

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293193 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.22(51) Int. Cl. A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.05.07

(54) МОДУЛЯТОРЫ Akt3

(31) 63/021,981; 63/121,000

(32) 2020.05.08; 2020.12.03

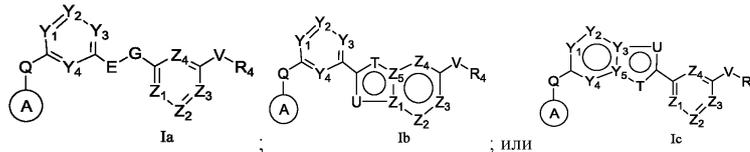
(33) US

(86) PCT/US2021/031297

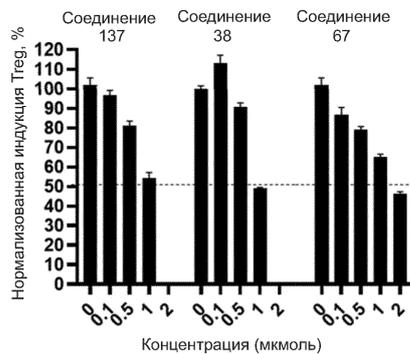
(87) WO 2021/226458 2021.11.11

(71) Заявитель:
ДЖОРДЖИАМУНЕ ЛЛК (US)(72) Изобретатель:
Хлейф Самир, Мкртычян Михаил,
Маккосс Малькольм (US)(74) Представитель:
Гольшко Н.Т. (RU)

(57) Описаны соединения формулы Ia, Ib или Ic



различные заместители которых также описаны в данном документе. Эти соединения могут модулировать свойство или действие Akt3 in vitro или in vivo, и также могут быть использованы индивидуально или в комбинации с другими агентами для предотвращения или лечения различных заболеваний. Также описаны способы синтеза этих соединений. Также описаны фармацевтические композиции и способы применения этих соединений и композиций, индивидуально или в комбинации с другими агентами или композициями, для предотвращения или лечения различных заболеваний.



A1

202293193

202293193

A1

МОДУЛЯТОРЫ АКТ3

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА К СВЯЗАННЫМ ЗАЯВКАМ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество и приоритет предварительной заявки США № 63/021,981, поданной 8 мая 2020 г., и предварительной заявки США № 63/121,000, поданной 3 декабря 2020 г., содержание каждой из которых является включенным в данную заявку во всей полноте посредством ссылки.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0002] Любой патент, патентная публикация, журнальная публикация и другой документ, процитированный в данном документе, является включенным в данный документ во всей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Данное изобретение в целом относится к модуляторам Akt3 и способам лечения и предотвращения заболеваний путем модулирования сигнальных путей Akt3.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Хронические заболевания являются долговременными состояниями, требующими непрерывного медицинского надзора и, как правило, негативно влияющими на качество жизни пациента. Хронические заболевания являются лидирующей причиной инвалидностей и смертей в США. Наиболее распространенные хронические заболевания включают, не ограничиваясь этим, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, нейродегенеративные заболевания, диабет, ожирение, пищевые расстройства и артрит. По приблизительным оценкам, 6 из 10 взрослых людей в США страдают хроническим заболеванием, при этом у 4 из 10 имеется два или более таких заболеваний. Хронические заболевания также являются главной причиной ежегодных расходов на здравоохранение в США в размере \$3,3 триллионов (см. “About Chronic Diseases”, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention; обновление от 23 октября 2019 года). Такая статистика подчеркивает необходимость в новых

улучшенных способах лечения и предотвращения таких заболеваний, как например, онкологические заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, патогенные инфекции, иммунодефицитные расстройства, расстройства, связанные с набором или потерей веса, гормональный дисбаланс, туберозный склероз, пигментная дистрофия сетчатки и хроническая сердечная недостаточность.

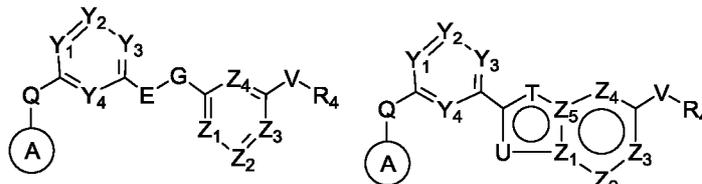
[0005] Нейродегенеративные заболевания являются тяжелыми состояниями, которые характеризуются прогрессирующей дегенерацией и смертью нервных клеток, также называемых нейронами. Нейроны являются строительными элементами нервной системы и обычно не восстанавливаются после их повреждения или смерти. Потеря или дисфункция нейронов у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями может оказывать влияние на движения тела и функции мозга. Нейродегенеративные заболевания включают, не ограничиваясь этим, болезнь Альцгеймера, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, прионную болезнь, болезни моторных нейронов, спинально-церебеллярную атаксию и спинально-мышечную атрофию. Симптомы прогрессирующего нейродегенеративного заболевания могут быть разрушительными, сопровождающимися потерей пациентом памяти, контроля над движениями и собственной личности. Существующие способы лечения нейродегенеративных заболеваний могут облегчить симптомы, но в целом не предотвращают и не излечивают само заболевание. Также эти способы лечения обладают негативными побочными эффектами, которые приводят к еще большему ухудшению качества жизни пациента.

[0006] Серьезным осложнением таких хронических заболеваний, как нейродегенеративные и онкологические заболевания, является кахексия или синдром истощения. Кахексию определяют как потерю веса в размере 5% массы тела за 12 или менее месяцев при наличии хронического заболевания. Другие симптомы кахексии включают мышечную атрофию, усталость, слабость и часто потерю аппетита. Потеря веса при кахексии происходит не только за счет уменьшения количества жира, но и за счет уменьшения мышечной массы. Пациенты с кахексией часто теряют вес даже при сохранении нормального режима питания. Как и в отношении нейродегенеративных заболеваний, в настоящее время не существует эффективных способов лечения кахексии, что приводит к увеличению смертности от многих хронических заболеваний.

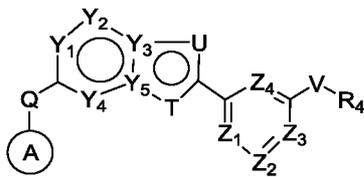
[0007] Таким образом, существует насущная потребность в более эффективных и лучше переносимых способах лечения и профилактики этих и других заболеваний и осложнений, вызываемых такими заболеваниями.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В контексте данного документа, Akt3 является RAC-гамма серин/треонин-протеин киназой, которая является ферментом, который у людей кодируется *Akt3* геном. В одном аспекте, описывается соединение, обладающее структурой Формулы



Ia, Ib или Ic (Formula Ia , Formula Ib или

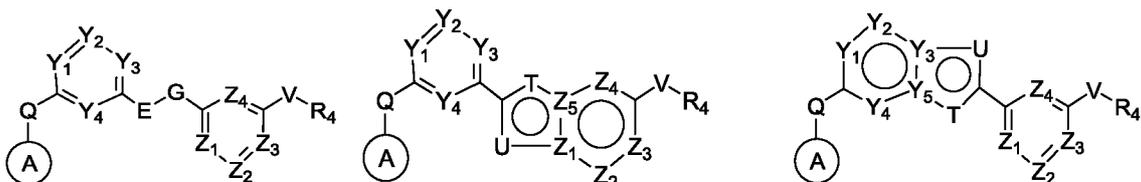


Formula Ic

) или его соль, при этом различные заместители также

описаны в этом документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, это соединение может модулировать свойство или эффект Akt3 *in vitro* или *in vivo*, и/или также может использоваться, индивидуально или в комбинации с другими агентами, при предотвращении или лечении различных заболеваний. В других вариантах осуществления данного изобретения, описываются способы получения этих соединений. В другом аспекте, в этом документа также описываются фармацевтические композиции, включающие это соединение и способы применения этих соединений, индивидуально или в комбинации с другими агентами или композициями, при предотвращении или лечении различных заболеваний.

[0009] В одном аспекте, описано соединение формулы Ia, Ib или Ic:

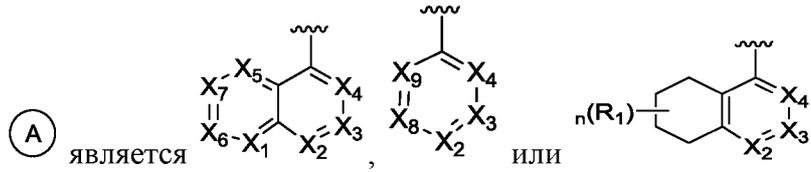


Formula Ia

Formula Ib

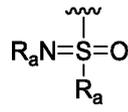
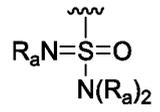
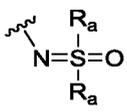
Formula Ic

или его фармацевтически приемлемая соль,
в котором:



каждый из $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8,$ и X_9 независимо являются CR_1 или N ;

R_1 выбирают из группы, состоящей из $H, D,$ галогена, (C_1-C_6) алкильной группы, (C_1-C_6) галогеналкильной группы, (C_2-C_6) алкенильной группы, (C_2-C_6) галогеналкенильной группы, (C_2-C_6) алкинильной группы, (C_2-C_6) галогеналкинильной группы, (C_3-C_7) циклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) бициклоалкильной группы, (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, галогенированной (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетероспироалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, $-OR_a, -SR_a, -N(R_a)_2, -COR_a, -CO_2R_a, CON(R_a)_2, -CN,$

$-NC, NO_2, N_3, -SO_2R_a, -SO_2N(R_a)_2, -N(R_a)SO_2R_a,$ , , ,

 и частично насыщенную бициклическую гетероарильную группу, возможно замещенную одной или несколькими (C_1-C_6) алкильными группами, галогенированной (C_1-C_6) алкильной группой, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$;

при этом (C_3-C_7) циклоалкильная группа, (C_4-C_{10}) бициклоалкильная группа, (C_3-C_7) гетероциклоалкильная группа, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкильная группа, (C_4-C_{10}) гетероспироалкильная группа, арильная группа, и гетероарильная группа $R_1,$ каждая является возможно замещенной одной или несколькими (C_1-C_6) алкильной группой, галогенированной (C_1-C_6) алкильной группой, галогеном, $-OR_a, -CN$ или $-N(R_a)_2$;

n является числом от 0-4 где это возможно с точки зрения валентности;

Q является $C(R_a)_2, O, NR_a, N(C=O)R_a$ или NSO_2R_a ;

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 и Y_5 каждый независимо является N или CR_2 где это возможно с точки зрения валентности;

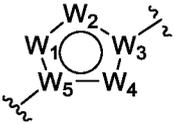
R_2 выбирают из группы, состоящей из $H, D,$ галогена, (C_1-C_6) алкильной группы, (C_1-C_6) галогеналкильной группы, (C_2-C_6) алкенильной группы, (C_2-C_6) галогеналкенильной группы, (C_2-C_6) алкинильной группы, (C_2-C_6) галогеналкинильной группы, (C_3-C_7) циклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) бициклоалкильной группы, (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, $(C_4-$

C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, -OR_a, -SR_a, -N(R_a)₂, -COR_a, -CO₂R_a, CON(R_a)₂, -CN, -NC,

NO₂, N₃, -SO₂R_a, -SO₂N(R_a)₂, -N(R_a)SO₂R_a,

$$\begin{array}{c} \text{R}_a\text{N}=\overset{\text{O}}{\parallel} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{R}_a\text{N}=\overset{\text{O}}{\parallel} \\ | \\ \text{N}(\text{R}_a)_2 \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{N}=\overset{\text{O}}{\parallel} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}, \quad \text{и} \quad \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{N}=\overset{\text{O}}{\parallel} \\ | \\ \text{N}(\text{R}_a)_2 \end{array};$$

 -E-Г- является -(C=O)NR_x-, -NR_x(C=O)-, -N(R_x)(C=O)N(R_x)-, -O(C=O)N(R_x)-,

-N(R_x)(C=O)O-, -SO₂NR_x-, -NR_xSO₂- или ; где

каждая из R_x независимо является H, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой; или где R_x и Y₃, R_x и Y₄, R_x и Z₁ или R_x и Z₄ вместе образуют возможно замещенный 5-6-членный гетероцикл;

W₁, W₂, W₃, W₄, и W₅ каждый независимо является CR₆, N или NR₆ где это возможно с точки зрения валентности;

каждую из R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, (C₁-C₆)алкильной группы, и (C₁-C₆)галогеналкильной группы; каждая из T независимо является O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из U независимо является O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из R_b независимо является H или (C₁-C₆)алкильной группой;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, и Z₅ каждый независимо является N или CR₃ где это возможно с точки зрения валентности;

R₃ выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы,

гетероарильной группы, $-\text{OR}_a$, $-\text{SR}_a$, $-\text{N}(\text{R}_a)_2$, $-\text{COR}_a$, $-\text{CO}_2\text{R}_a$, $\text{CON}(\text{R}_a)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$,

NO_2 , N_3 , $-\text{SO}_2\text{R}_a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_a)_2$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{SO}_2\text{R}_a$, $\text{R}_a\text{N}=\overset{\text{wavy}}{\text{S}}=\overset{\text{wavy}}{\text{O}}$, $\text{R}_a\text{N}=\overset{\text{wavy}}{\text{S}}=\overset{\text{wavy}}{\text{O}}$, $\overset{\text{wavy}}{\text{N}}=\overset{\text{wavy}}{\text{S}}=\overset{\text{wavy}}{\text{O}}$, $\overset{\text{wavy}}{\text{N}}=\overset{\text{wavy}}{\text{S}}=\overset{\text{wavy}}{\text{O}}$, и $\overset{\text{wavy}}{\text{N}}=\overset{\text{wavy}}{\text{S}}=\overset{\text{wavy}}{\text{O}}$;

V является отсутствующим, $\text{C}(\text{R}_a)_2$, NR_a , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$, NSO_2R_a или O;

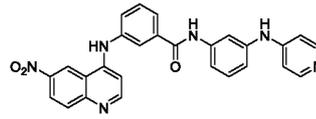
R_4 выбирают из группы, состоящей из $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группы, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкильной группы, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ бициклоалкильной группы, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильной группы, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ гетеробициклоалкильной группы, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ гетероспироалкильной группы, арильной группы, и гетероарильной группы, каждая из которых может быть замещена одной или несколькими R_5 ;

или, альтернативным образом, V и R_4 вместе образуют $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильную группу или $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ гетероспироалкильную группу;

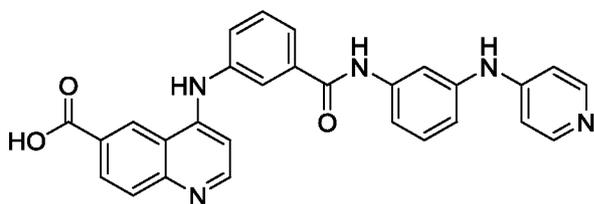
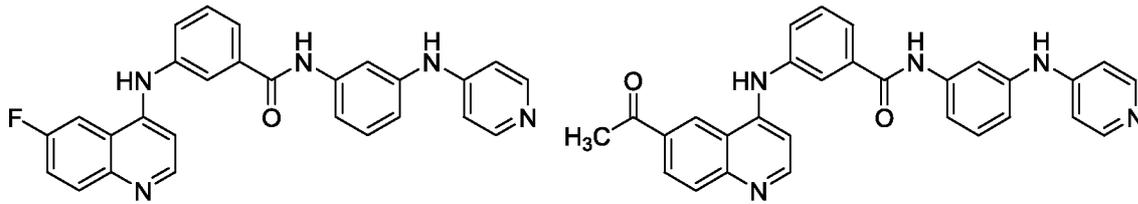
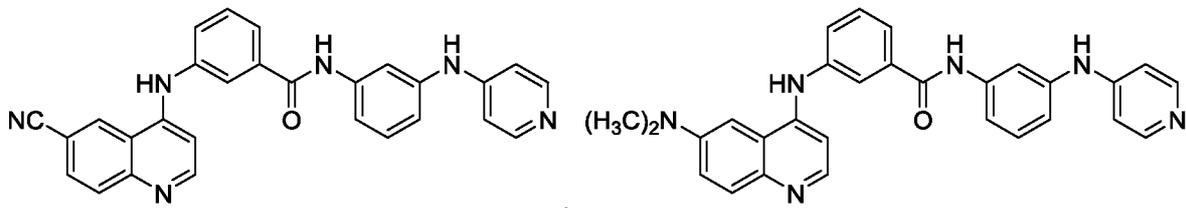
каждая из R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группы, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкильной группы, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенильной группы, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ галогеналкенильной группы, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкинильной группы, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ галогеналкинильной группы, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкильной группы, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ бициклоалкильной группы, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильной группы, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ гетеробициклоалкильной группы, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ гетероспироалкильной группы, галогенированной $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, $-\text{OR}_a$, $-\text{SR}_a$, $-\text{N}(\text{R}_a)_2$, $-\text{COR}_a$, $-\text{CO}_2\text{R}_a$, $\text{CON}(\text{R}_a)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$,

NO_2 , N_3 , $-\text{SO}_2\text{R}_a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_a)_2$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{SO}_2\text{R}_a$, $\text{N}(\text{R}_a)\text{COR}_a$, $\text{R}_a\text{N}=\overset{\text{wavy}}{\text{S}}=\overset{\text{wavy}}{\text{O}}$, $\text{R}_a\text{N}=\overset{\text{wavy}}{\text{S}}=\overset{\text{wavy}}{\text{O}}$, $\overset{\text{wavy}}{\text{N}}=\overset{\text{wavy}}{\text{S}}=\overset{\text{wavy}}{\text{O}}$, $\overset{\text{wavy}}{\text{N}}=\overset{\text{wavy}}{\text{S}}=\overset{\text{wavy}}{\text{O}}$, и $\overset{\text{wavy}}{\text{N}}=\overset{\text{wavy}}{\text{S}}=\overset{\text{wavy}}{\text{O}}$;

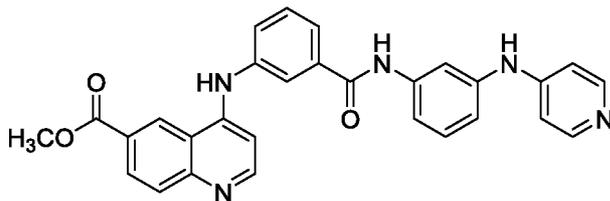
каждая из R_a независимо является H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группой, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенильной группой, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой или две R_a вместе образуют 4-6-членный цикл возможно замещенный галогеном или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группой;



с условием, что соединение не является



или



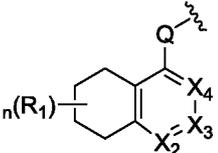
[0010] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, Q, T, и U каждый независимо является O, NH, NCH₃, N(C=O)H, N(C=O)CH₃, N(C=O)CH₂CH₃, NSO₂CH₃ или NSO₂CH₂CH₃.

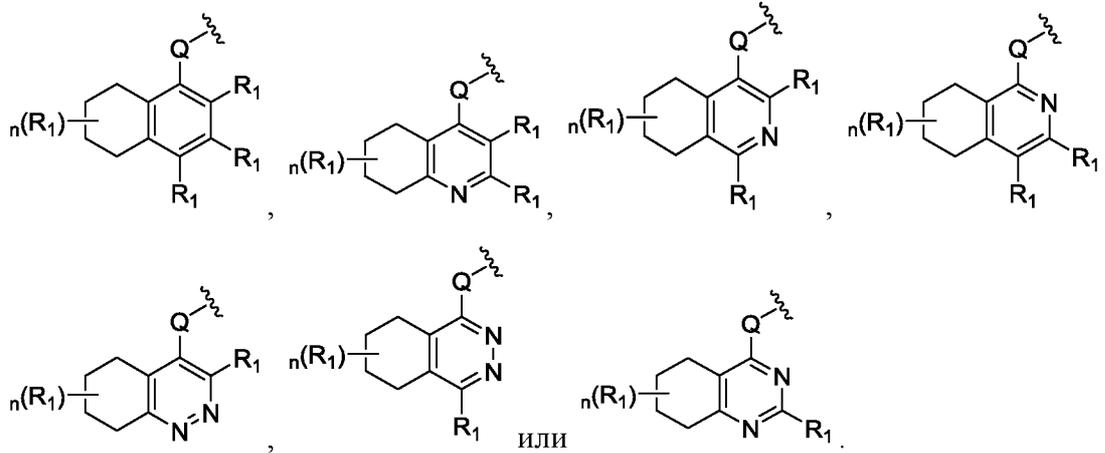
[0011] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, и Z₅ каждый независимо является CH или N.

