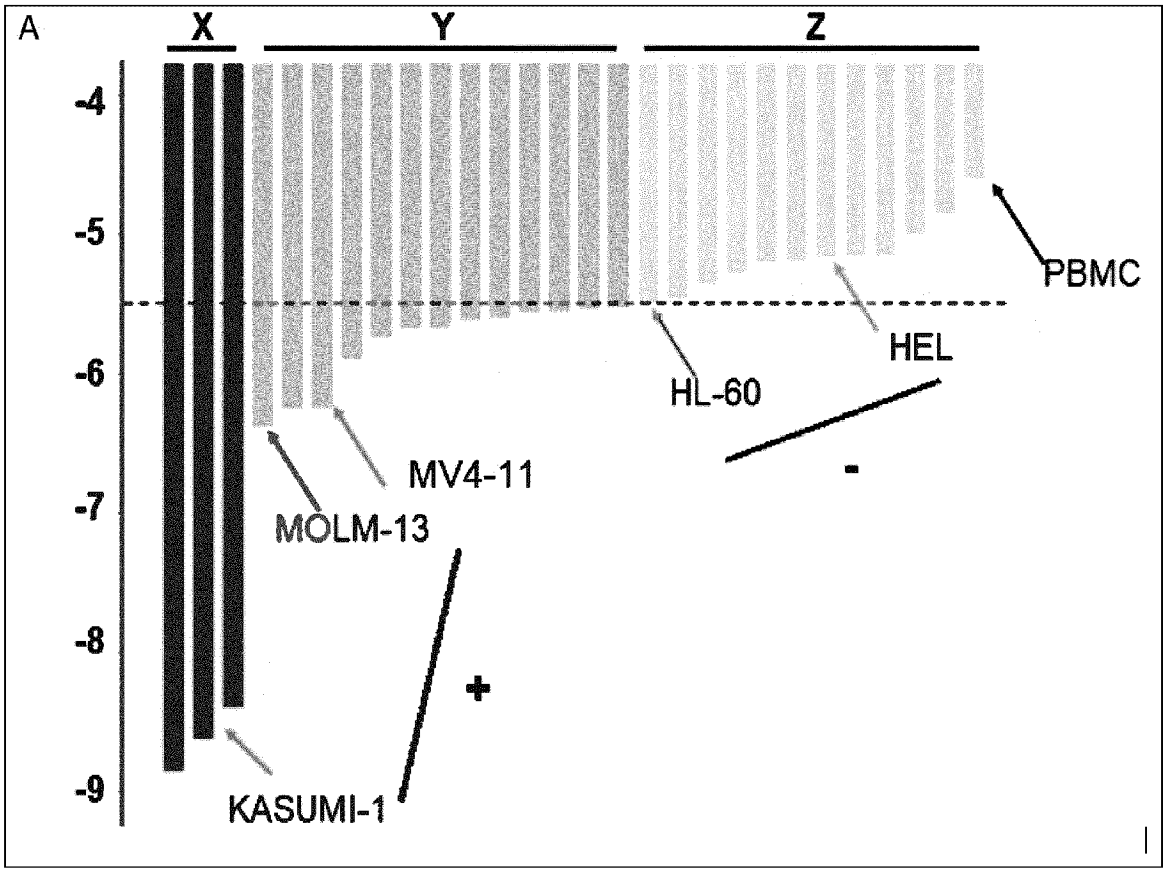
ФИГ. 16



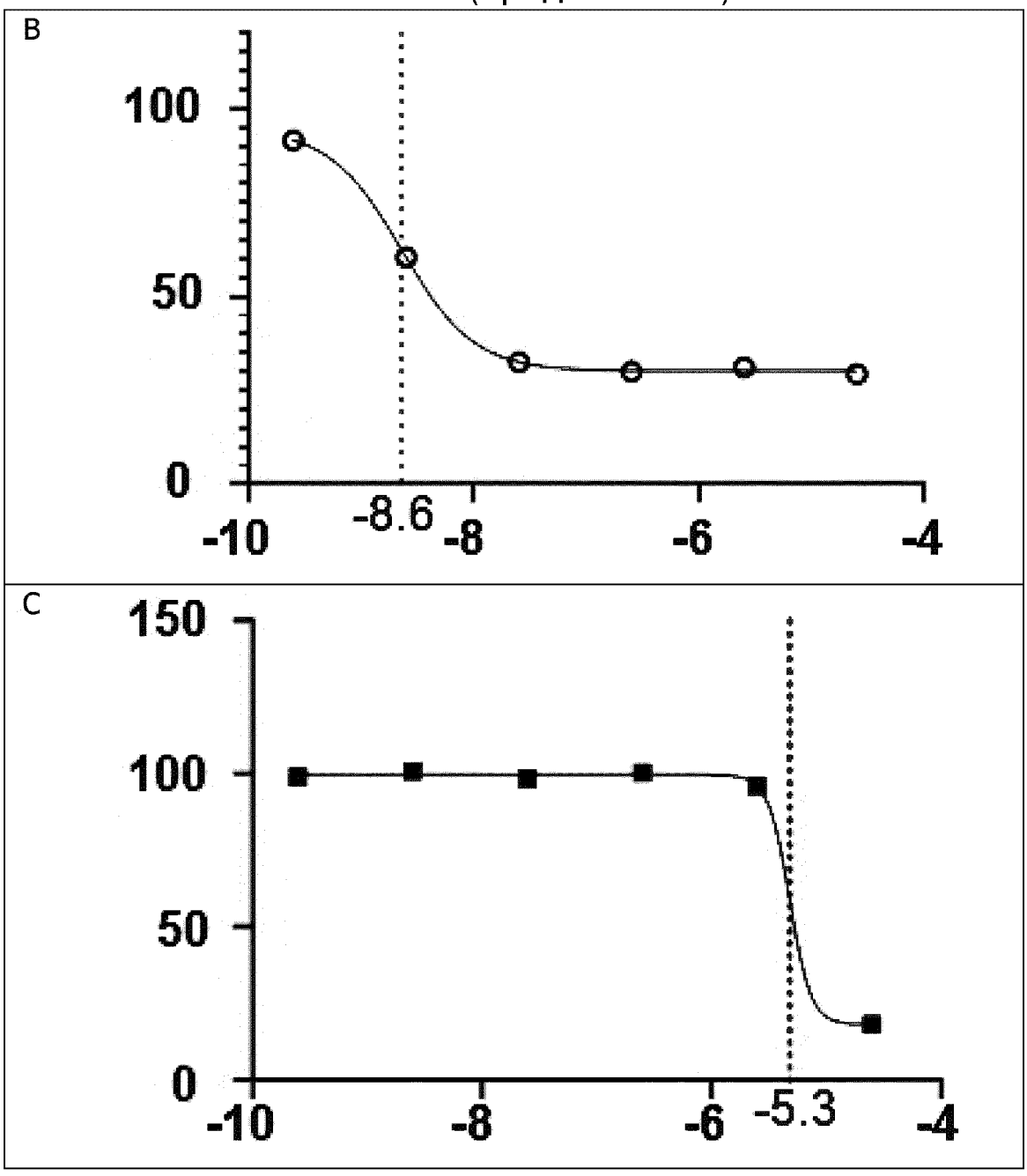
ФИГ. 17


A
E10 (1мкМ)
C7 (1мкМ)
MAP3K11
NEK11
0
20
40
60
80
100
120
B
E10 (0,1мкМ)
C7 (0,1мкМ)
MAP3K11
NEK11
0
20
40
60
80
100
120

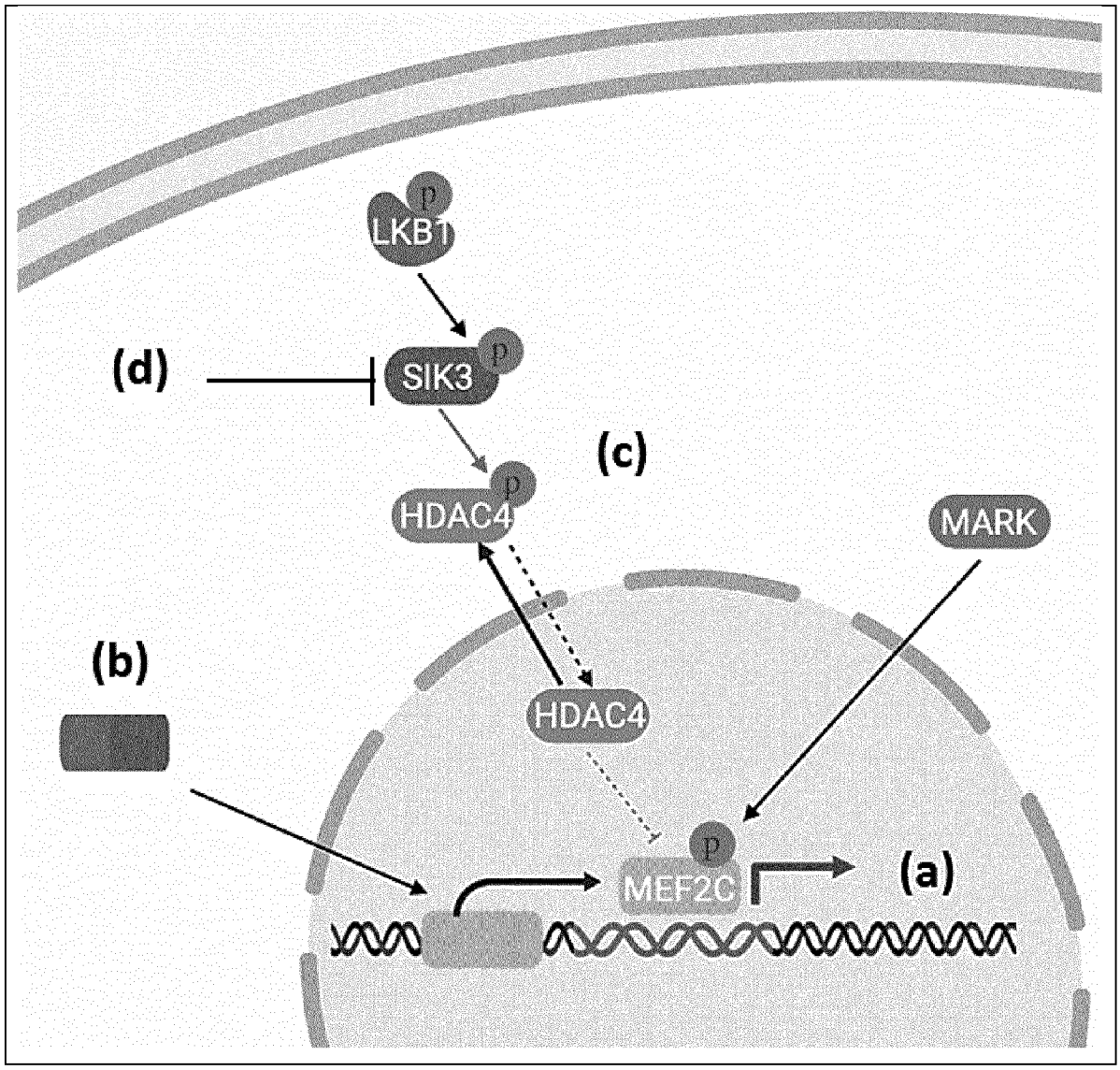
ФИГ. 18



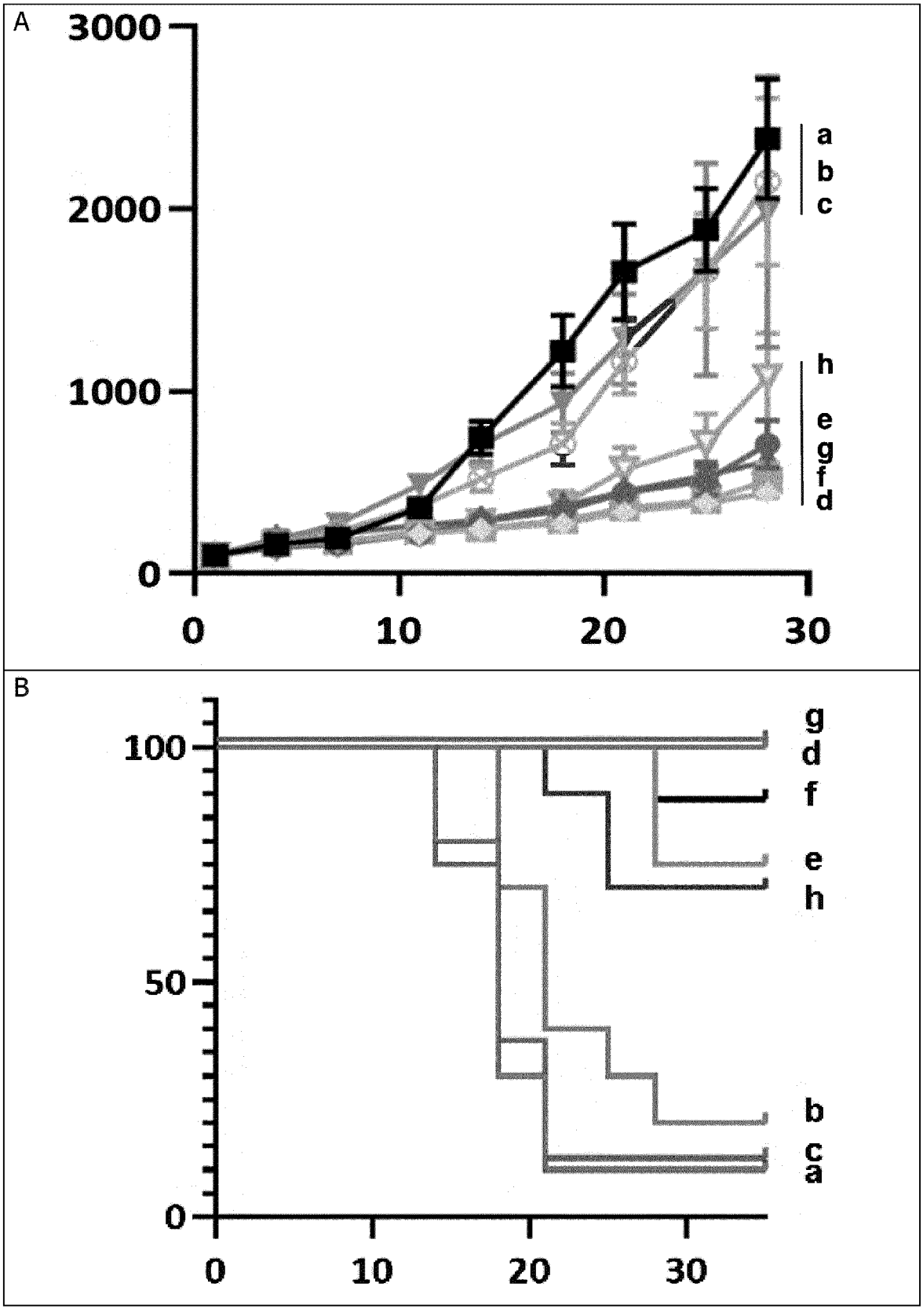
ФИГ. 18 (продолжение)