[0012] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



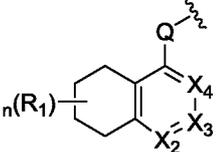
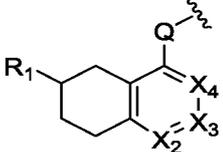
[0013] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, структурная группа  обладает структурой

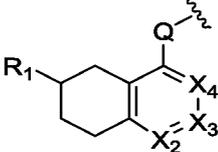
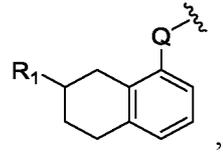


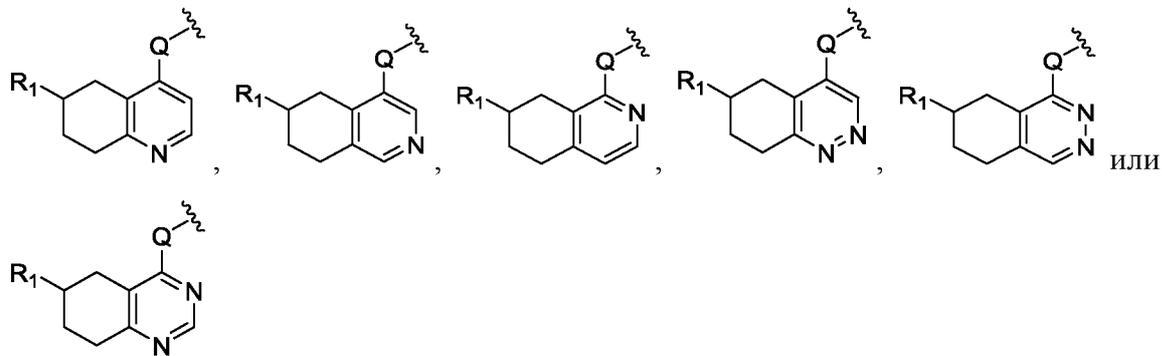
[0014] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, n является 0, 1 или 2.

[0015] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, структурная группа  обладает структурой .

[0016] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

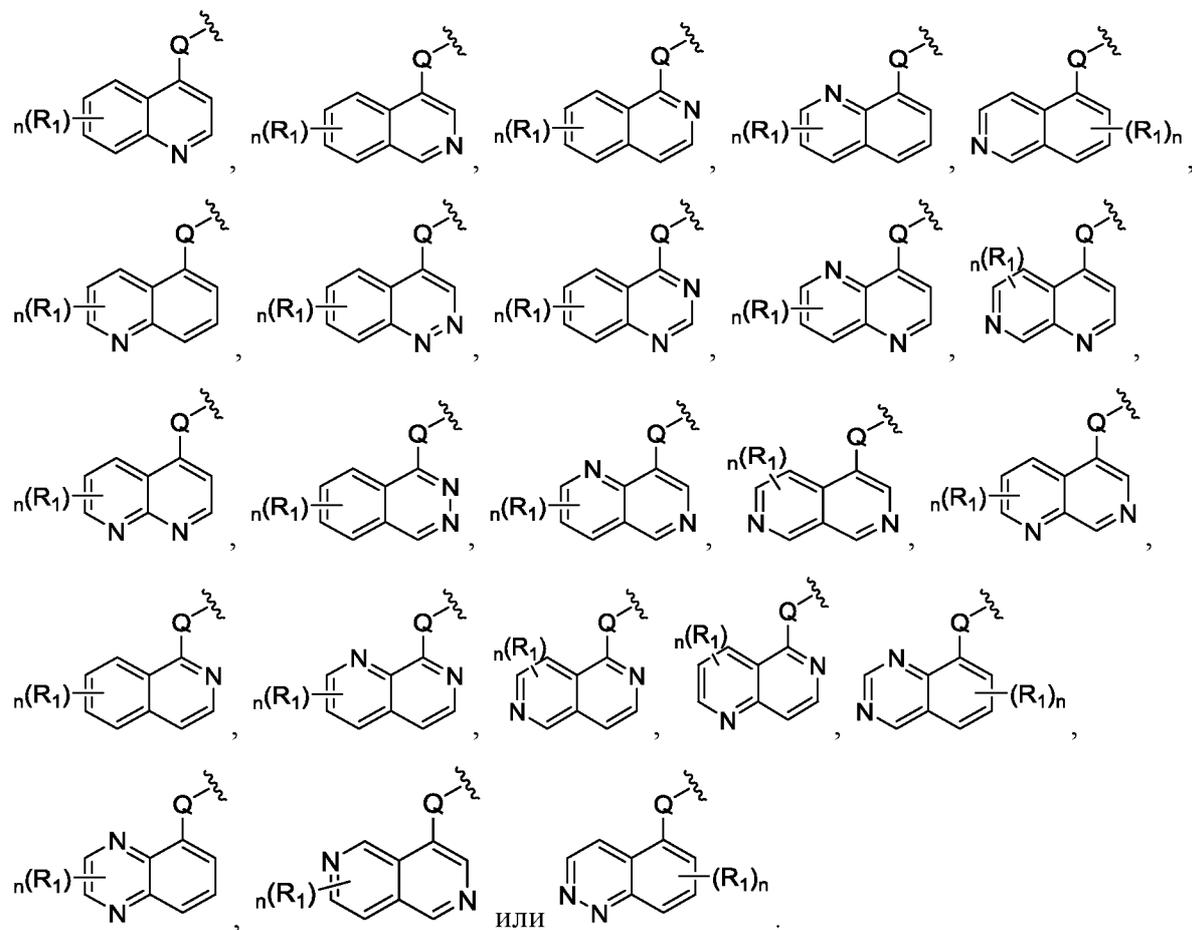
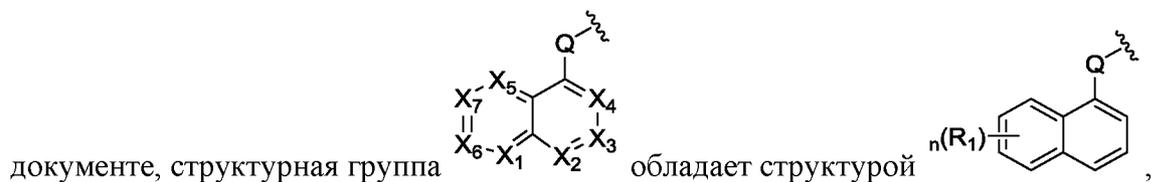
документе, структурная группа  обладает структурой .



[0017] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

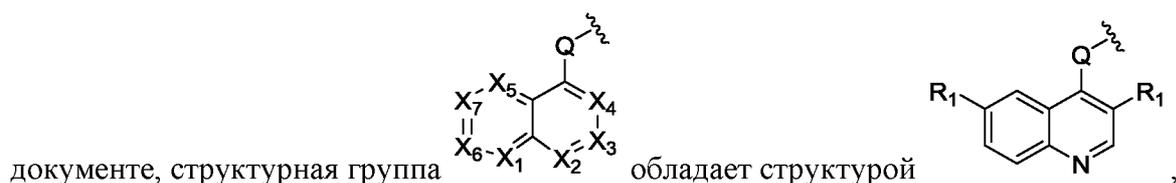


[0018] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

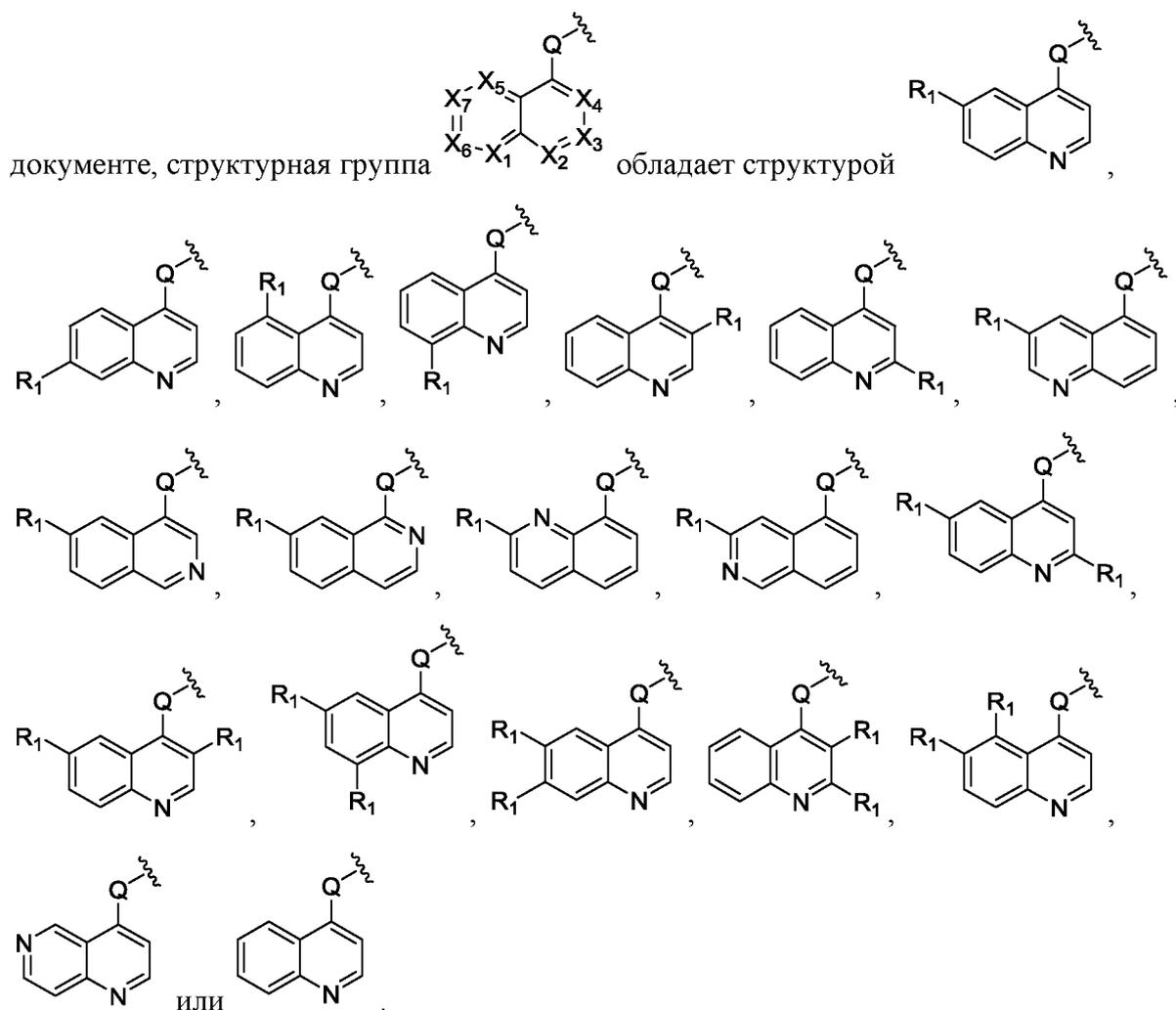


[0019] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, n является 0, 1 или 2.

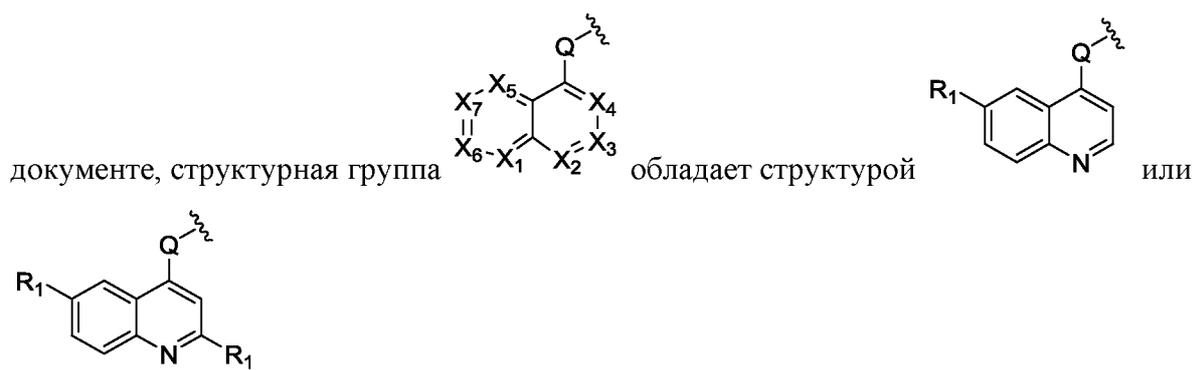
[0020] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



[0021] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



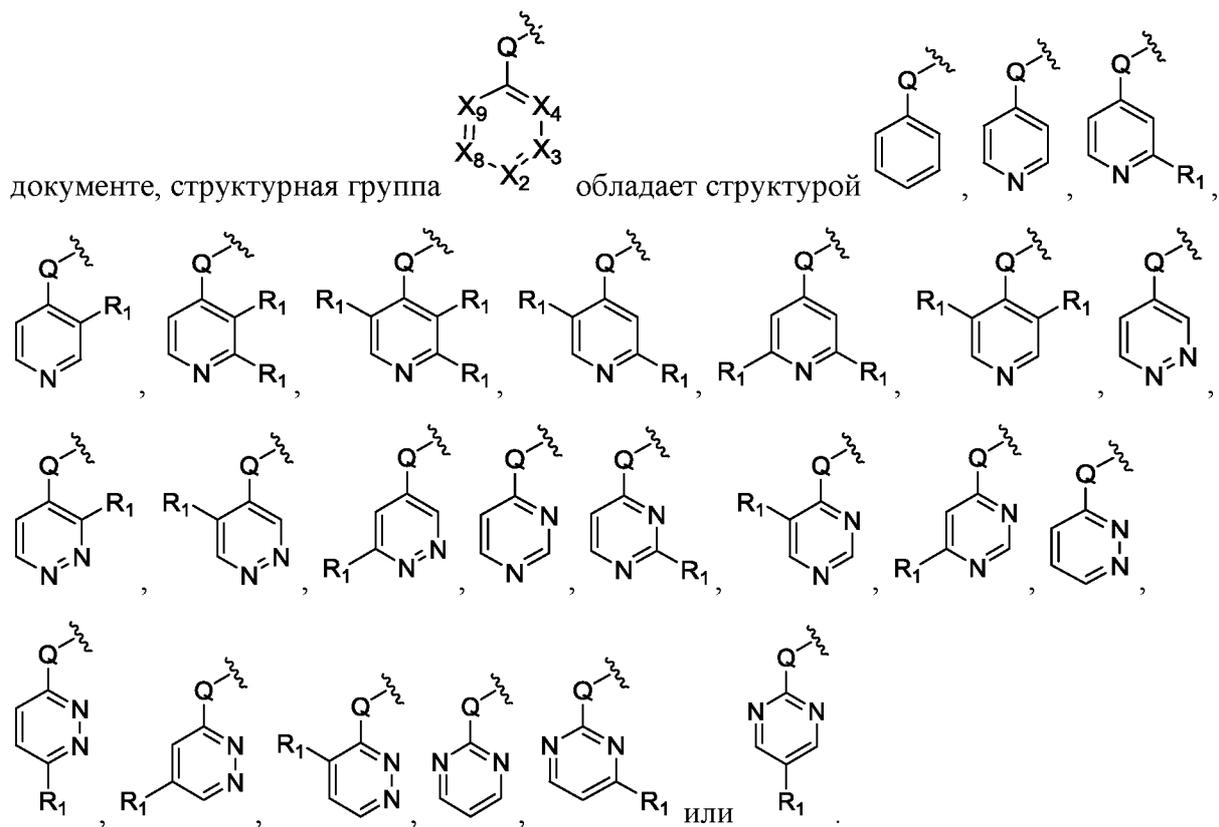
[0022] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



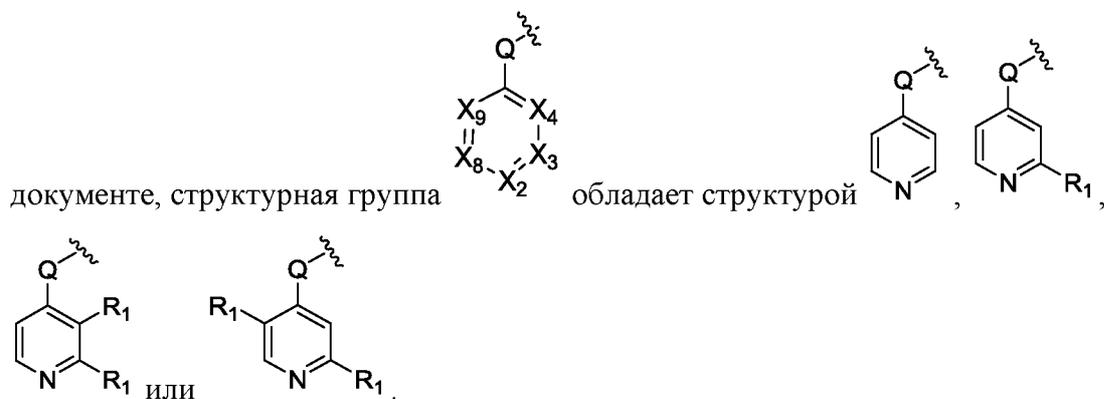
[0023] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



[0024] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



[0025] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



[0026] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, Q является O.

[0027] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, Q является NR_a , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$ или NSO_2R_a .

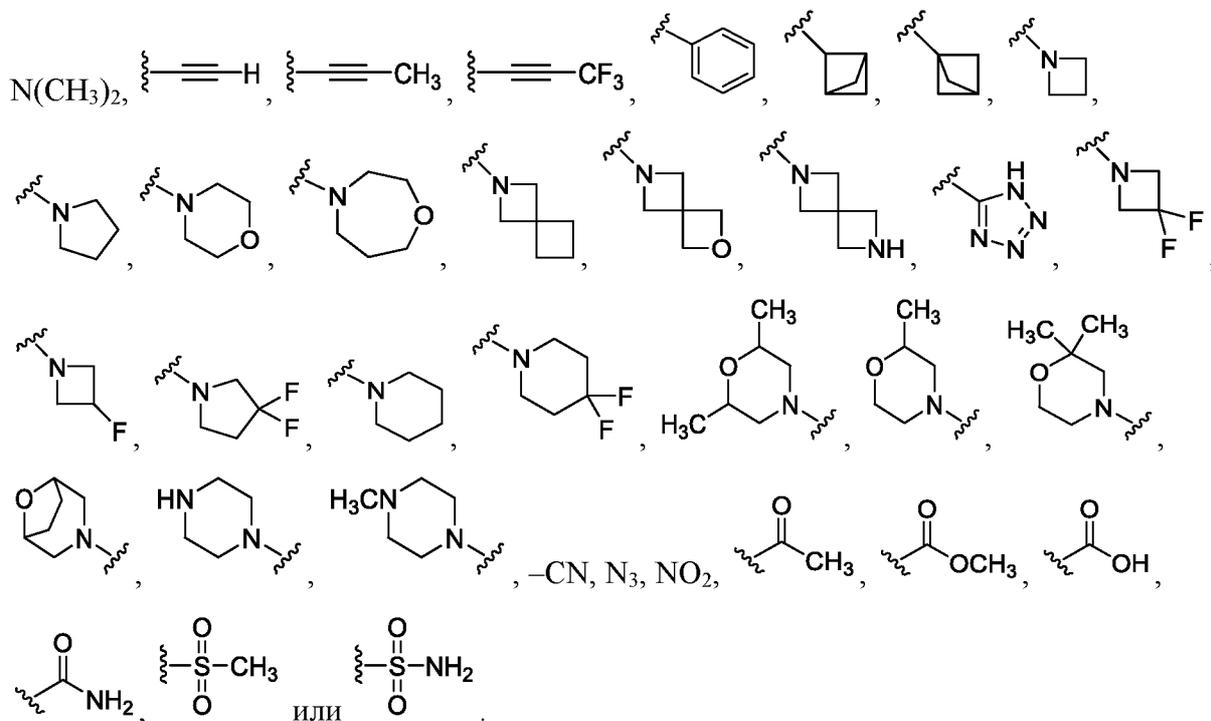
[0028] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R_1 независимо является H, D, галогеном, OR_a , $\text{N}(\text{R}_a)_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группой, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкинильной группой, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильной

группой, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группой, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, арильной группой, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группой, -CN, N₃, NO₂, COR_a, CO₂R_a, CON(R_a)₂, -SO₂R_a или -SO₂N(R_a)₂; при этом (C₃-C₇)гетероциклоалкильная группа является возможно замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами.