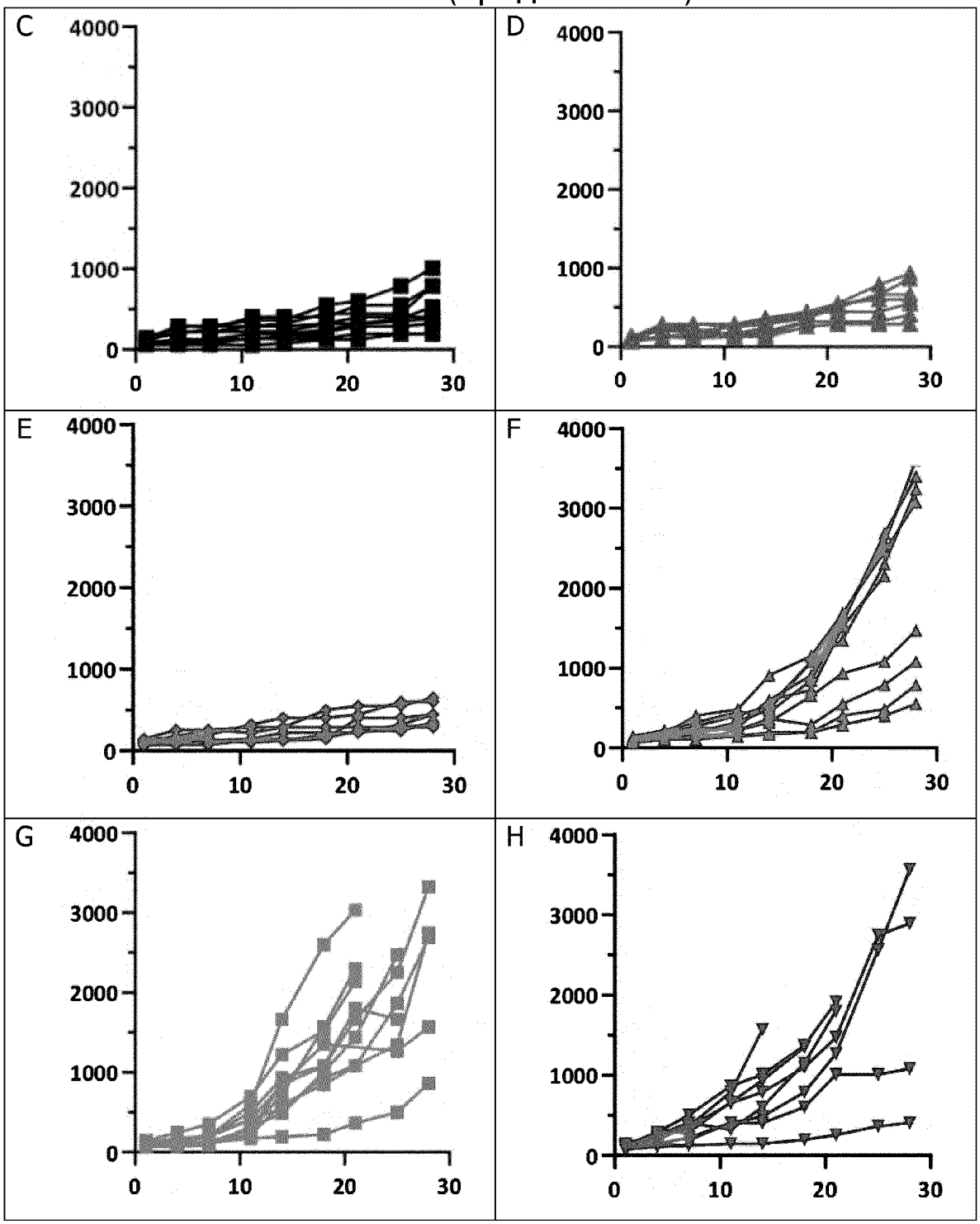
ФИГ. 19



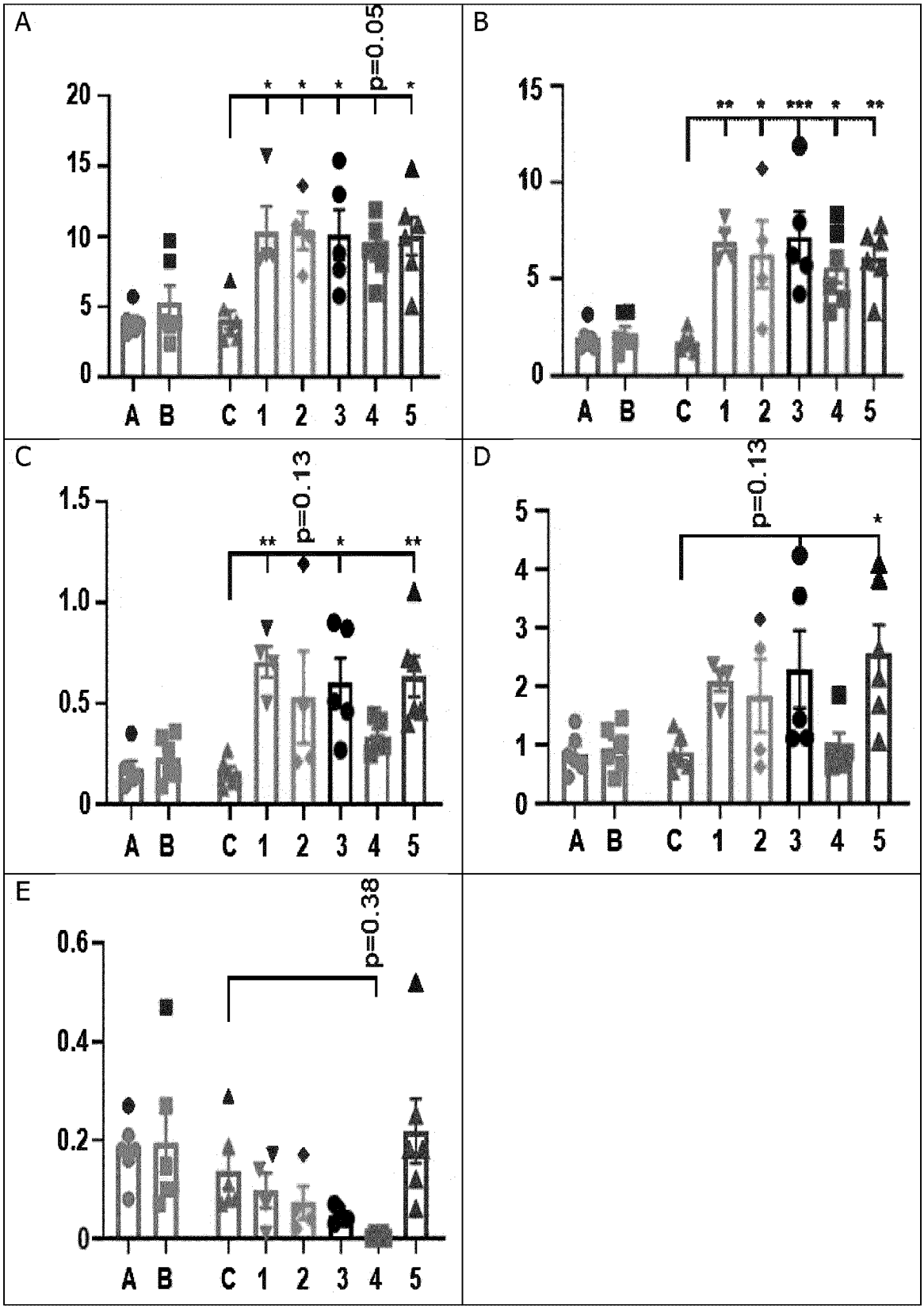
ФИГ. 20


A
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
a
b
c
h
e
g
f
d
B
100
50
0
0
10
20
30
g
d
f
e
h
b
c
a

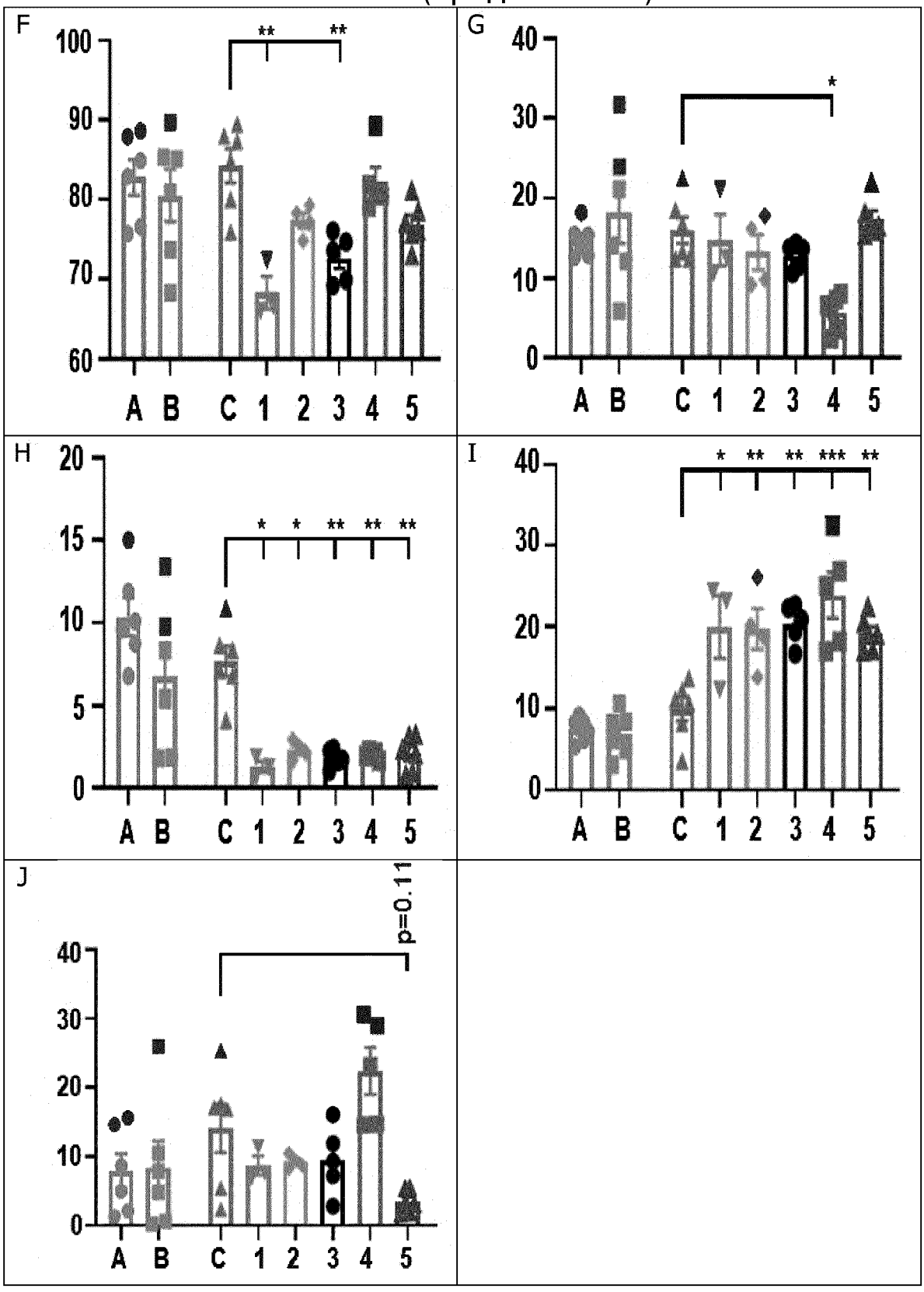
ФИГ. 20 (продолжение)



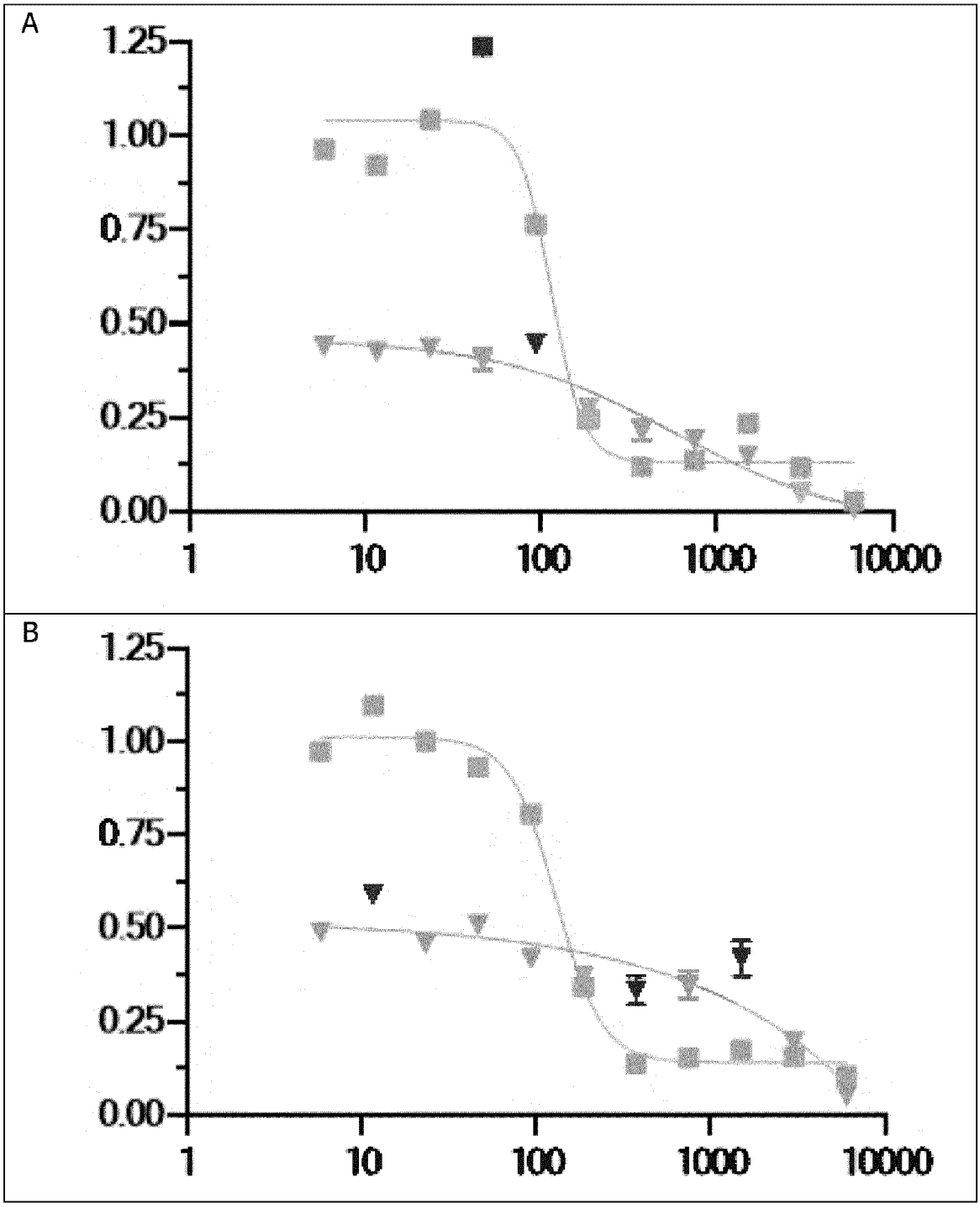
ФИГ. 21


A
p=0.05
20
15
10
5
0
A B C 1 2 3 4 5
B
15
10
5
0
A B C 1 2 3 4 5
C
p=0.13
1.5
1.0
0.5
0
A B C 1 2 3 4 5
D
p=0.13
5
4
3
2
1
0
A B C 1 2 3 4 5
E
p=0.38
0.6
0.4
0.2
0
A B C 1 2 3 4 5