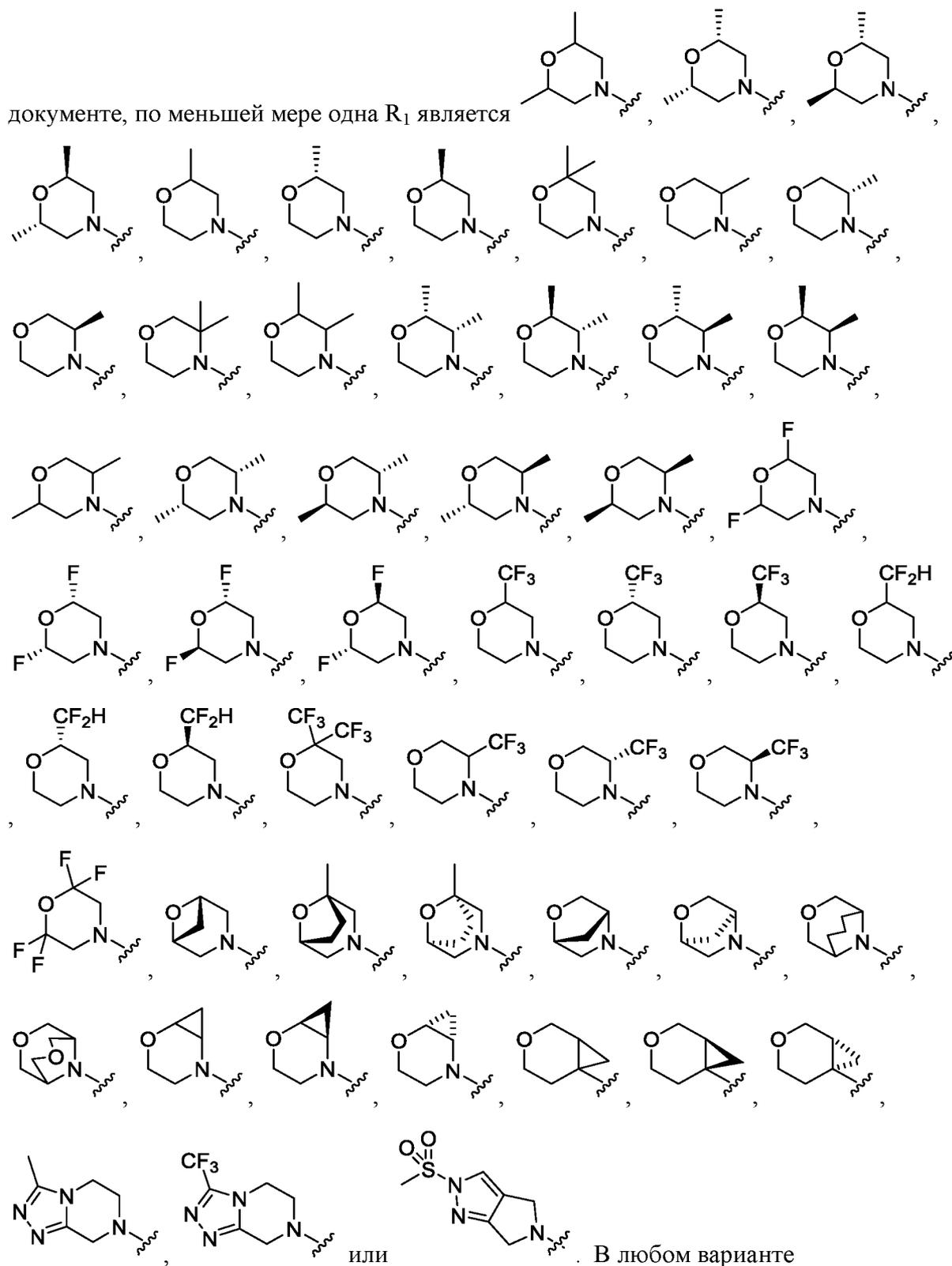
[0029] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R₁ независимо является H, галогеном, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группой, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, N(R_a)₂ или -CN; при этом (C₃-C₇)гетероциклоалкильная группа является возможно замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами.

[0030] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R₁ независимо является H, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)гетероциклогалогеналкильной группой или (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой; при этом (C₃-C₇)гетероциклоалкильная группа является возможно замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами.

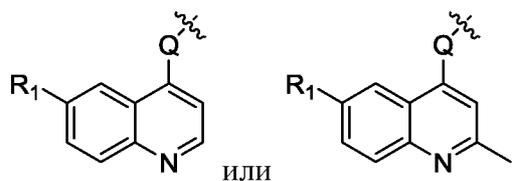
[0031] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R₁ независимо является H, D, F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, NH₂, NHCH₃,



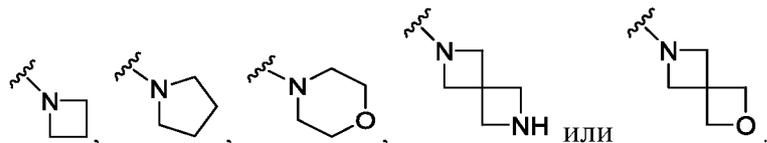
[0032] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



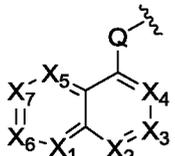
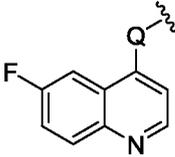
осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, A является

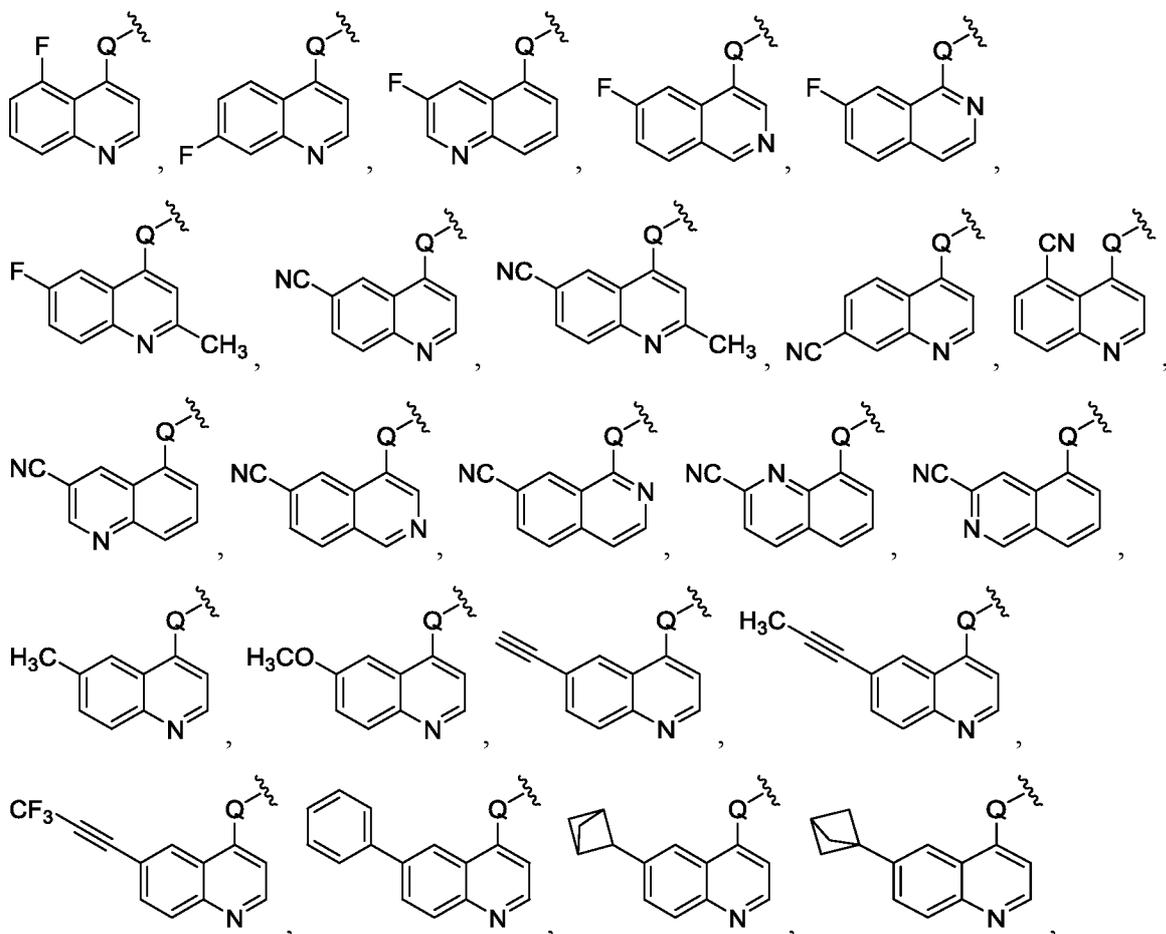


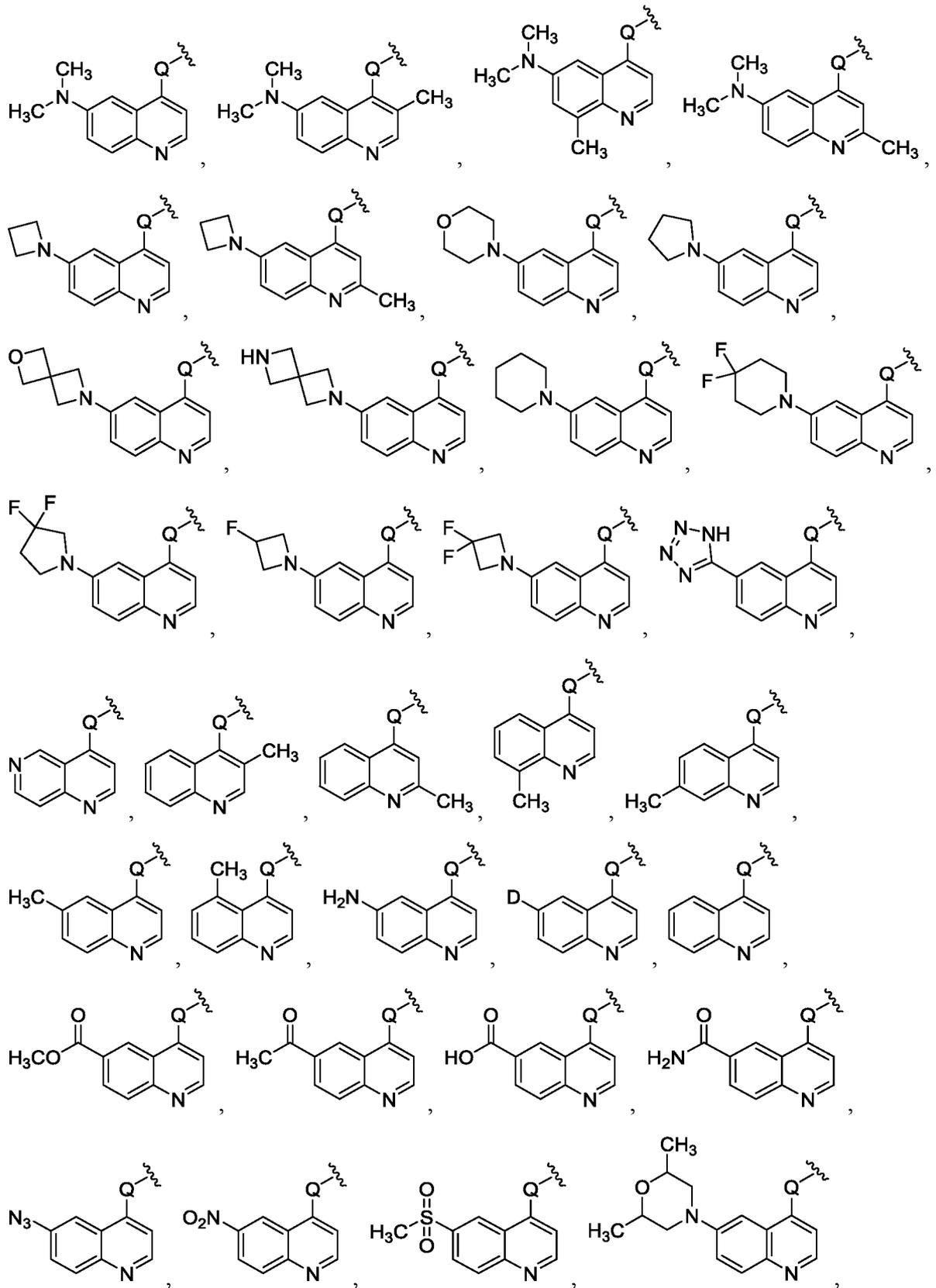
[0033] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R_1 независимо является H, D, F, CH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$,

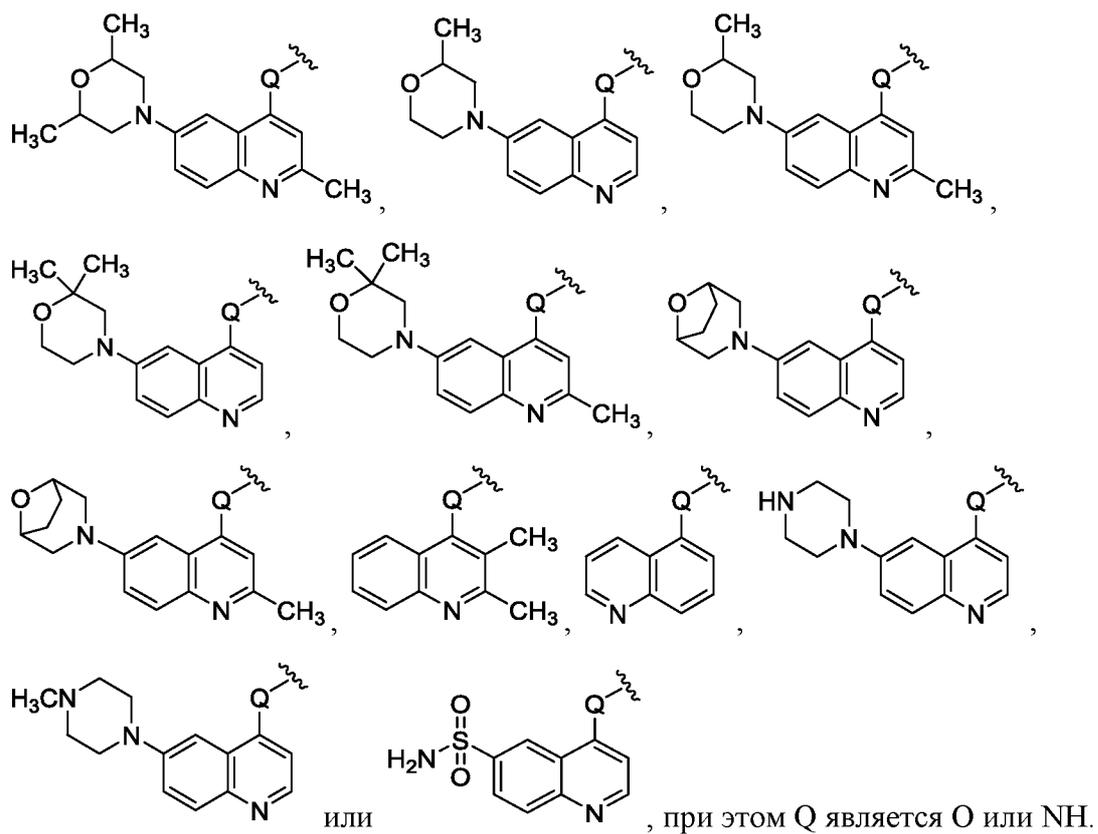


[0034] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, структурная группа  обладает структурой .

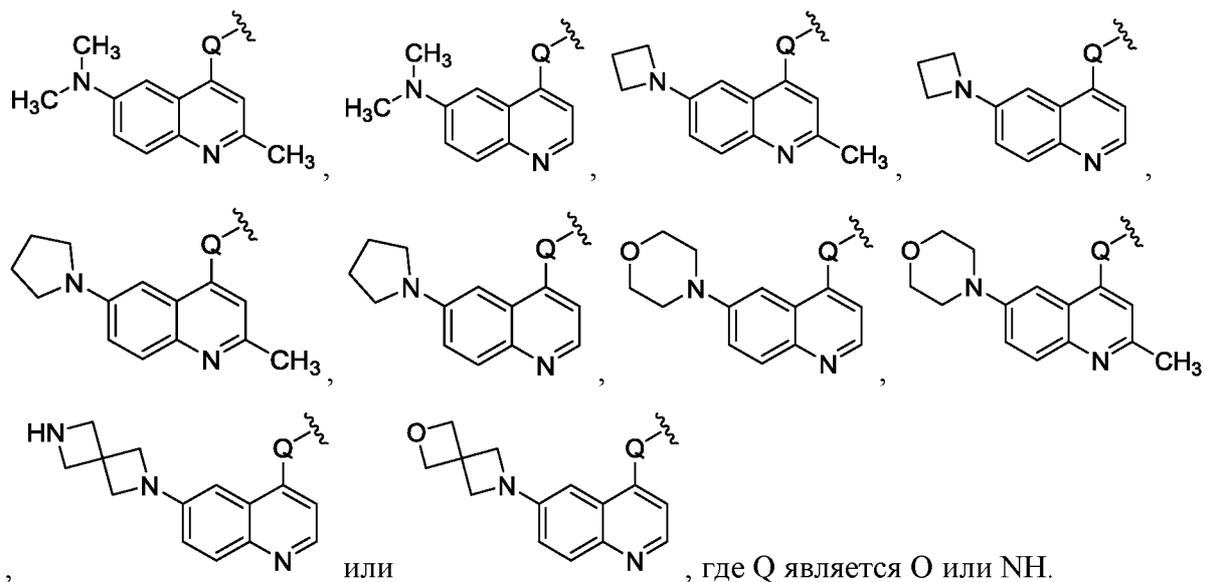




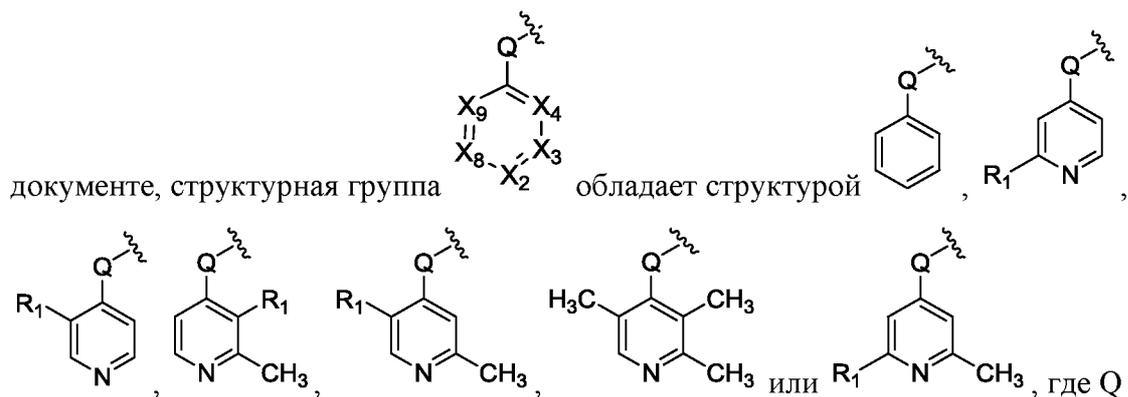


[0035] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, структурная группа обладает структурой