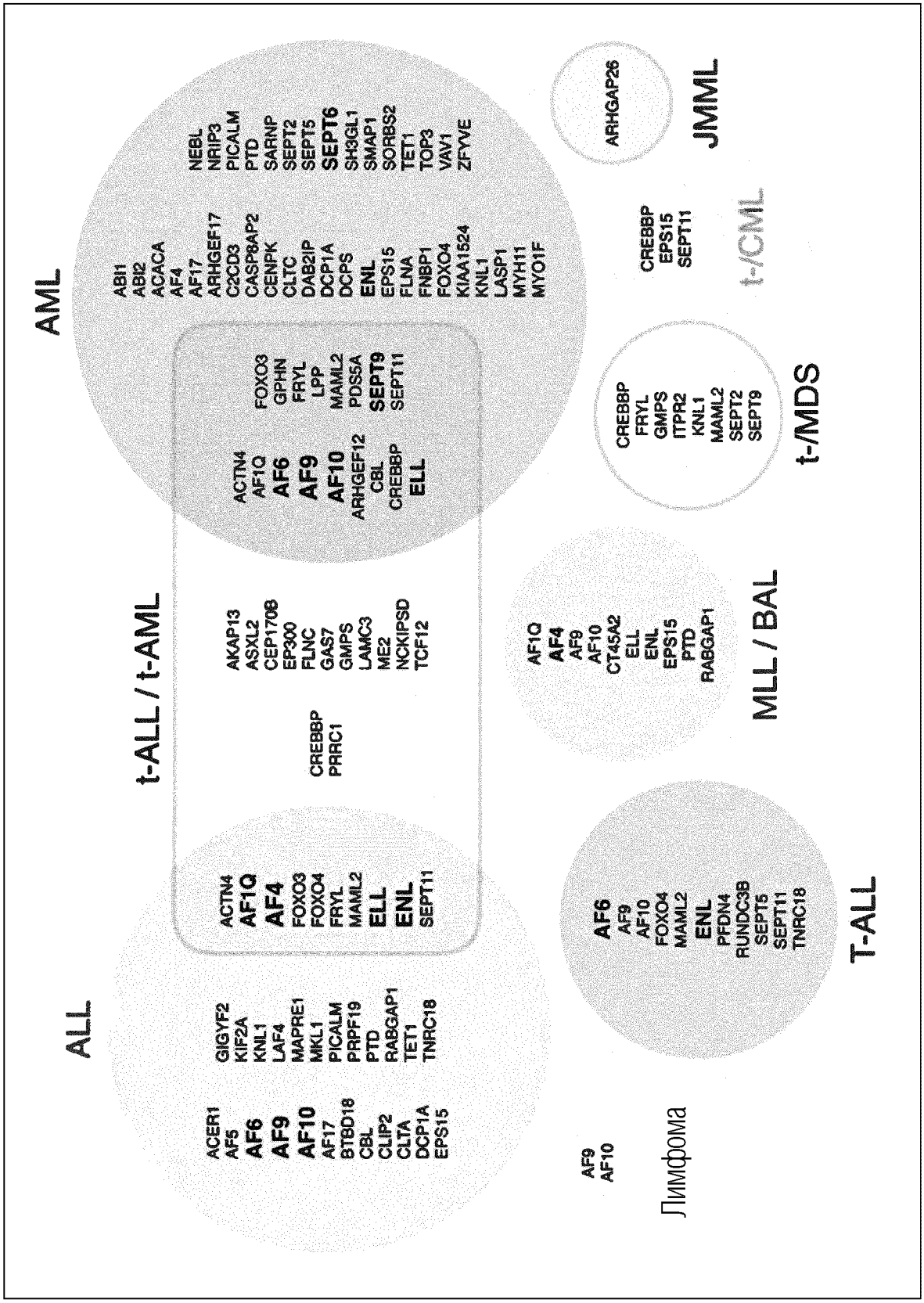
ФИГ. 21 (продолжение)



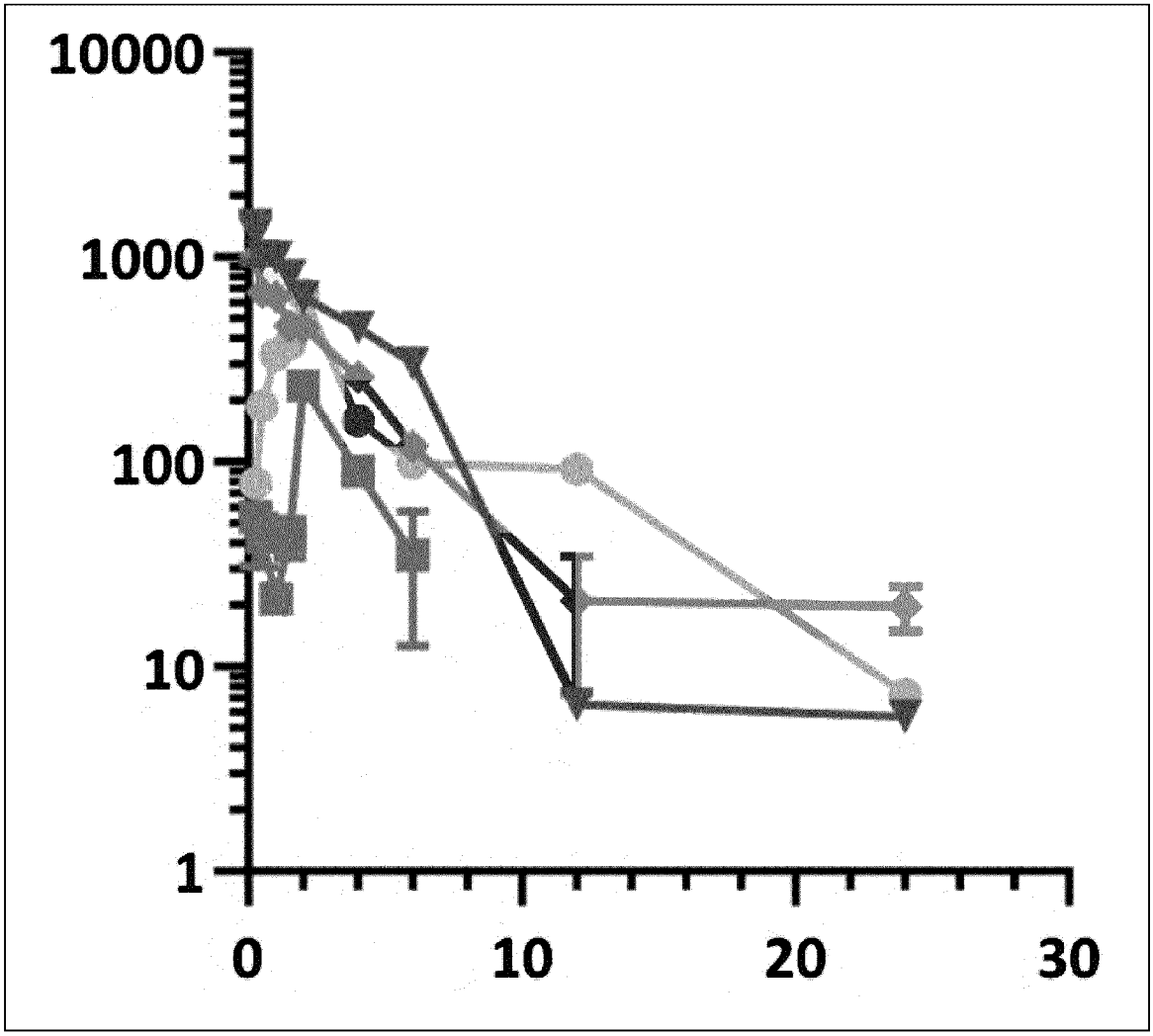
ФИГ. 22


A
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
1
10
100
1000
10000
B
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
1
10
100
1000
10000

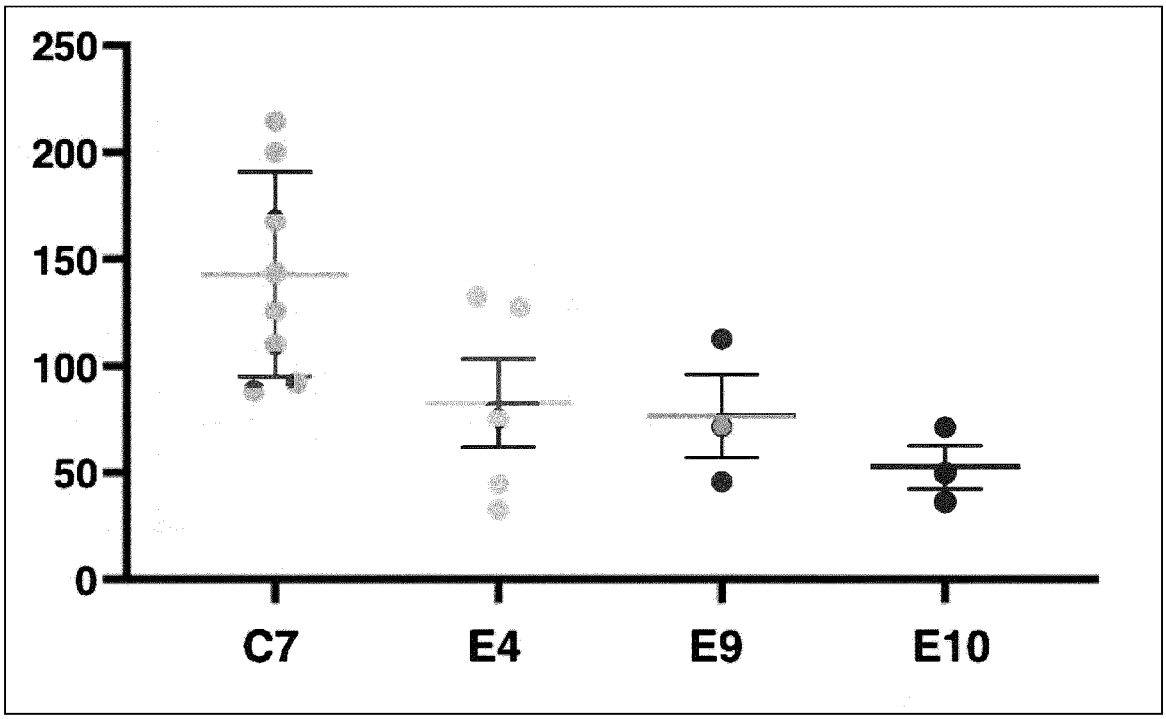
ФИГ. 23


AML
ABI1
ABI2
ACACA
AF4
AF17
ARHGEF17
C2CD3
CASP8AP2
CENPK
CLTC
DAB2IP
DCP1A
DCPS
ENL
EPS15
FLNA
FNBP1
FOXO4
KIAA1524
KNL1
LASP1
MYH11
MYO1F
NEBL
NRIP3
PICALM
PTD
SARNP
SEPT2
SEPT5
SEPT6
SH3GL1
SMAP1
SORBS2
TET1
TOP3
VAV1
ZFYVE
t-ALL / t-AML
ACTN4
AF1Q
AF6
AF9
AF10
ARHGEF12
CBL
CREBBP
ELL
FOXO3
GPHN
FRYL
LPP
MAML2
PDS5A
SEPT9
SEPT11
AKAP13
ASXL2
CEP170B
EP300
FLNC
GAS7
GMPS
LAMC3
ME2
NCKIPSD
TCF12
CREBBP
PRRC1
ALL
ACER1
AF5
AF6
AF9
AF10
AF17
BTBD18
CBL
CLIP2
CLTA
DCP1A
EPS15
GIGYF2
KIF2A
KNL1
LAF4
MAPRE1
MKL1
PICALM
PRPF19
PTD
RABGAP1
TET1
TNRC18
ACTN4
AF1Q
AF4
FOXO3
FOXO4
FRYL
MAML2
ELL
ENL
SEPT11
AF1Q
AF4
AF9
AF10
CT45A2
ELL
ENL
EPS15
PTD
RABGAP1
MLL / BAL
CREBBP
FRYL
GMPS
ITPR2
KNL1
MAML2
SEPT2
SEPT9
t-/MDS
CREBBP
EPS15
SEPT11
t-/CML
ARHGAP26
JMML
AF9
AF10
Лимфома
AF6
AF9
AF10
FOXO4
MAML2
ENL
PFDN4
RUNDC3B
SEPT5
SEPT11
TNRC18
T-ALL