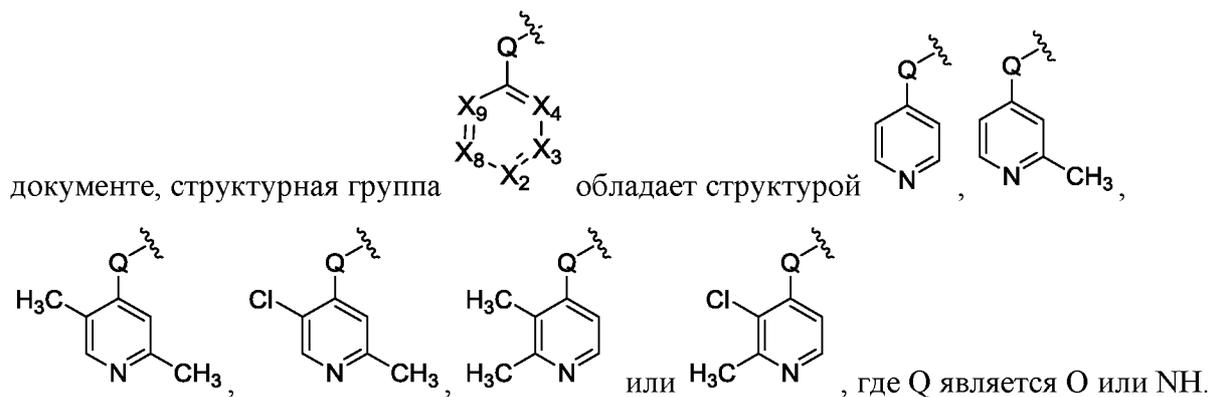


[0036] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

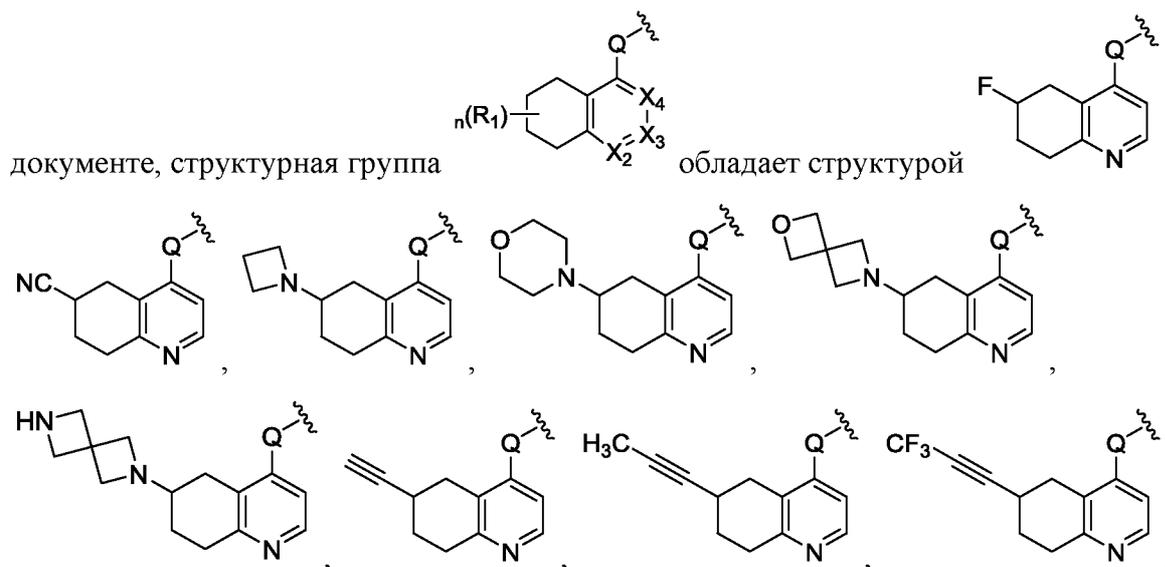


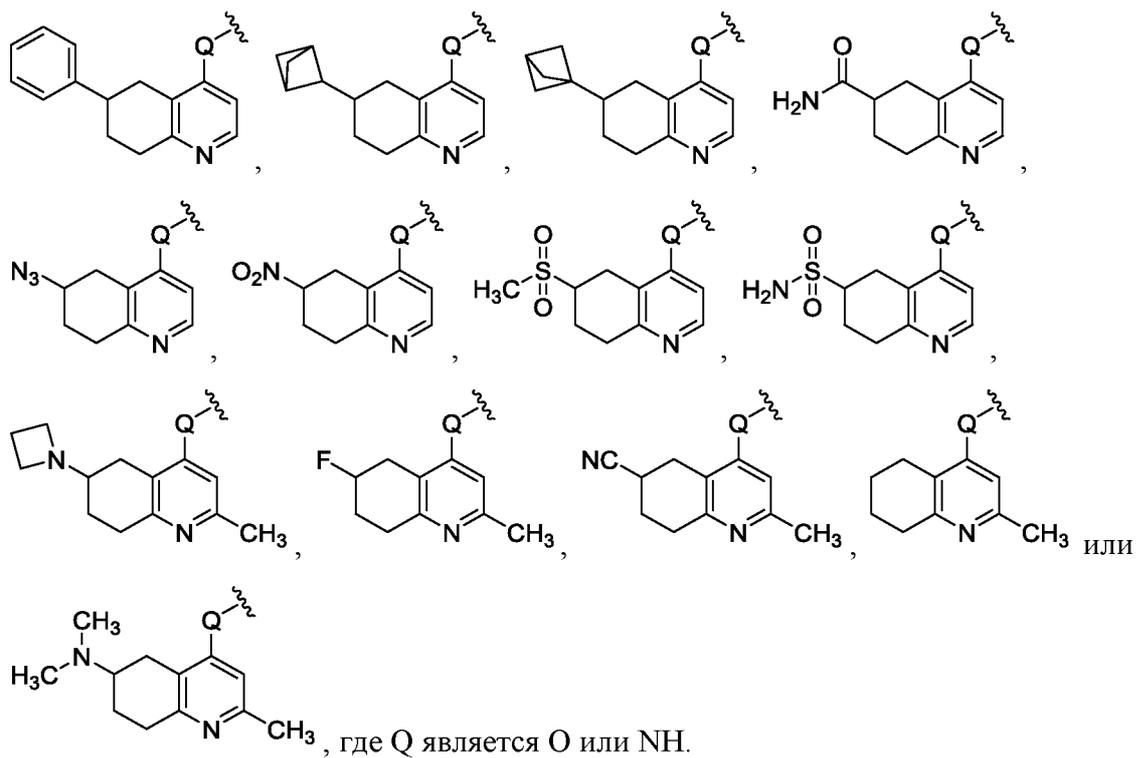
является O или NH и R₁ является H, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой или галогеном.

[0037] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



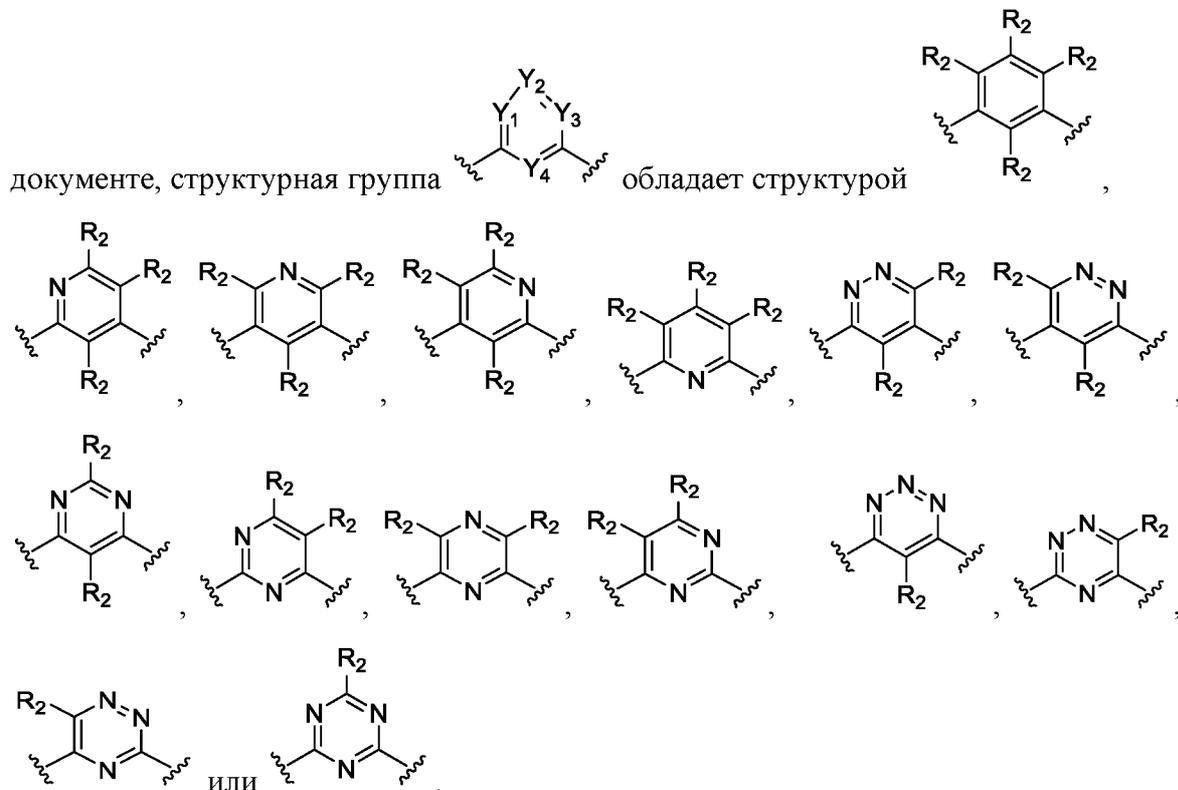
[0038] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



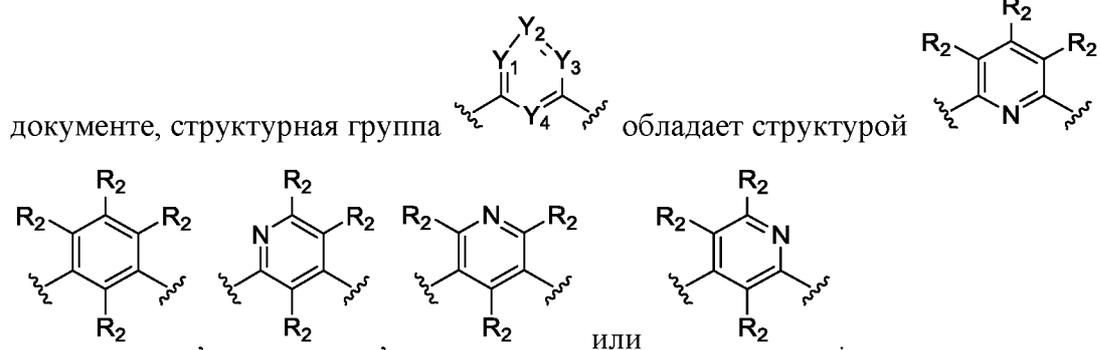


[0039] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, формула соединения соответствует Формуле Ia.

[0040] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

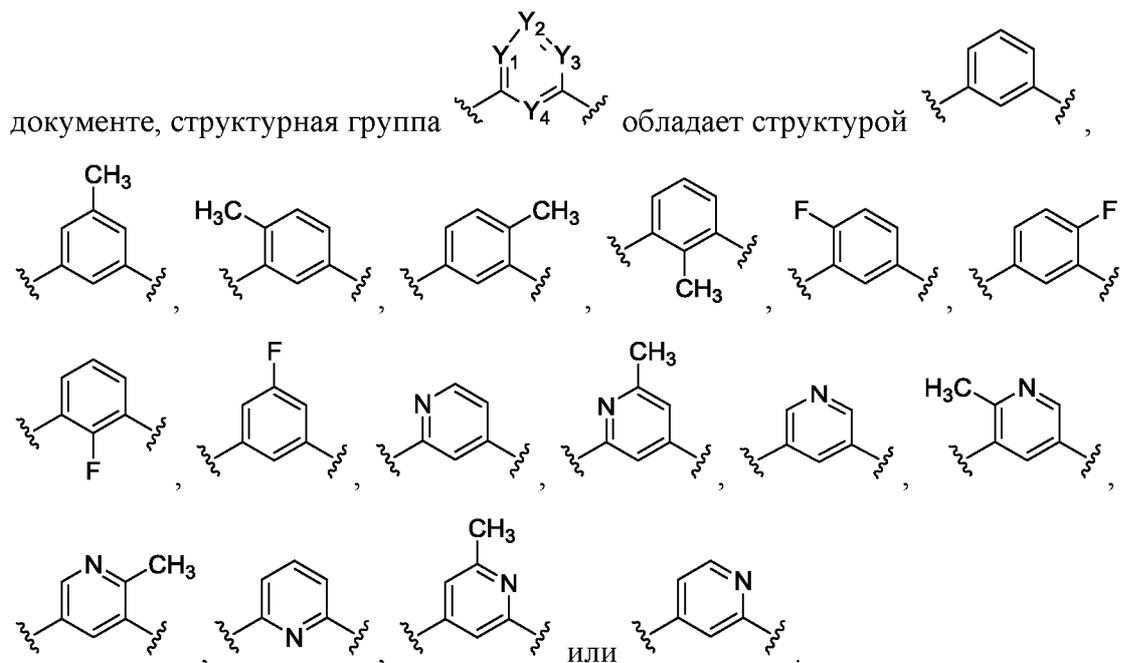


[0041] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

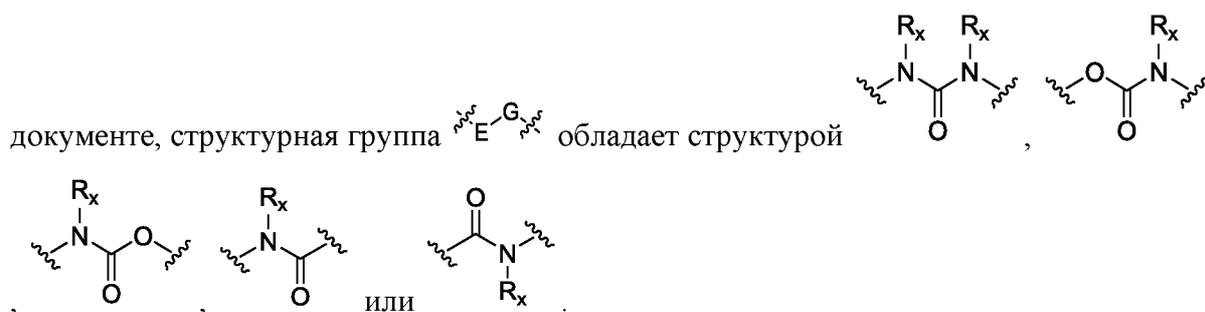


[0042] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R_2 независимо является H, галогеном, CH_3 , CF_3 , OH, NH_2 , $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$.

[0043] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



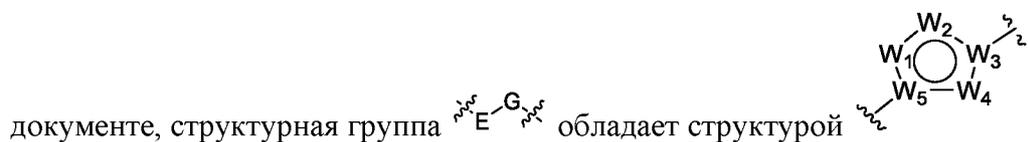
[0044] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



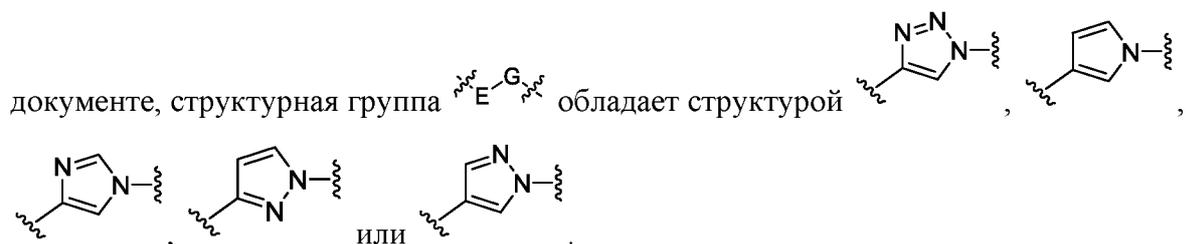
[0045] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



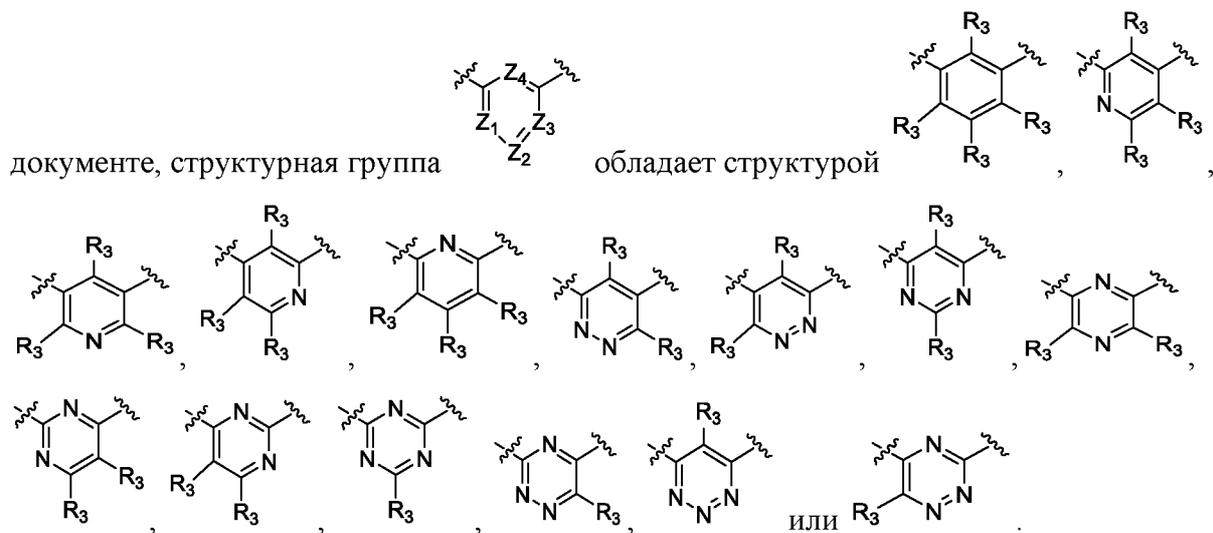
[0046] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



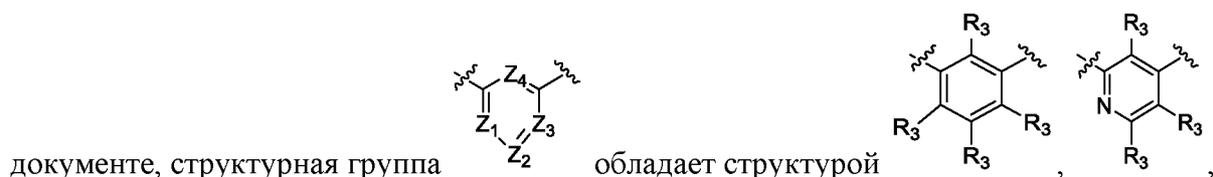
[0047] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

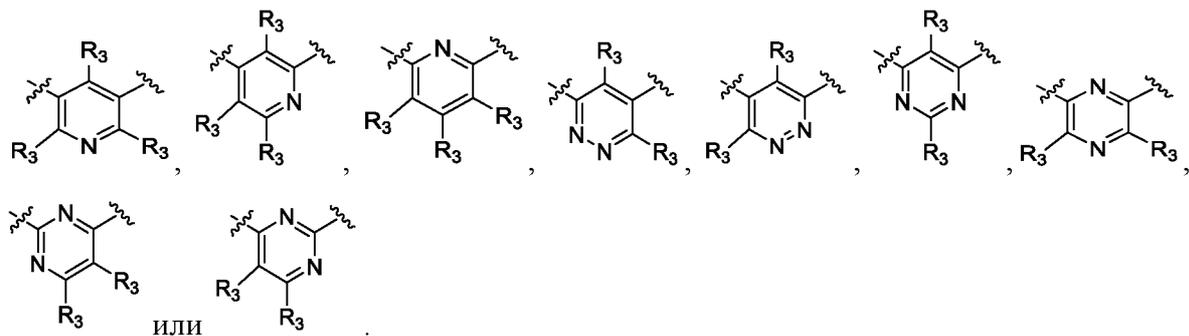


[0048] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



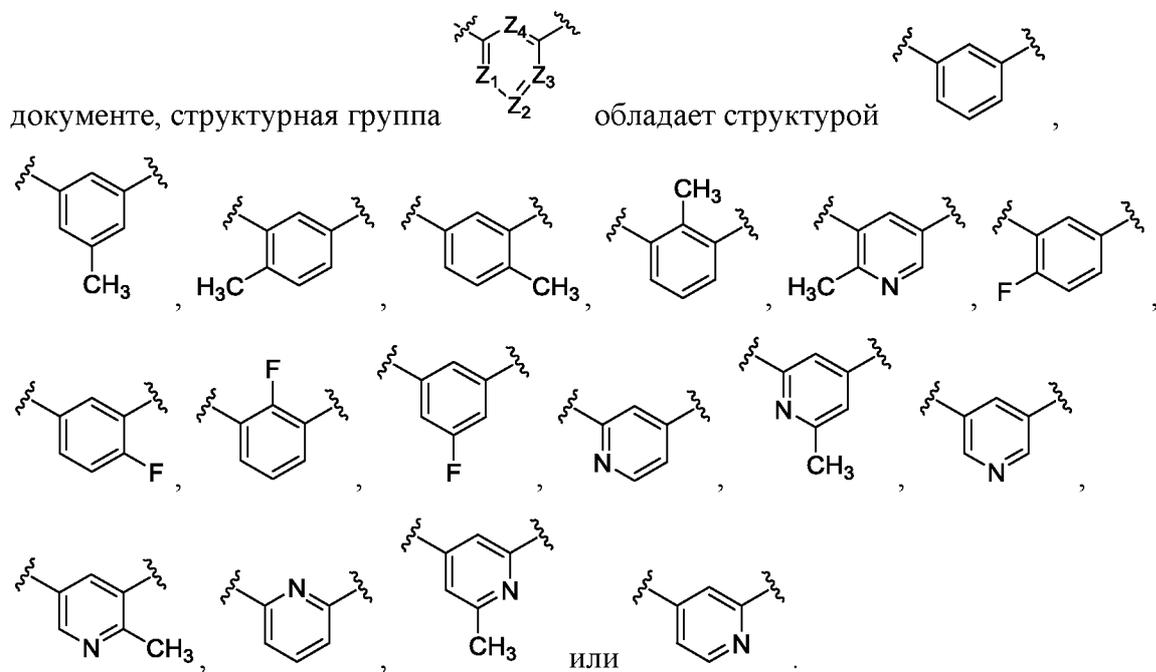
[0049] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



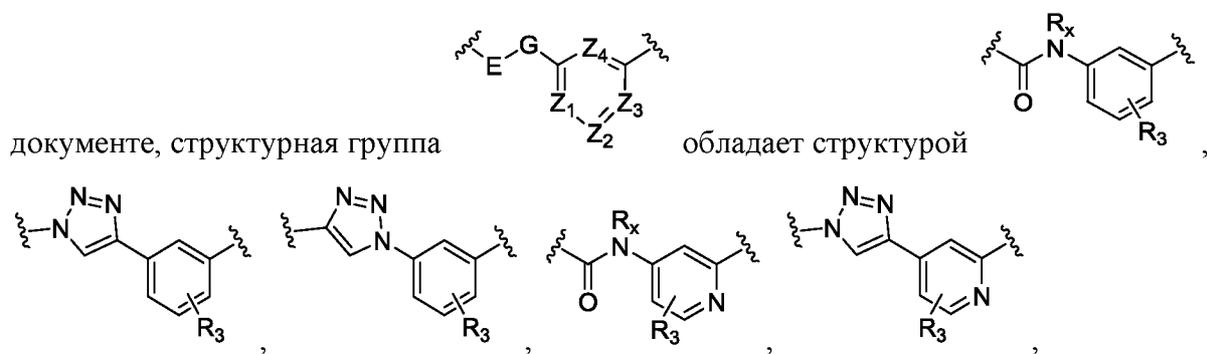


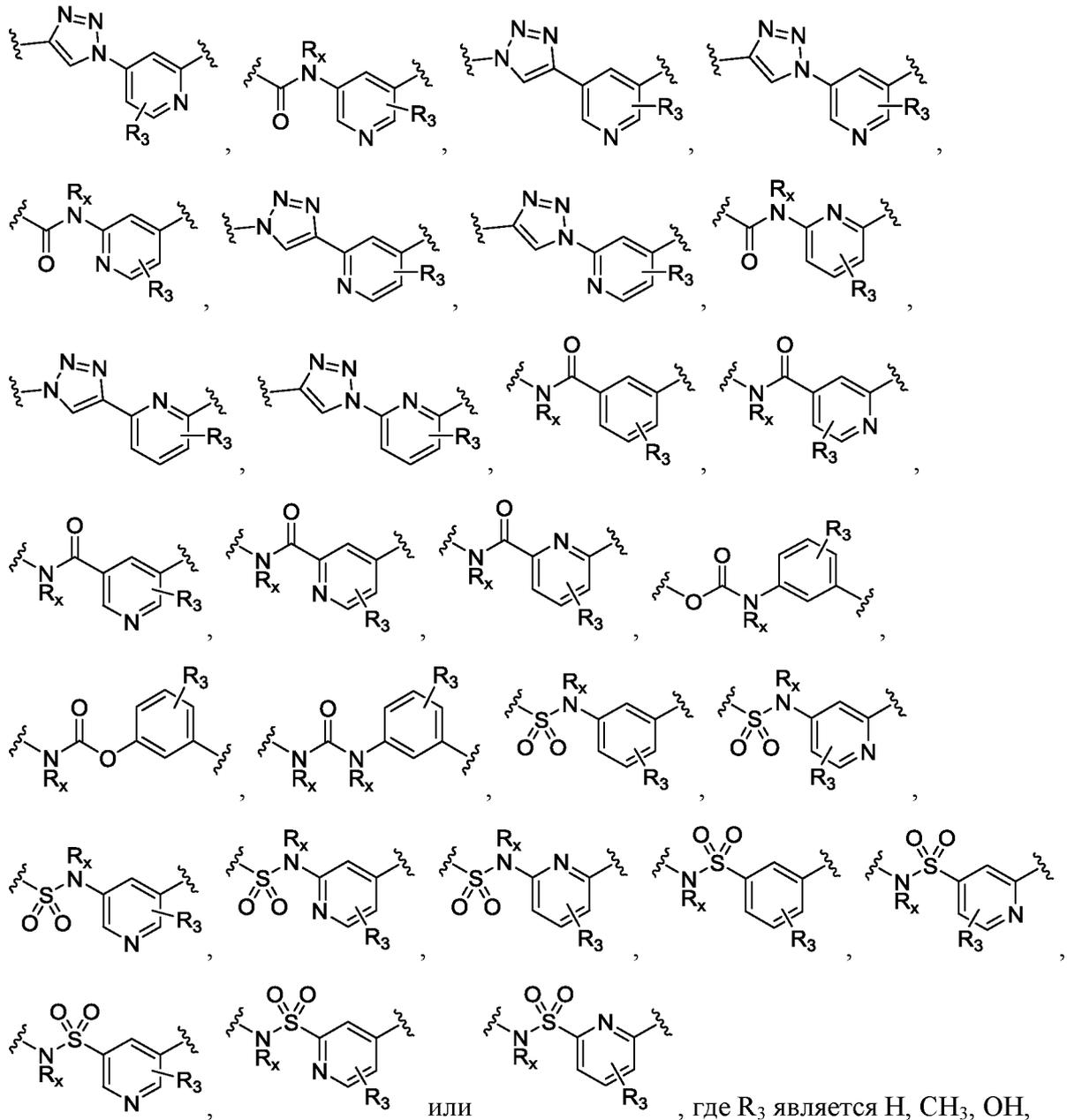
[0050] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R₃ является H, галогеном, CH₃, CF₃, OH, NH₂, –NHCH₃ или –N(CH₃)₂.

[0051] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



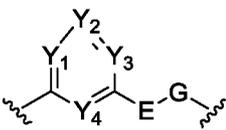
[0052] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

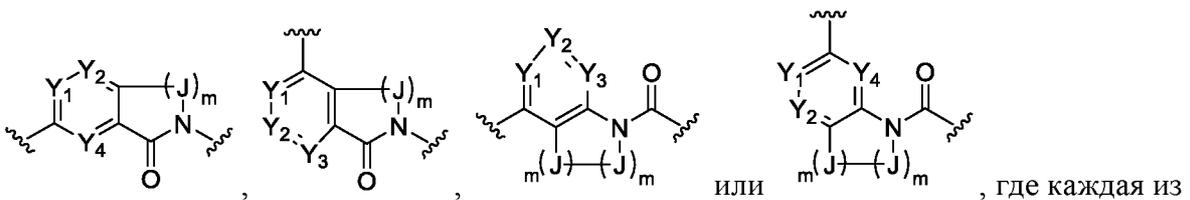




где R_3 является H, CH_3 , OH, галогеном или NH_2 ; и где R_x является H, CH_3 или CH_2CH_3 .

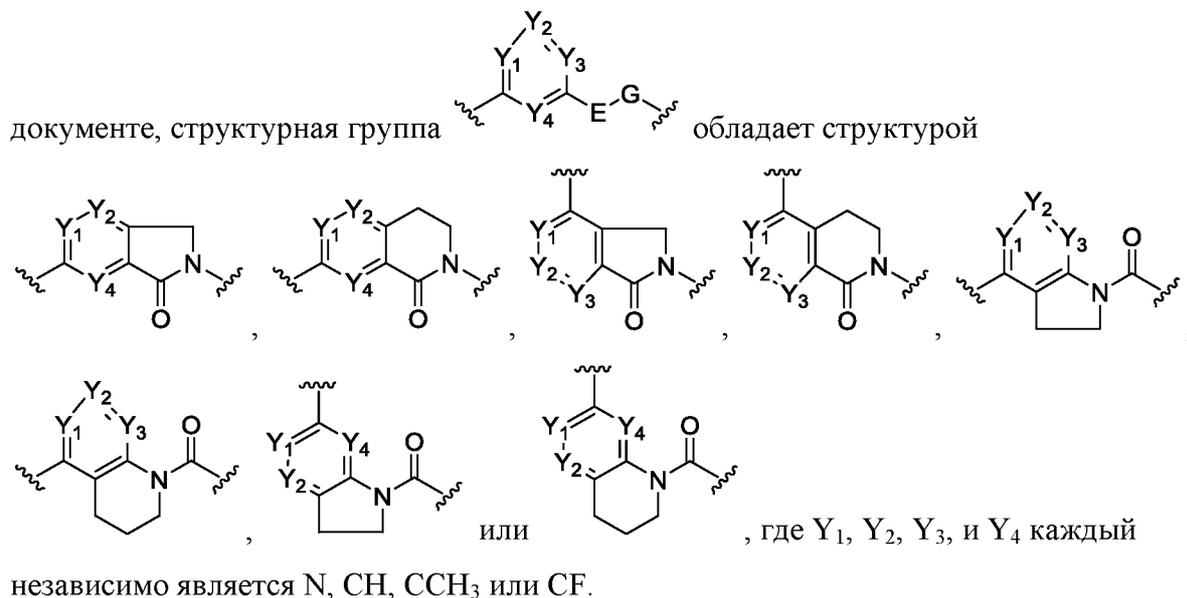
[0053] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, структурная группа  обладает структурой

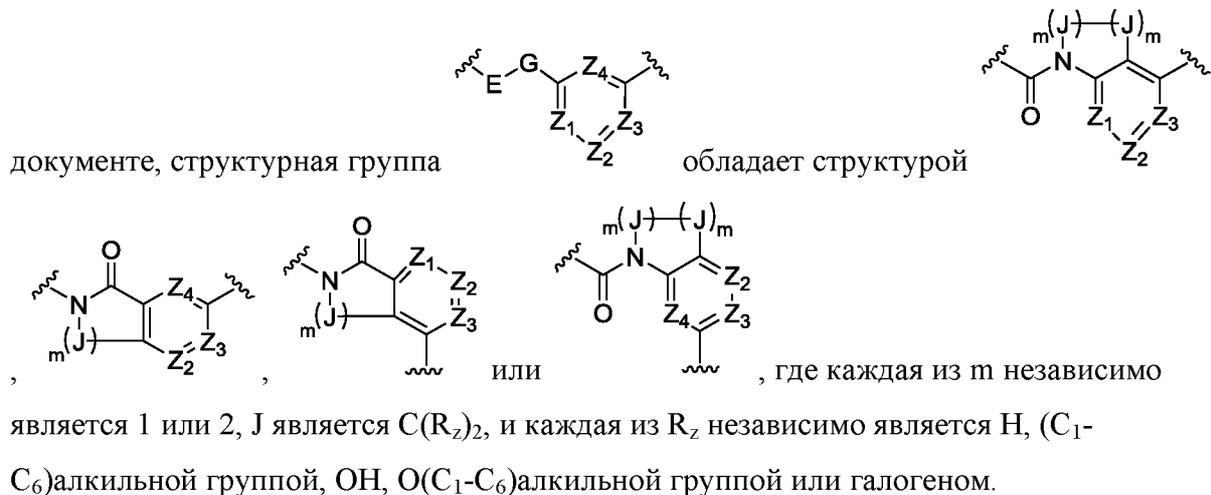


m независимо является 1 или 2, J является $C(R_y)_2$, и каждая из R_y независимо является H, (C_1-C_6) алкильной группой, OH, $O(C_1-C_6)$ алкильной группой или галогеном.

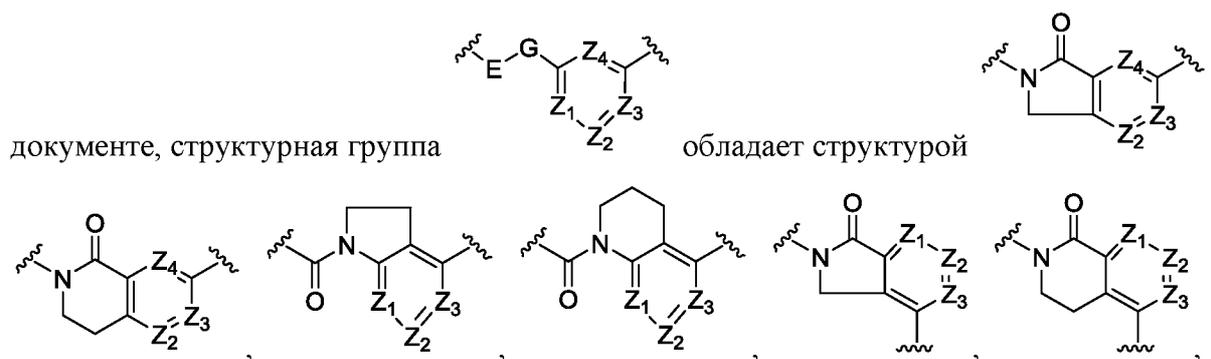
[0054] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

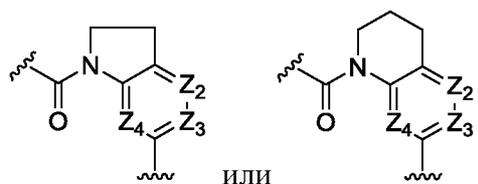


[0055] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



[0056] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



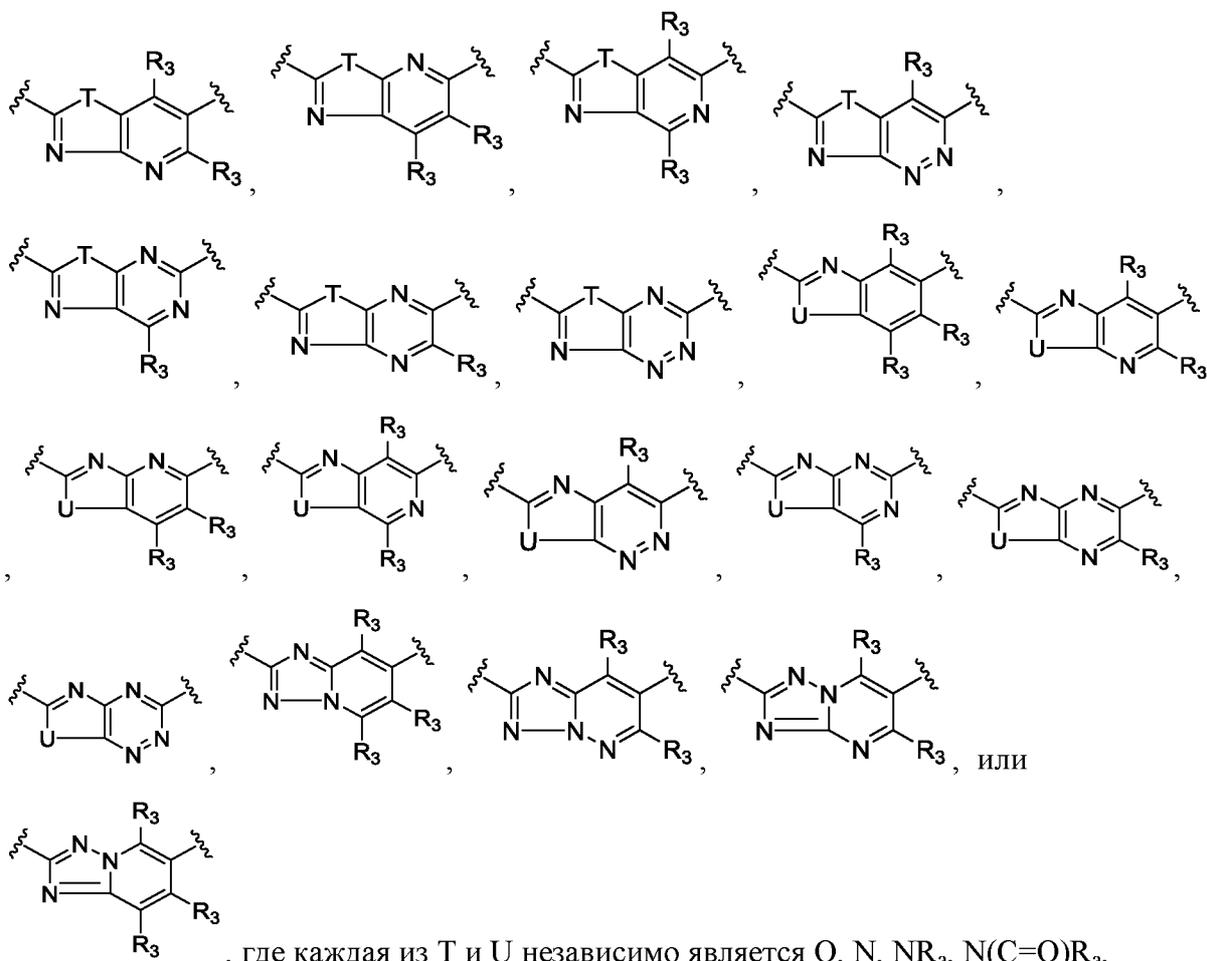


или , где Z_1 , Z_2 , Z_3 , и Z_4 каждый независимо является N, CH, CCH_3 или CF.

[0057] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, формула соединения соответствует Формуле Ib.

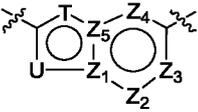
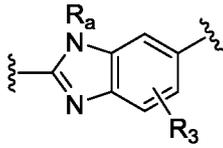
[0058] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

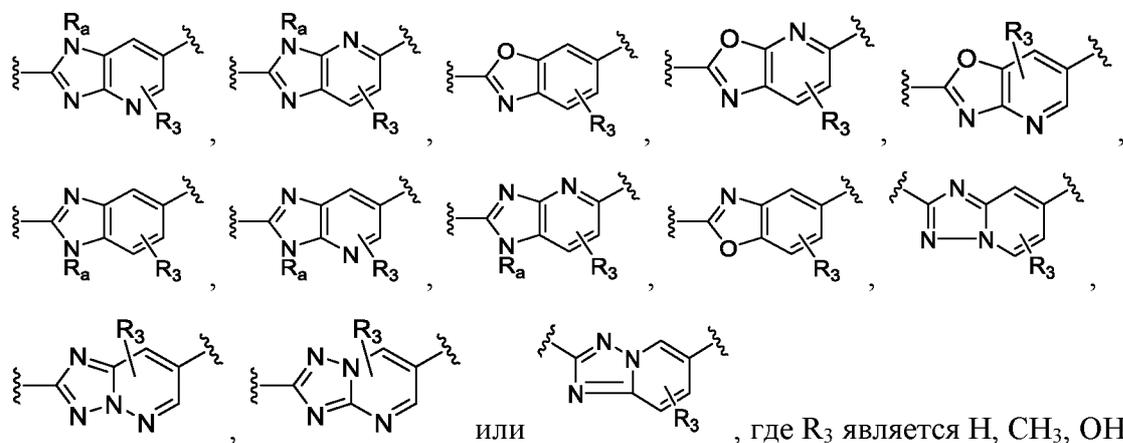
документе, структурная группа обладает структурой ,



, где каждая из T и U независимо является O, N, NR_a , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$, $\text{NC}(\text{R}_b)_2\text{OP}(\text{=O})(\text{OR}_b)_2$ или NSO_2R_a где это возможно с точки зрения валентности.

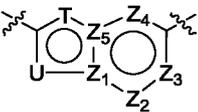
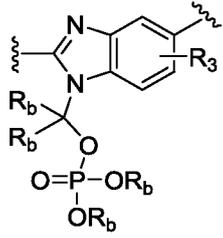
[0059] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

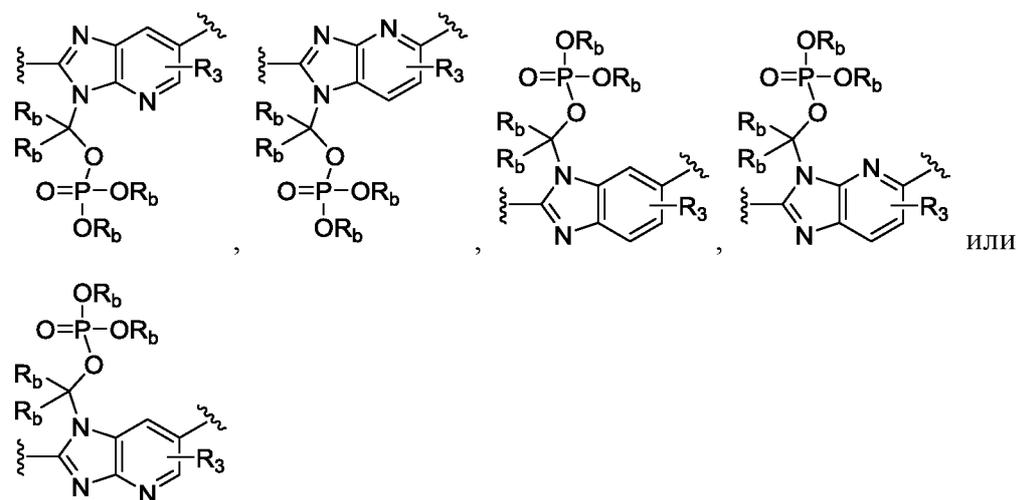
документе, структурная группа  обладает структурой ,



галогена или NH₂; и где R_a является H, CH₃ или CH₂CH₃.