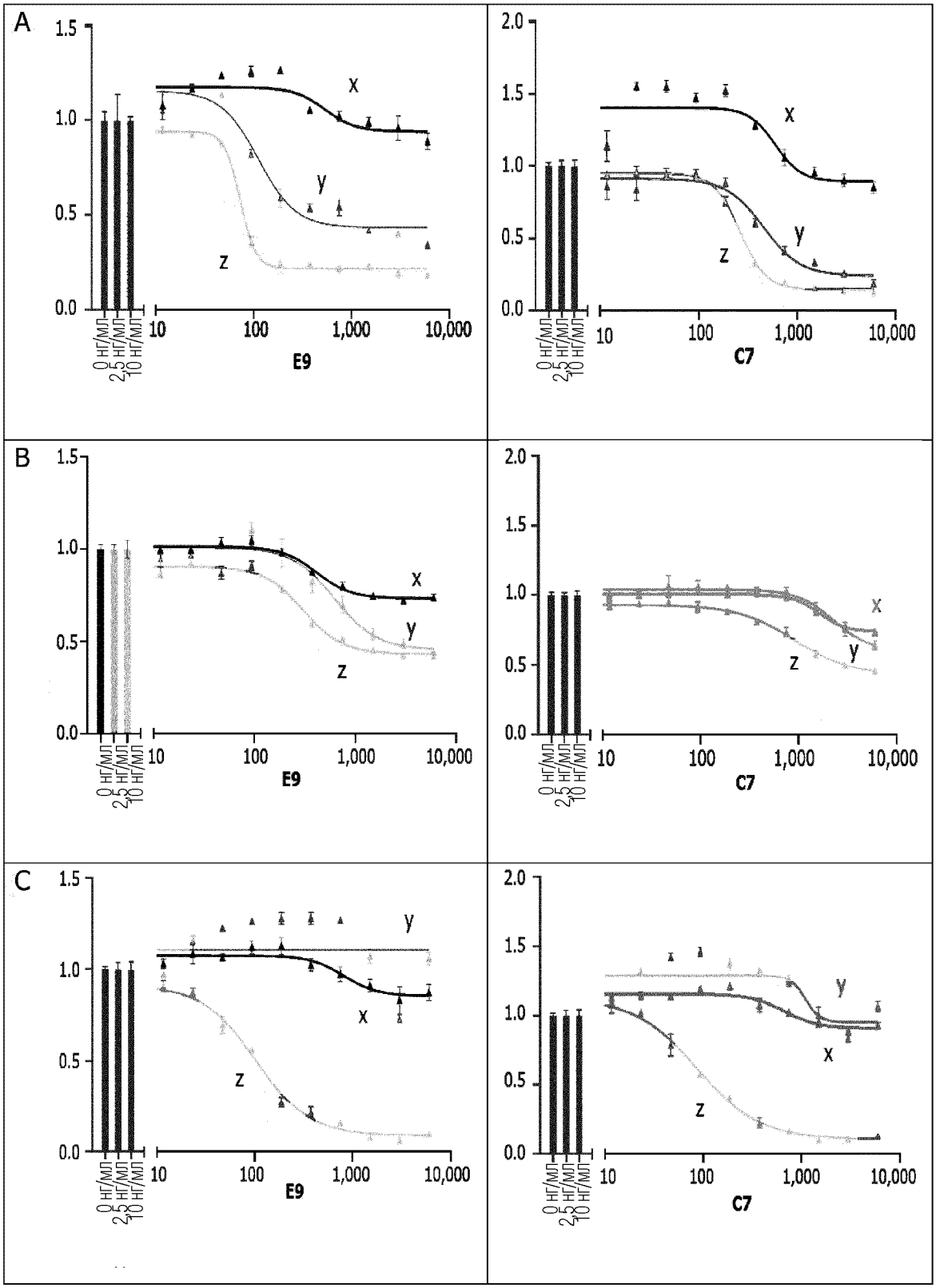
ФИГ. 24



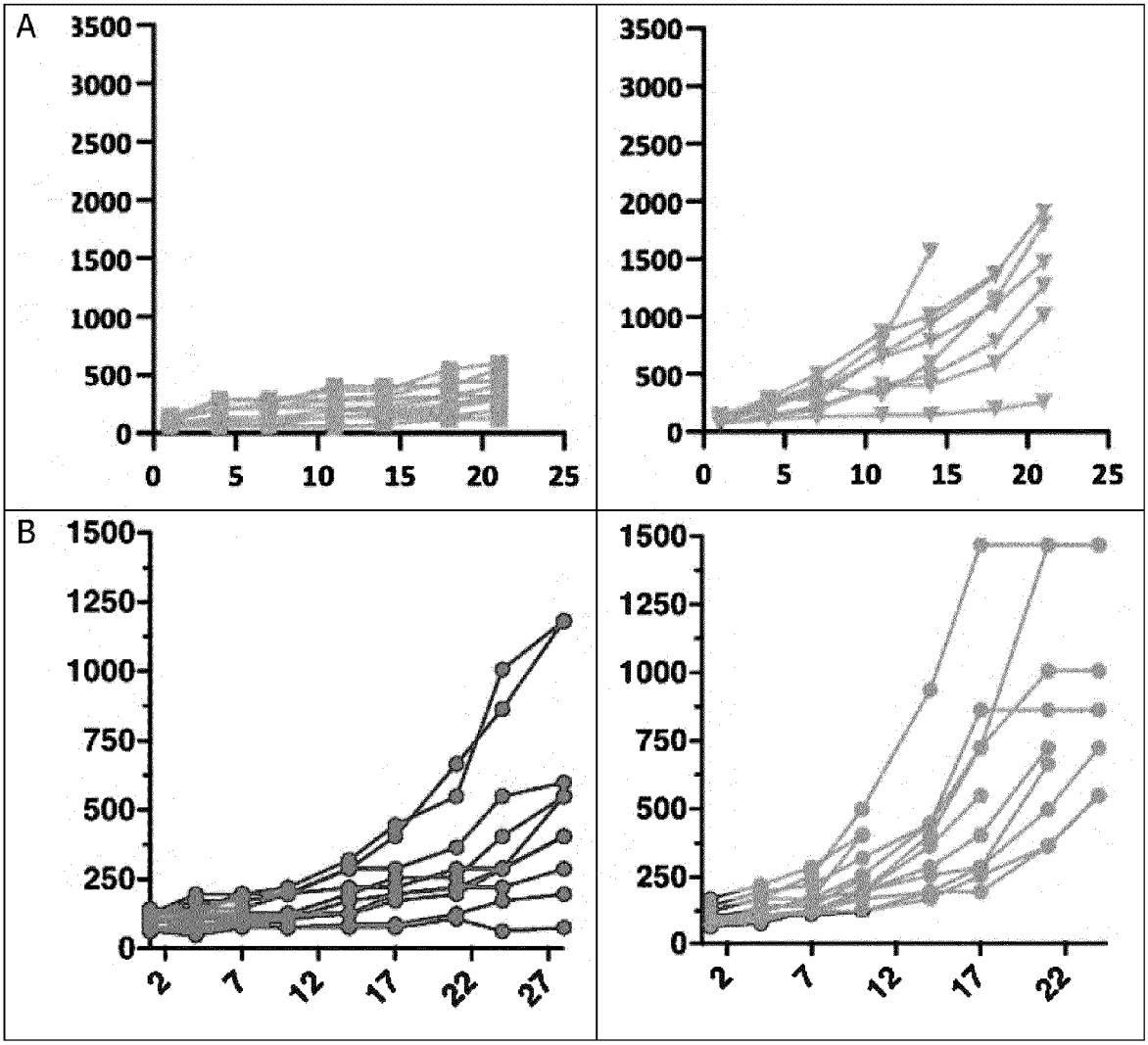
ФИГ. 25



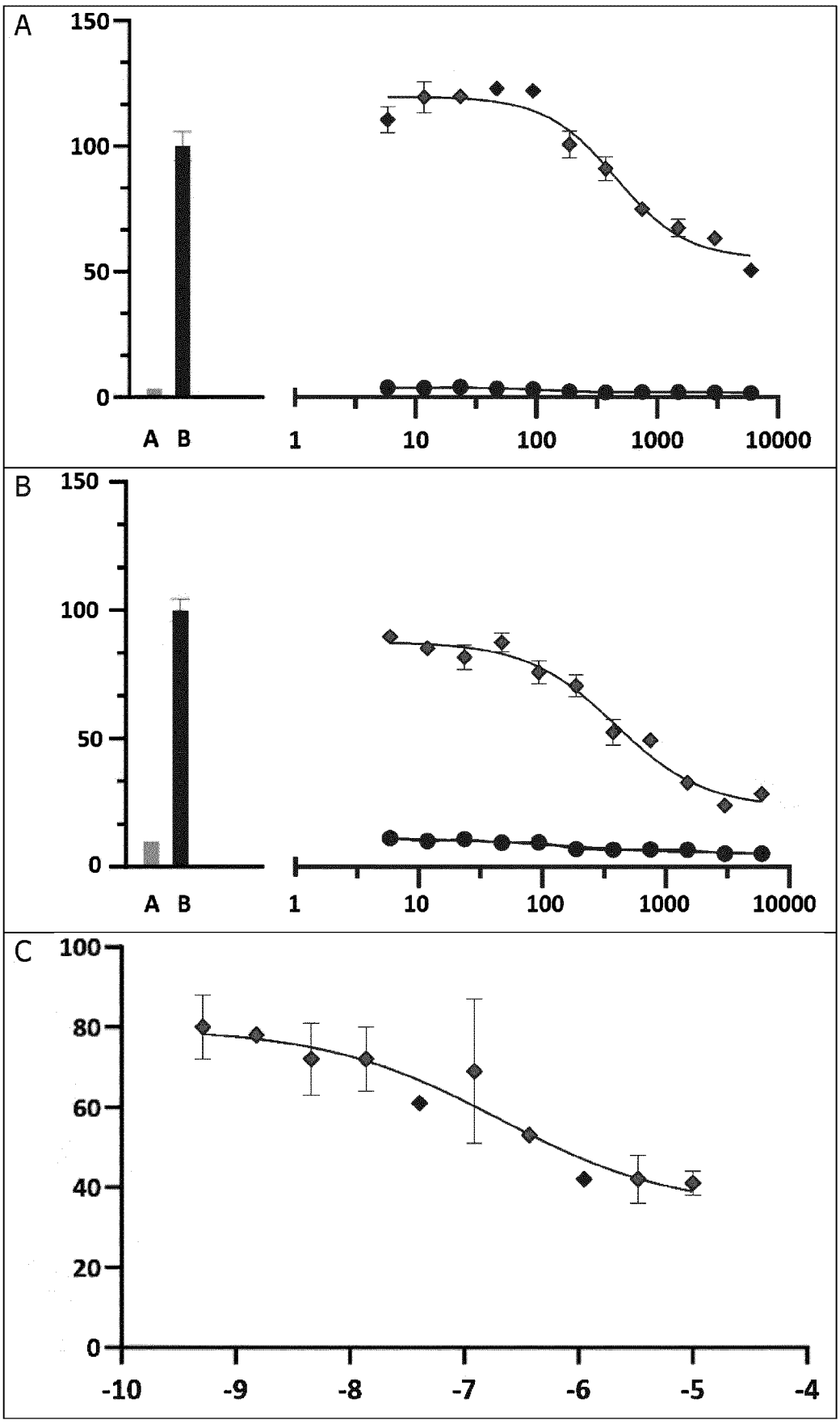
ФИГ. 26


A
B
C
1.5
1.0
0.5
0.0
2.0
x
y
z
0 НГ/МЛ
2.5 НГ/МЛ
10 НГ/МЛ
10
100
1,000
10,000
E9
C7

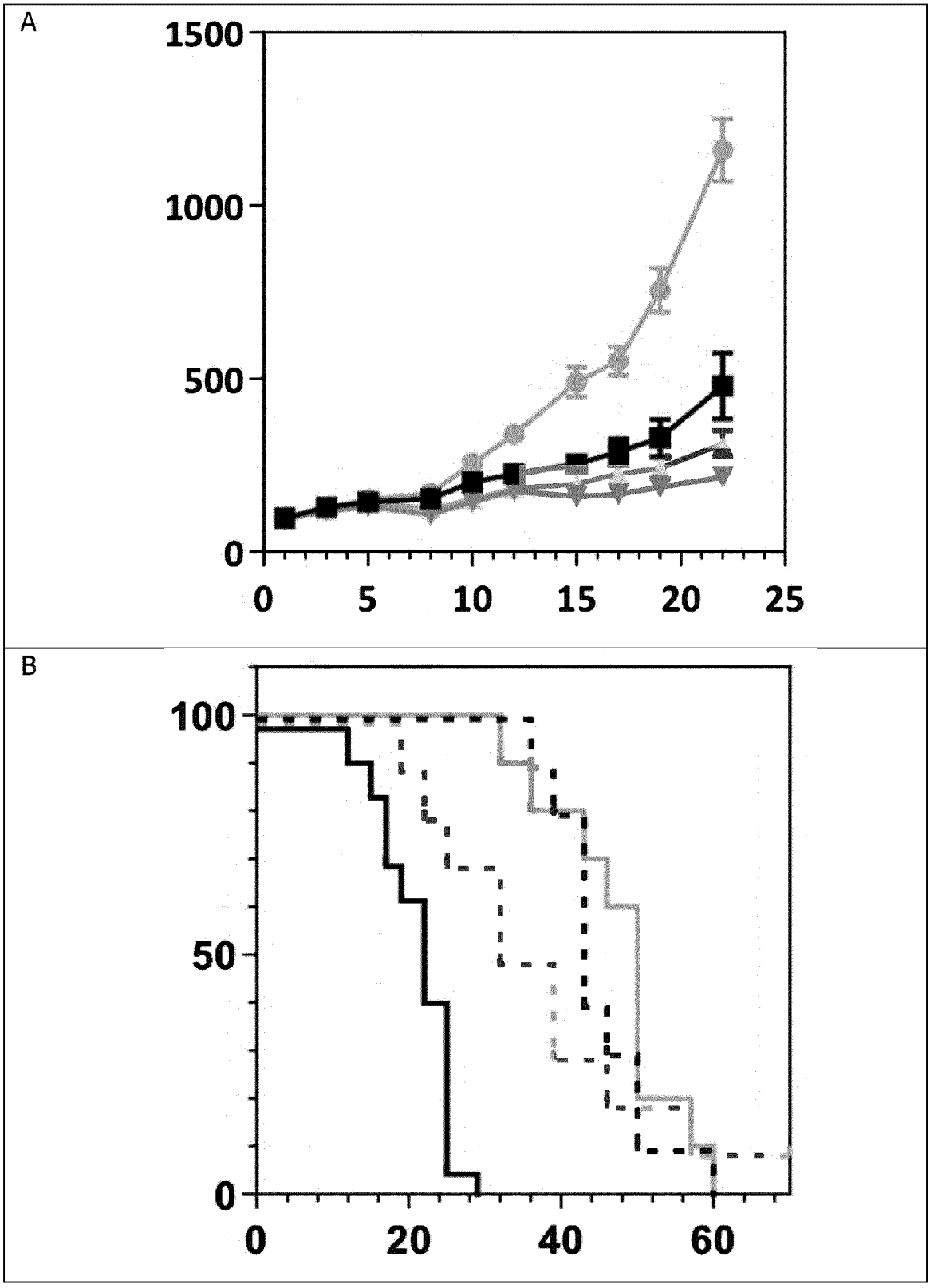
ФИГ. 27


A