[0060] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, структурная группа  обладает структурой ,

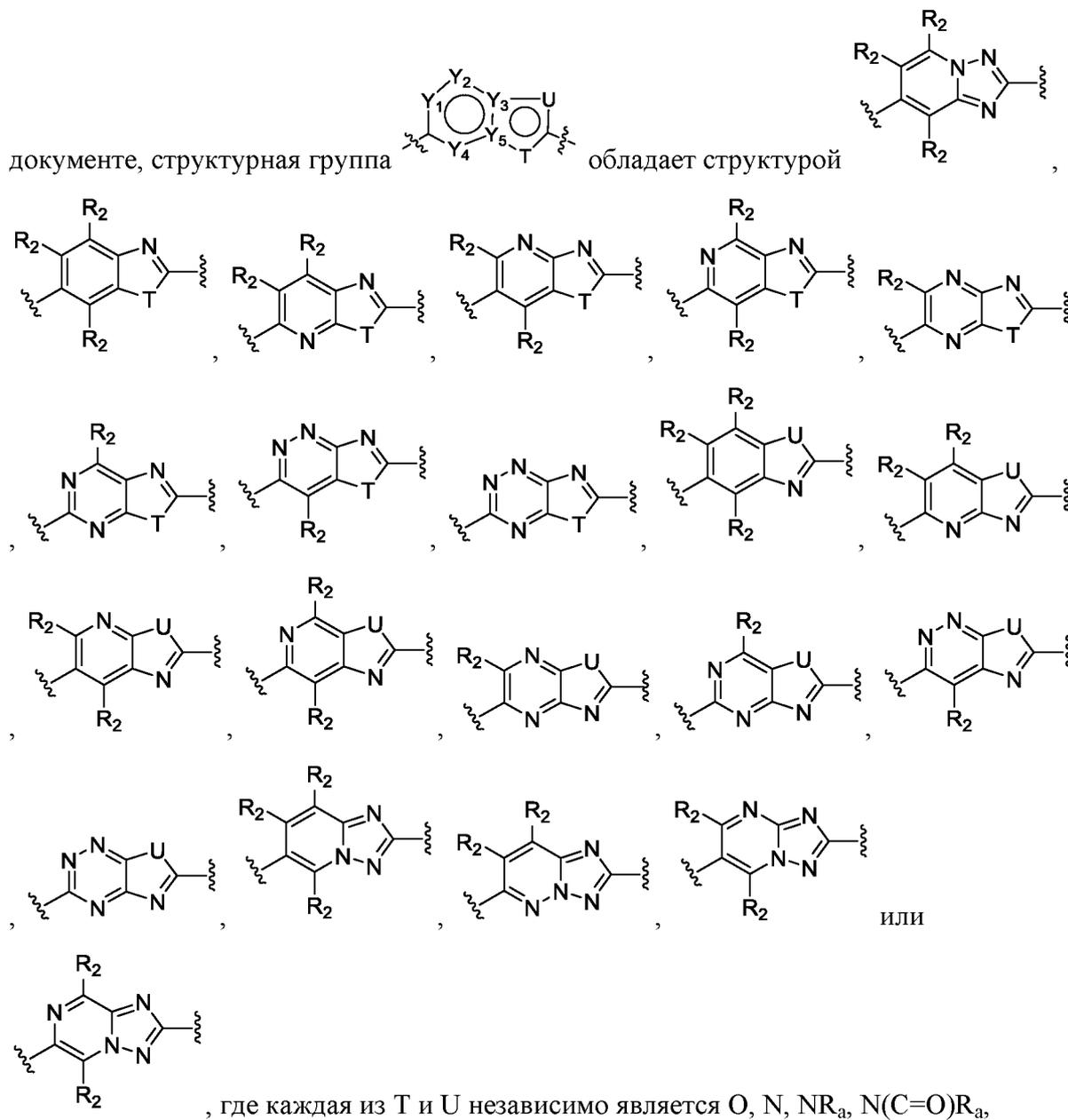


[0061] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R_b независимо является H или (C₁-C₆)алкильной группой.

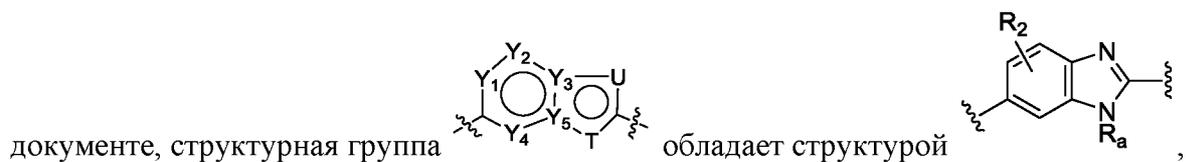
[0062] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R_b независимо является H, CH₃, CH₂CH₃ или CH(CH₃)₂.

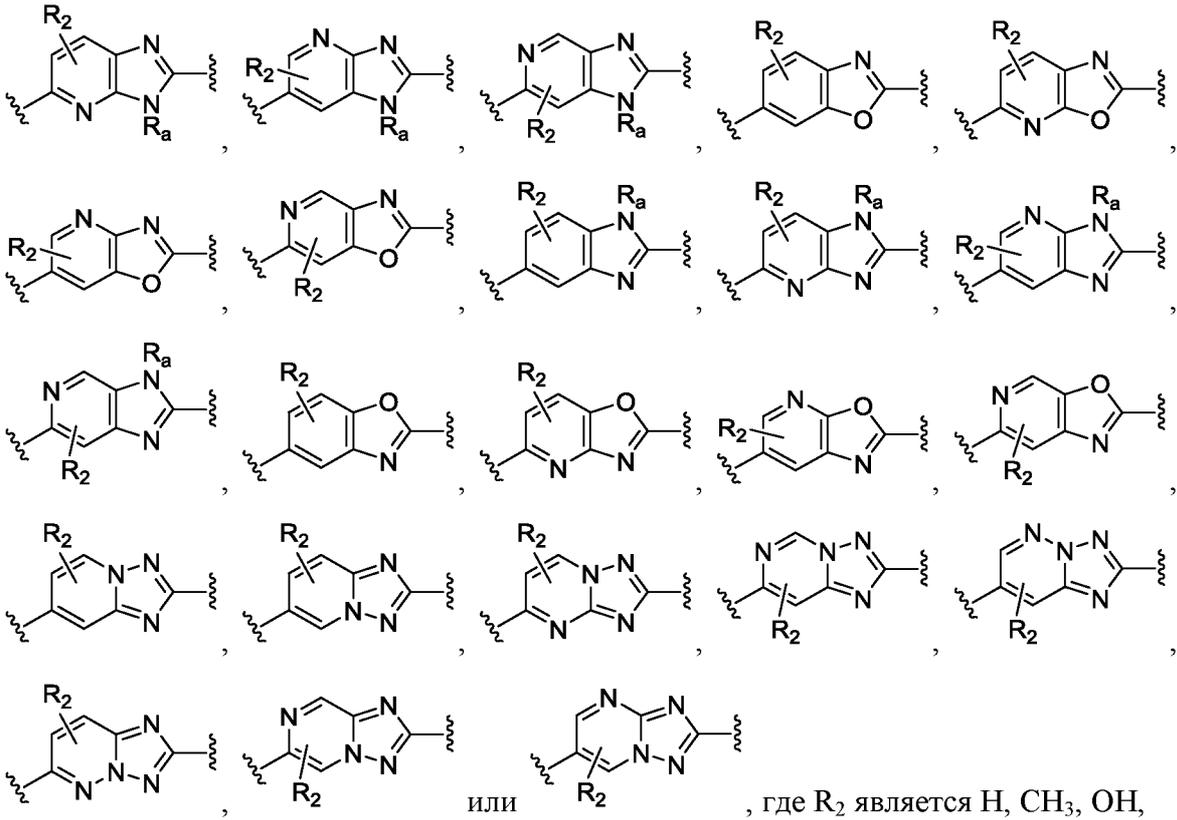
[0063] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, формула соединения соответствует Формуле Ic.

[0064] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



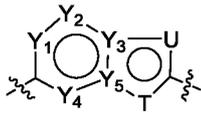
[0065] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



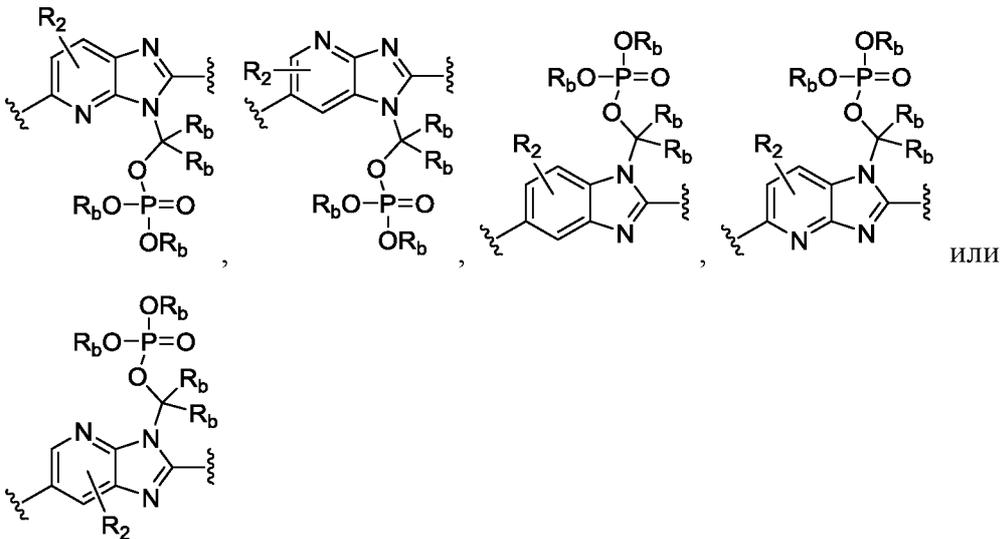
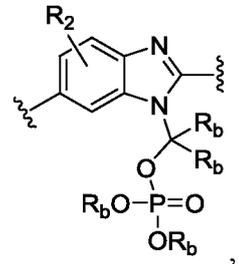


[0066] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, структурная группа



обладает структурой

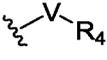
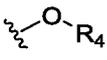


[0067] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R_b независимо является H или (C₁-C₆)алкильной группой.

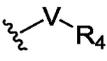
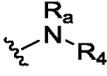
[0068] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R_b независимо является H, CH₃, CH₂CH₃ или CH(CH₃)₂.

[0069] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R_2 независимо является H, CH₃, OH, NH₂ или галогеном.

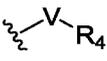
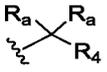
[0070] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, структурная группа  обладает структурой .

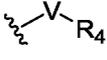
[0071] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, структурная группа  обладает структурой .

[0072] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

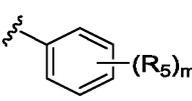
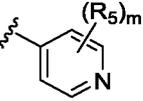
документе, структурная группа  обладает структурой .

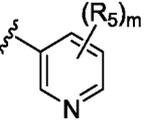
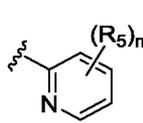
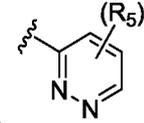
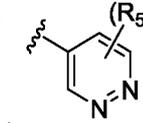
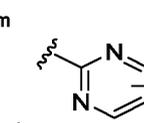
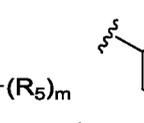
[0073] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

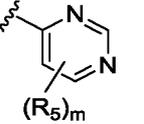
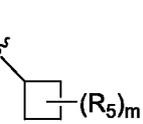
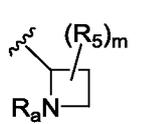
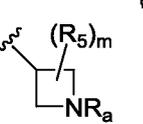
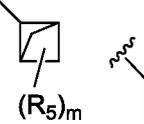
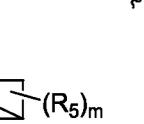
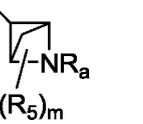
документе, V и R₄ структурной группы  вместе образуют (C₄-C₁₀)гетероспироалкильную группу.

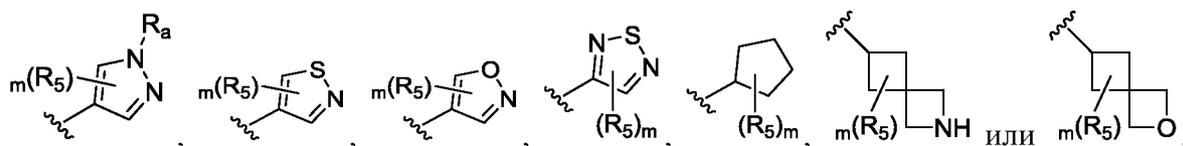
[0074] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, V отсутствует.

[0075] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, R₄ является (C₁-C₆)алкильной группой, , ,

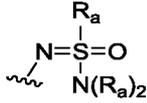
, , , , , ,

, , , , , , ,

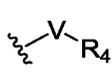
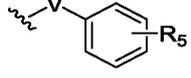


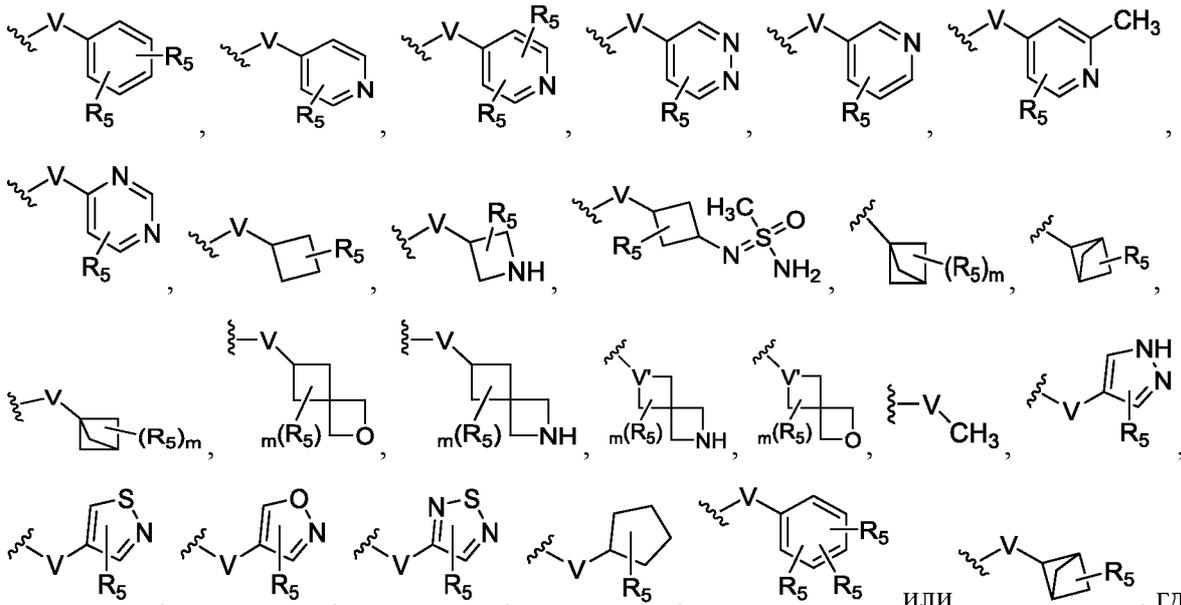
где m является числом от 0 до 3.

[0076] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R_5 независимо является H, (C_1-C_6) алкильной группой, галогеном,

OR_a , OH, NH_2 , $N(R_a)COR_a$, CN, CF_3 , (C_1-C_6) галогеналкильной группой или  и каждая из R_a независимо является H, (C_2-C_6) алкенильной группой или (C_1-C_6) алкильной группой.

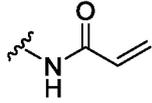
[0077] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, структурная группа  обладает структурой ,



где V является $C(R_a)_2$, O, NR_a , $N(C=O)R_a$ или NSO_2R_a и V' является CR_a или N.

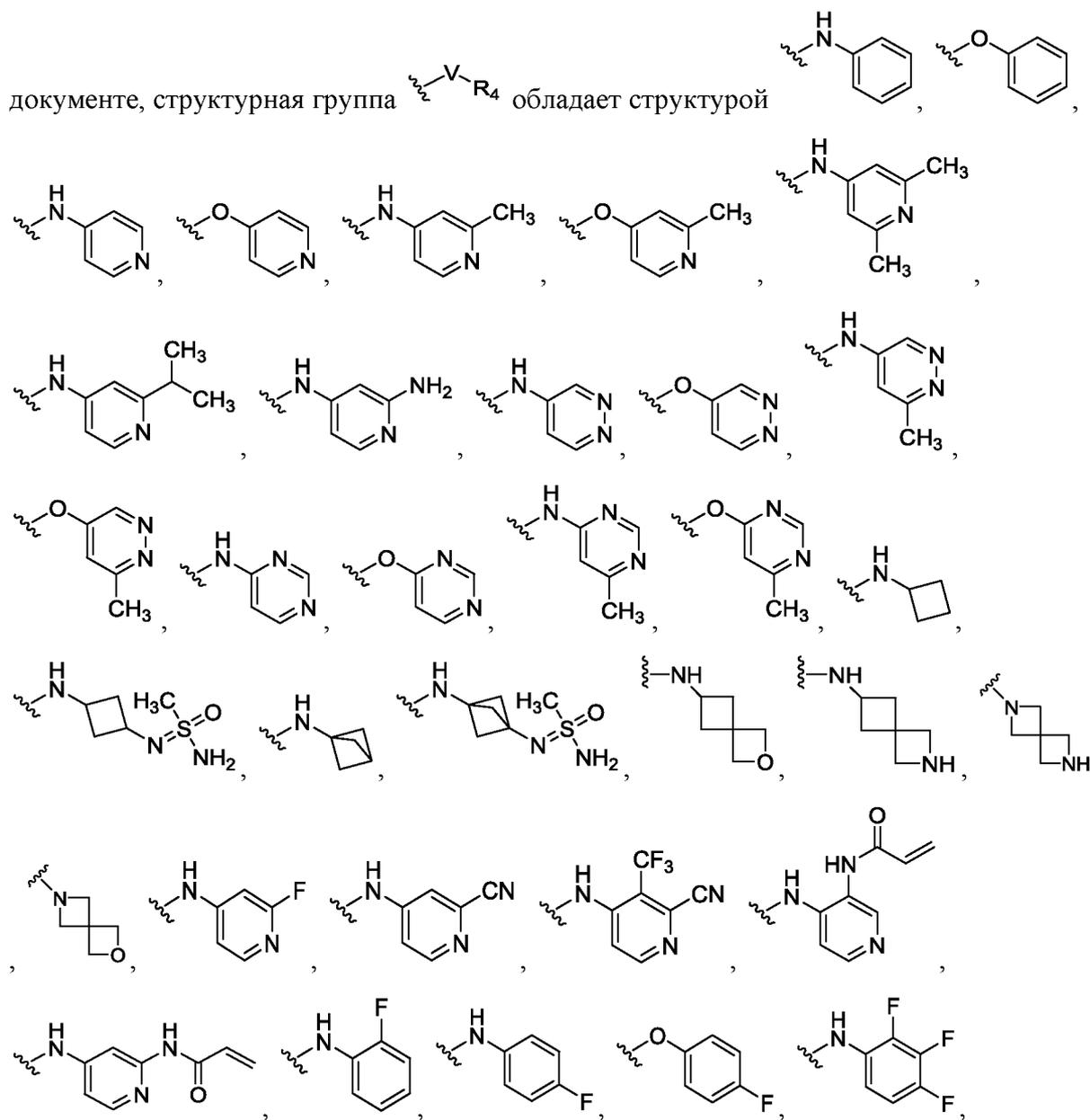
[0078] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

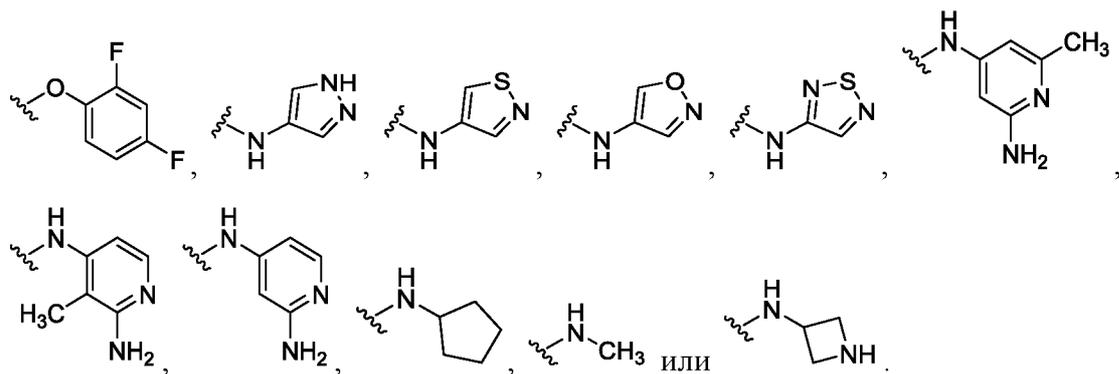
документе, каждая из R_5 независимо является H, CH_3 , галогеном, OH, CN, , CF_3 , (C_1-C_6) галогеналкильной группой или NH_2 .

[0079] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R_a независимо является H, (C₂-C₆)алкенильной группой или (C₁-C₆)алкильной группой.

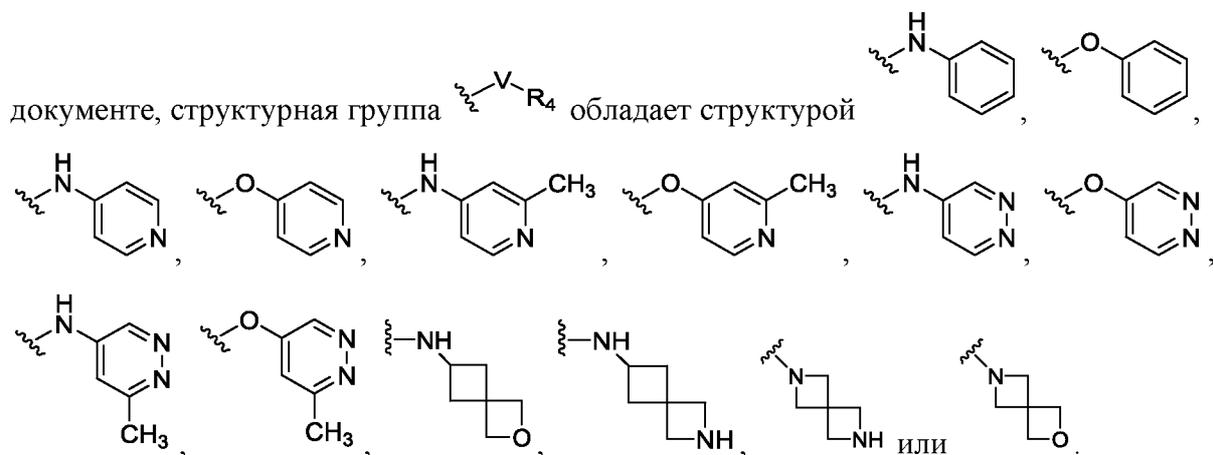
[0080] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, каждая из R_a является H, CH₃ или CH₂CH₃.

[0081] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

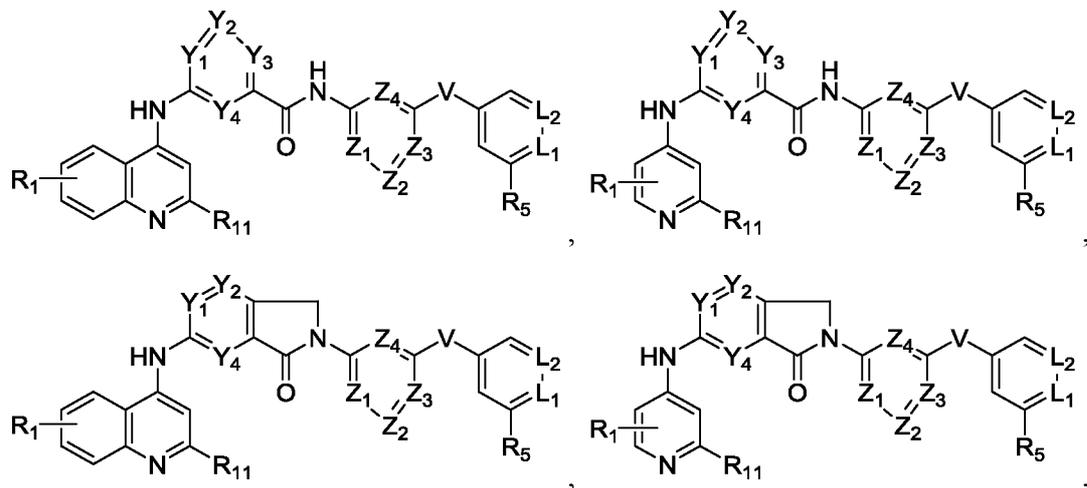


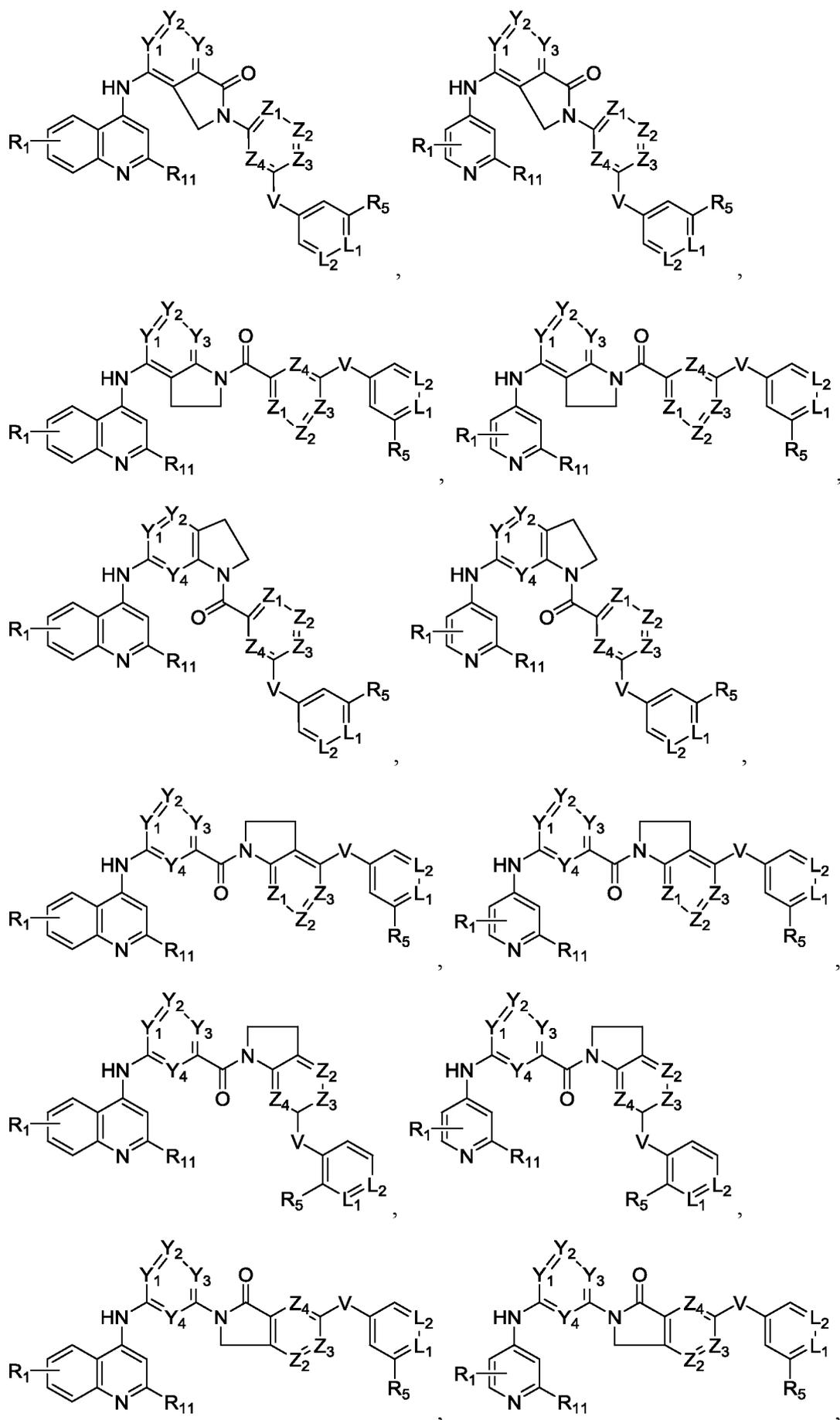


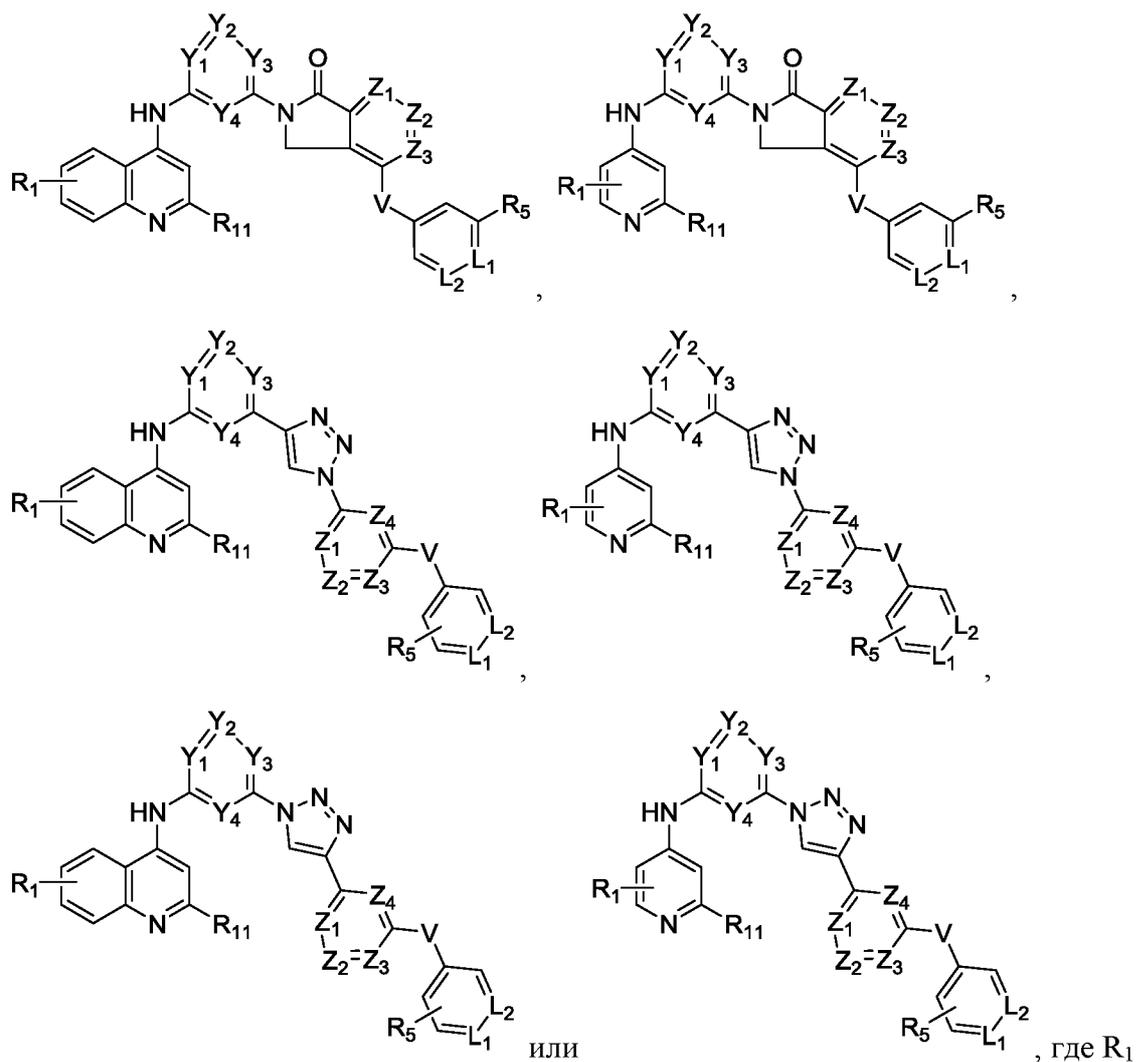
[0082] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом



[0083] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, соединение Формулы Ia обладает структурой

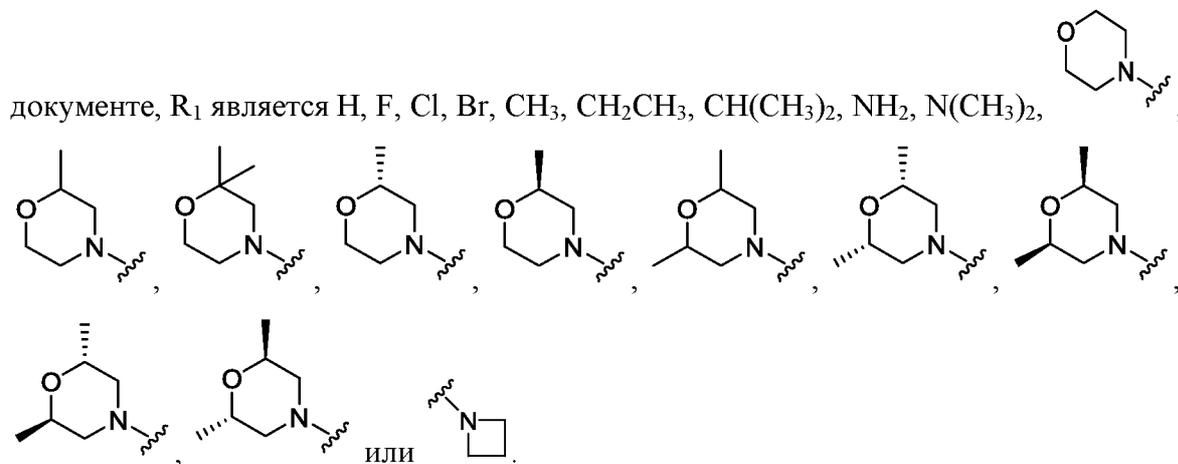




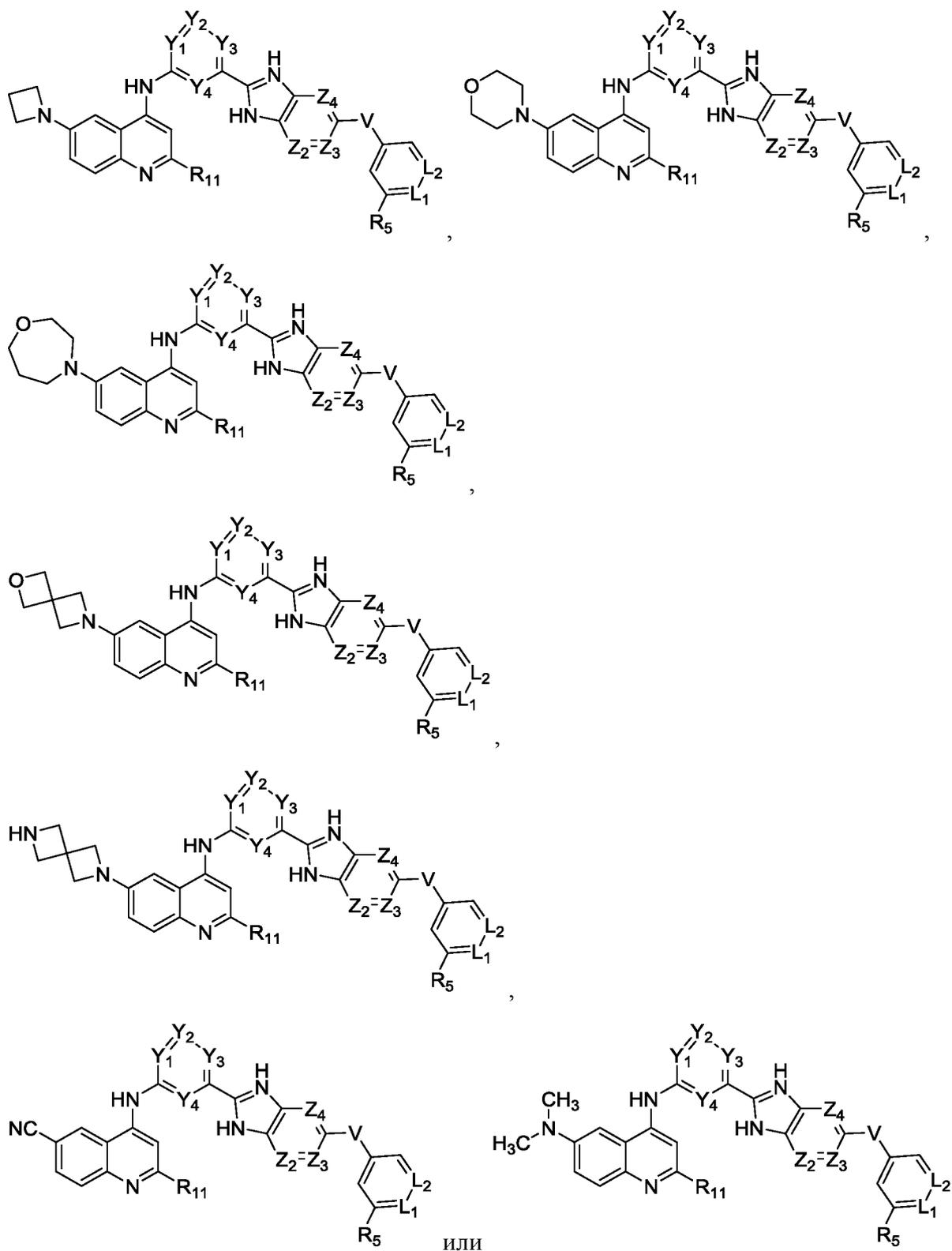


является H, (C_1-C_6) алкильной группой, $N(R_a)_2$, (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группой или галогеном; R_5 и R_{11} каждый независимо является H или CH_3 ; $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, L_1$, и L_2 каждый независимо является CH или N; и V является NH или O.

[0084] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

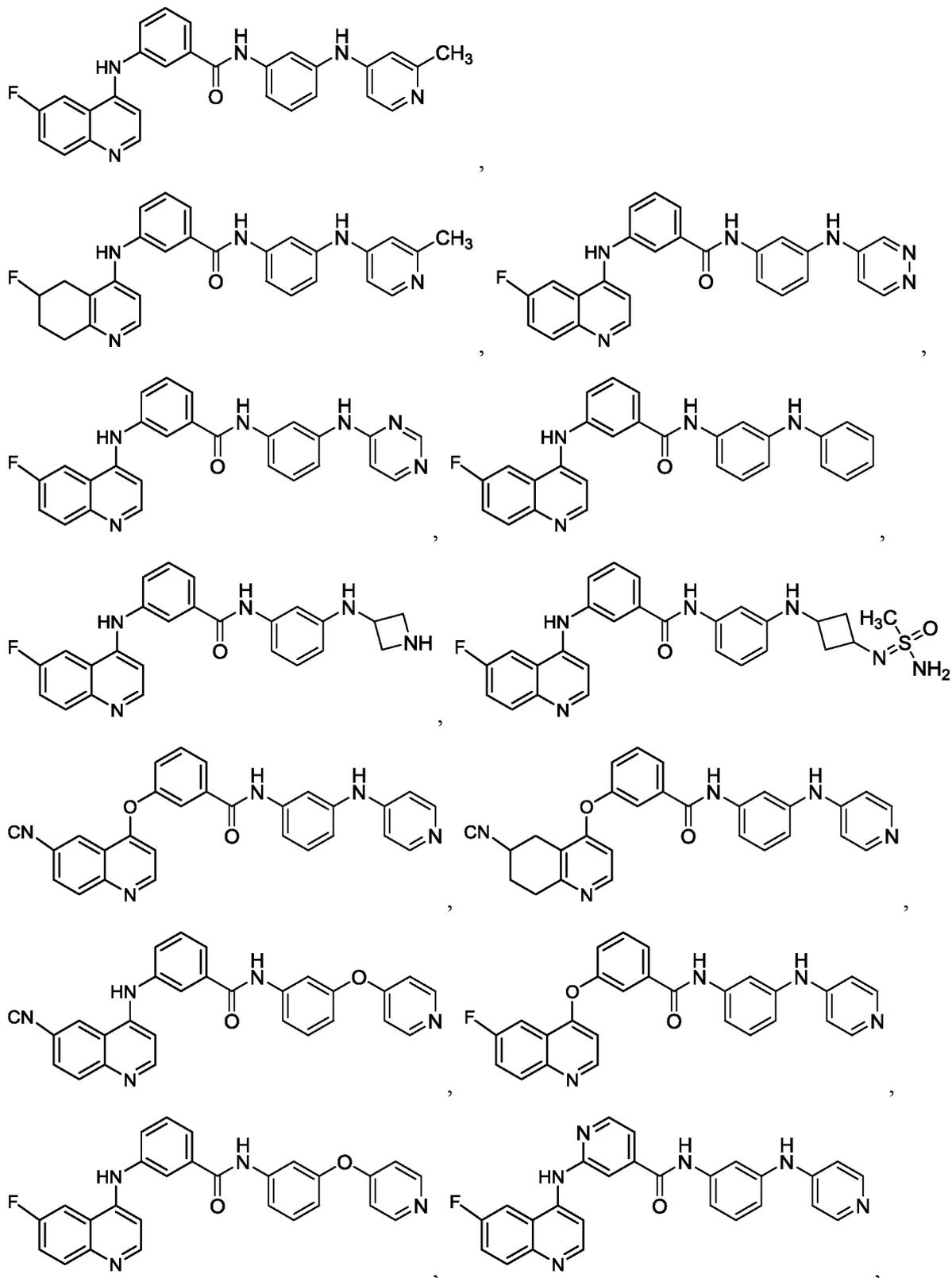


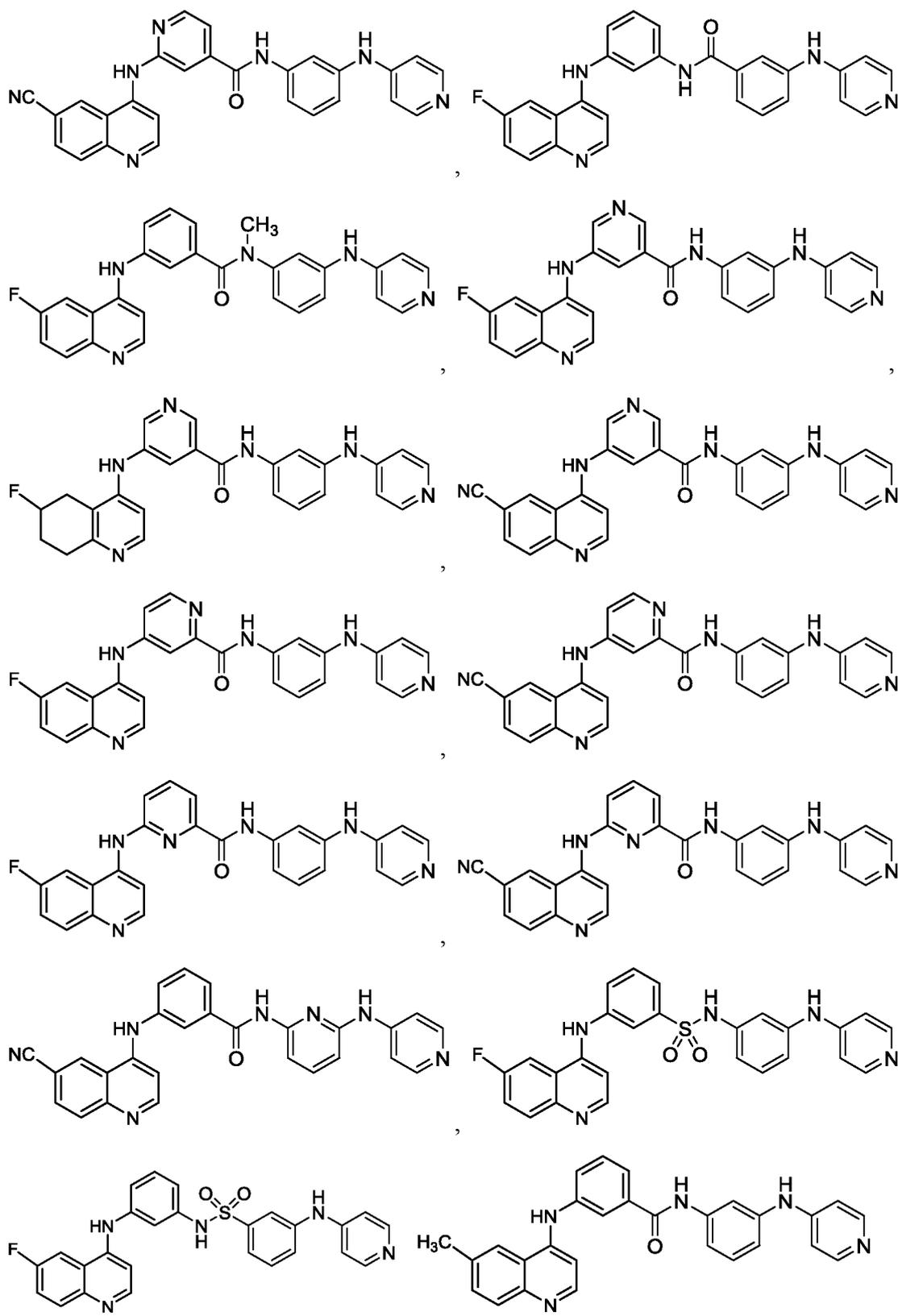
[0085] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, соединение Формулы Ib обладает структурой