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
B
1500
1250
1000
750
500
250
0
2
7
12
17
22
27

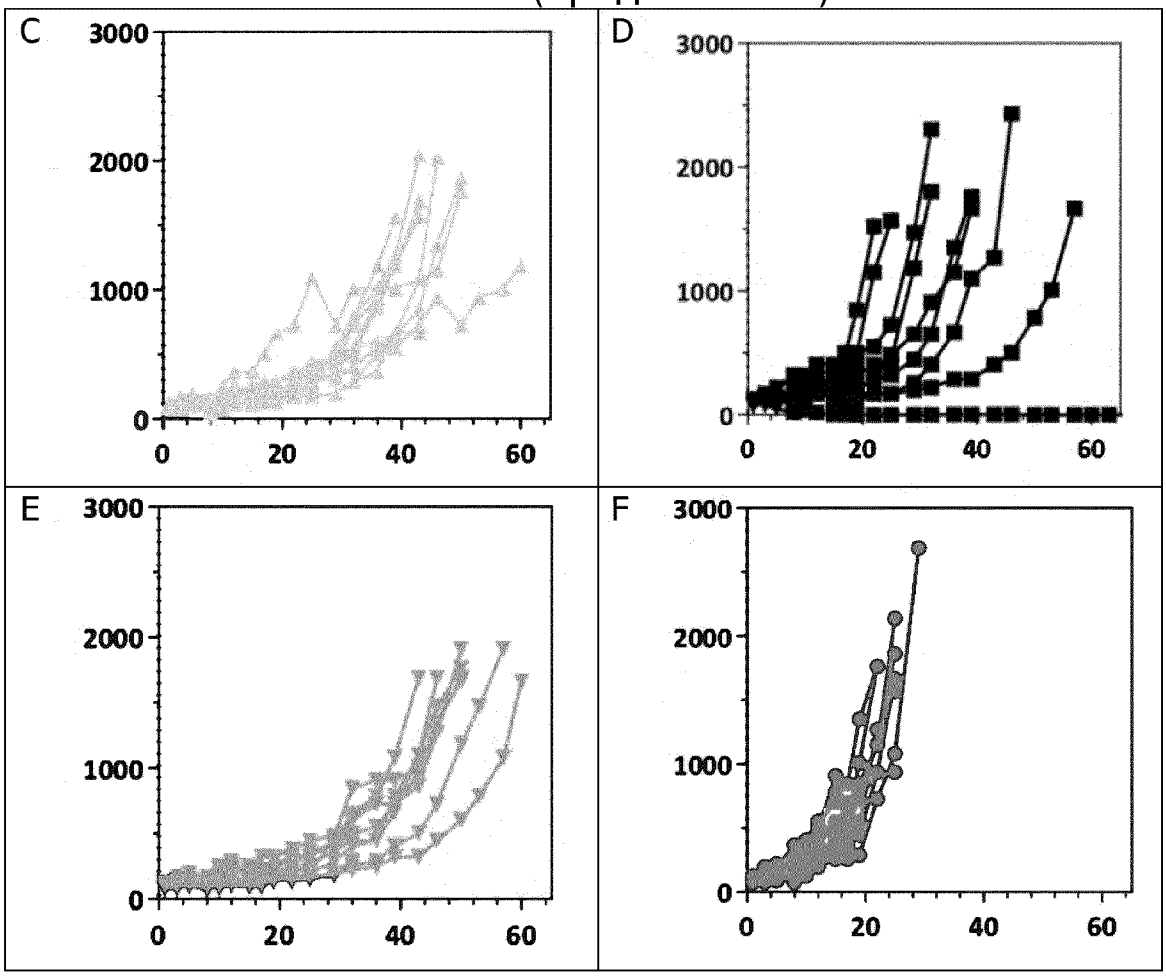
ФИГ. 28


A
150
100
50
0
A B
1
10
100
1000
10000
B
150
100
50
0
A B
1
10
100
1000
10000
C
100
80
60
40
20
0
-10
-9
-8
-7
-6
-5
-4

ФИГ. 29



ФИГ. 29 (продолжение)



ФИГ. 30