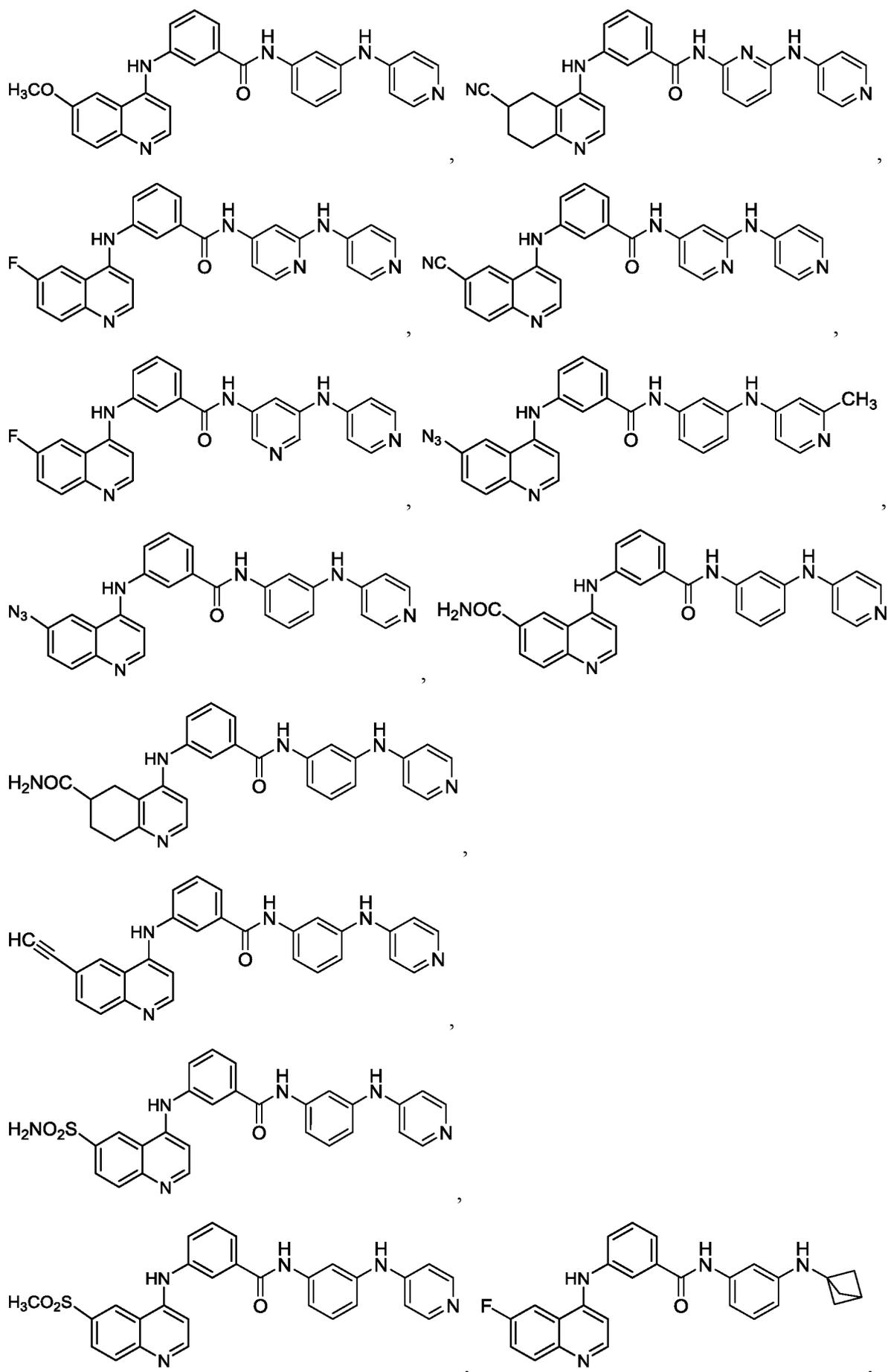


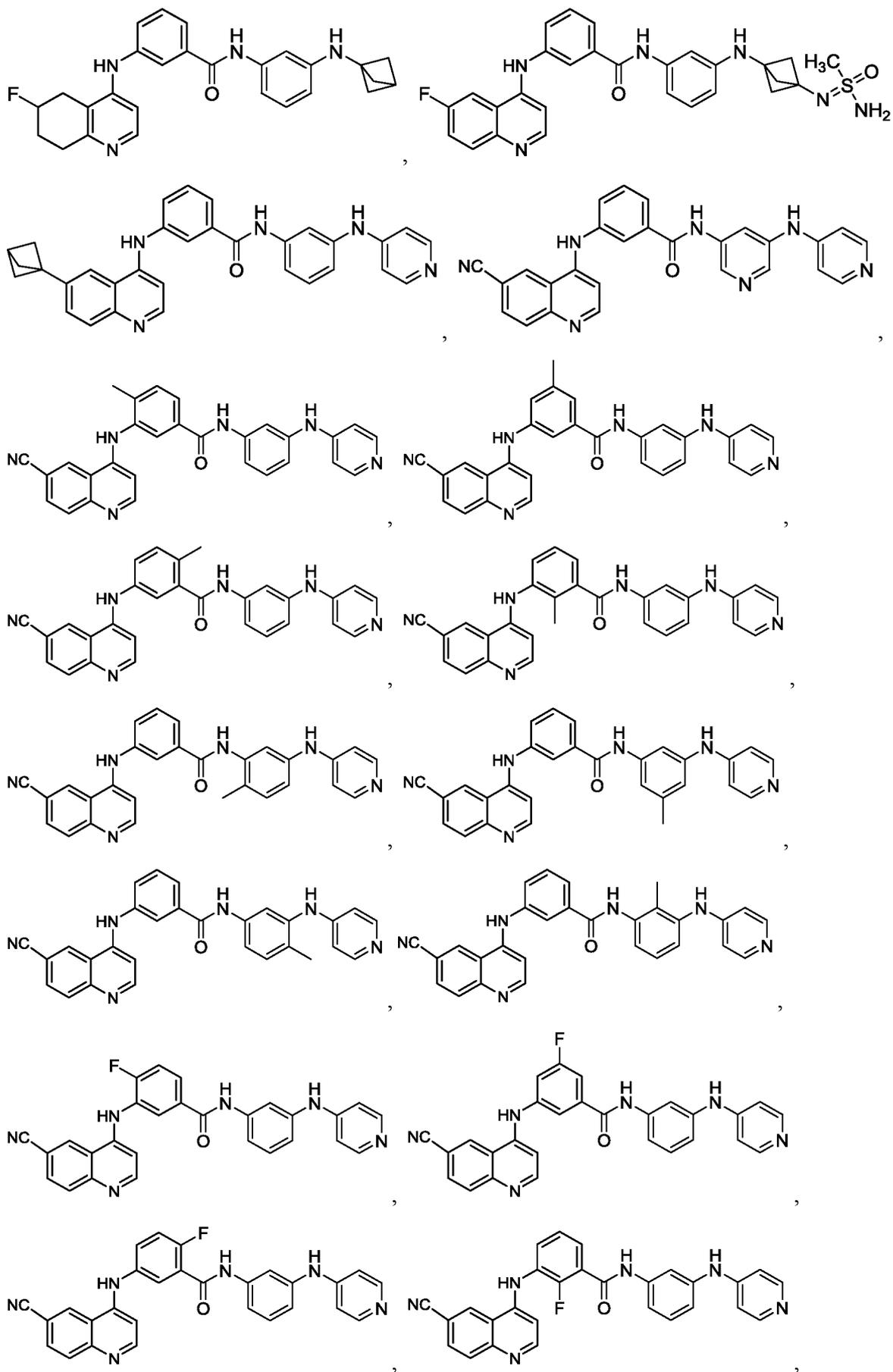
, где R_{11} и R_5 каждый независимо является H или CH_3 ; и $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Z_2, Z_3,$ и Z_4 каждый независимо является CH или N.

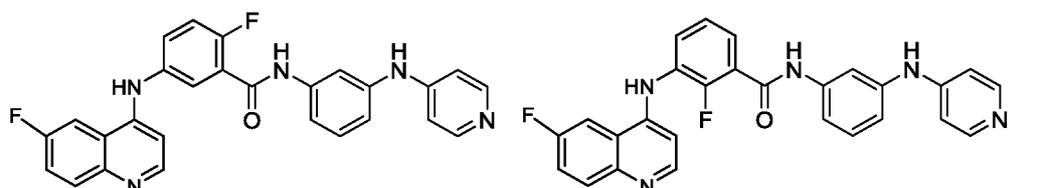
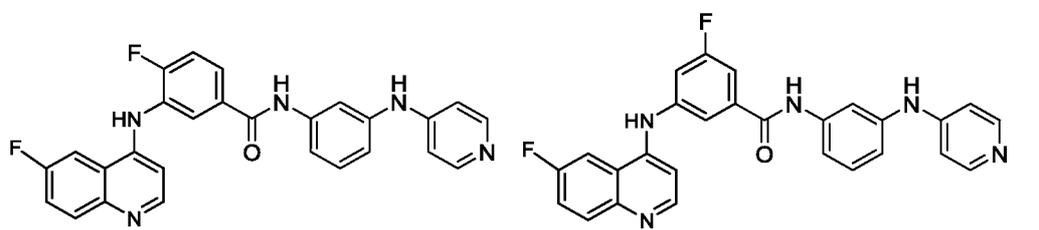
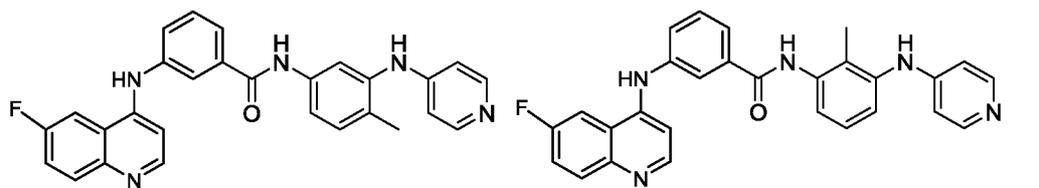
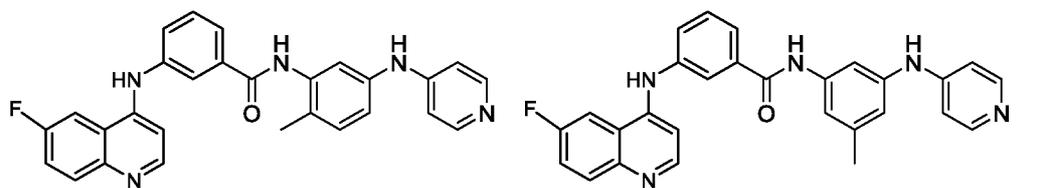
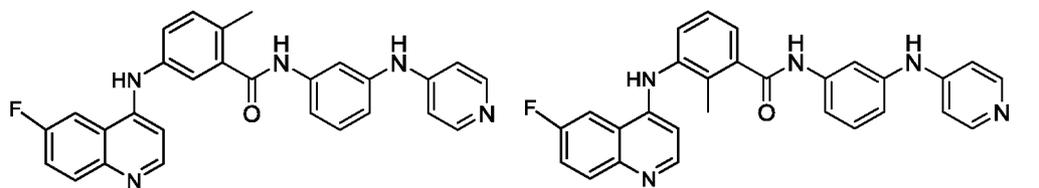
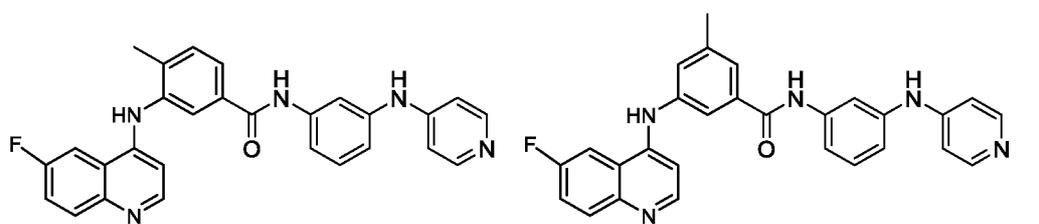
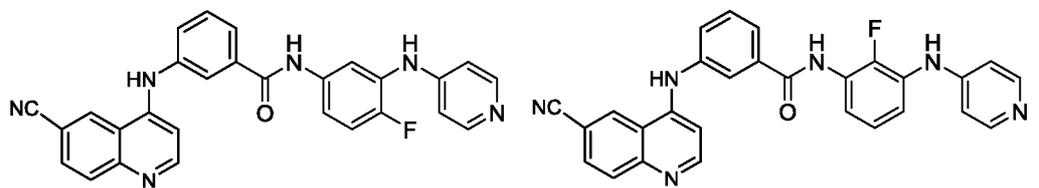
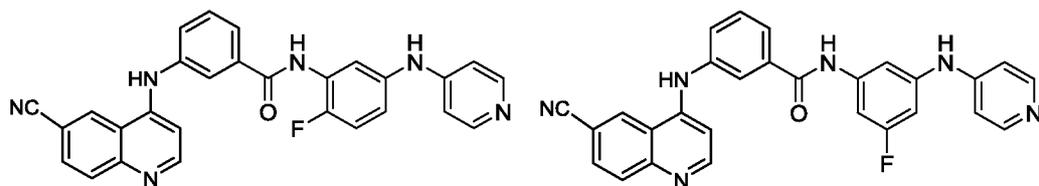
[0086] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, соединение Формулы Ia является

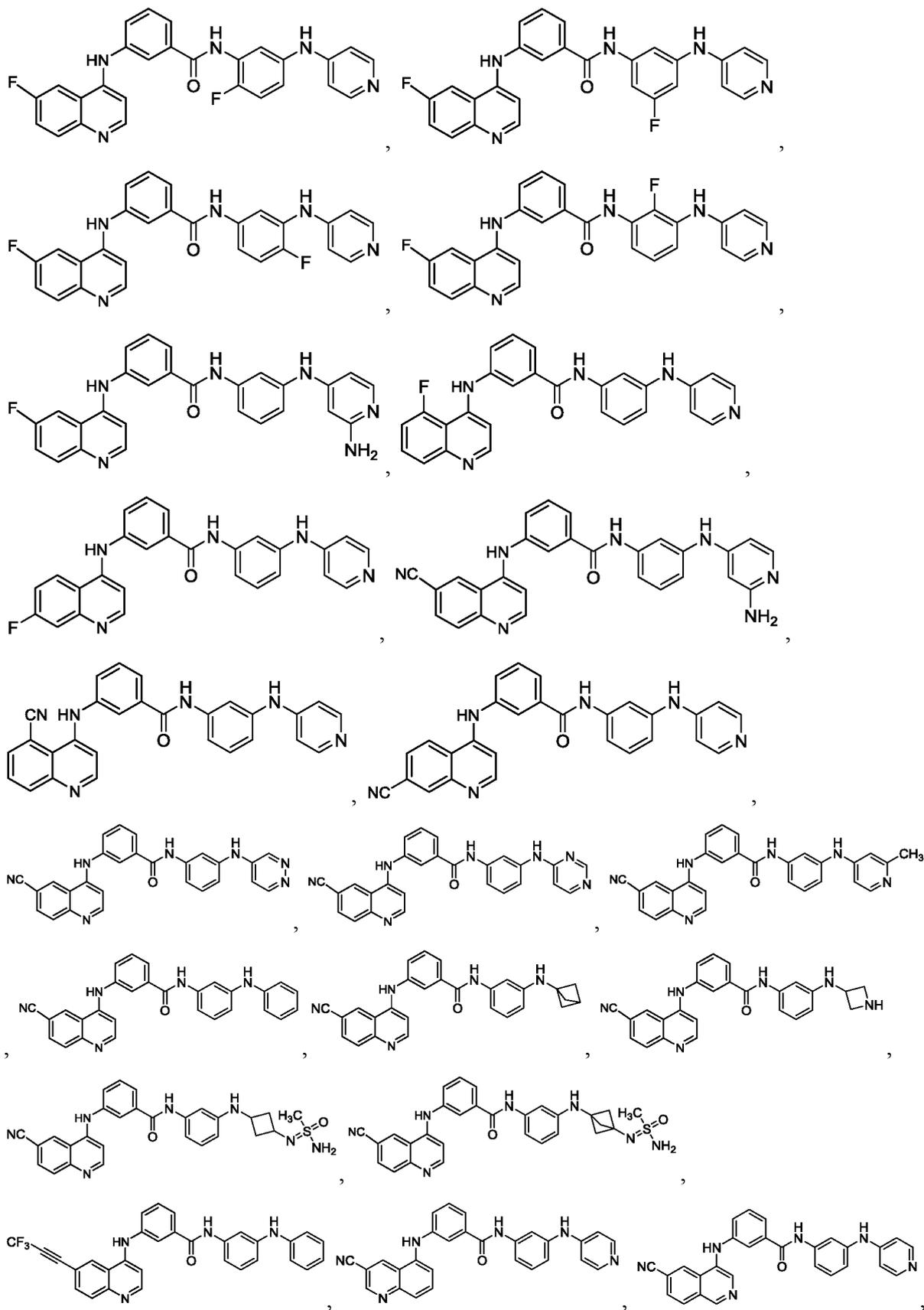


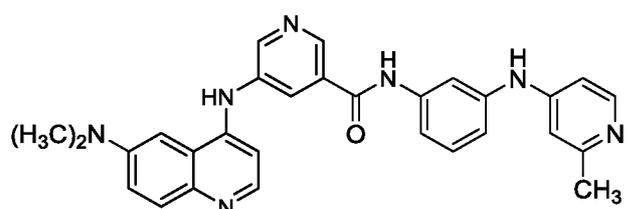
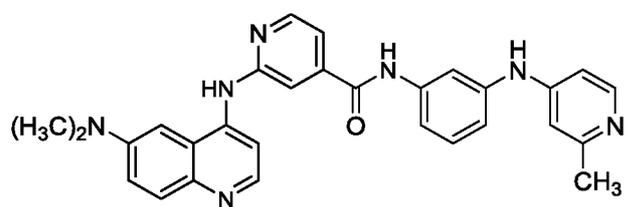
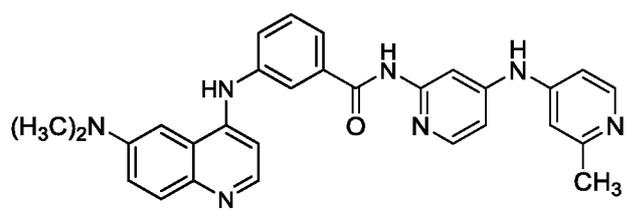
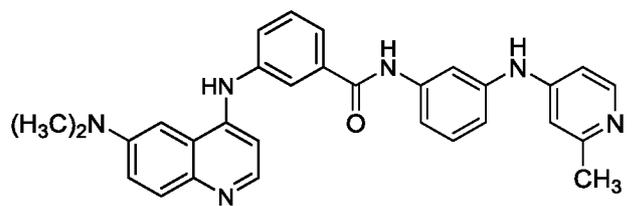
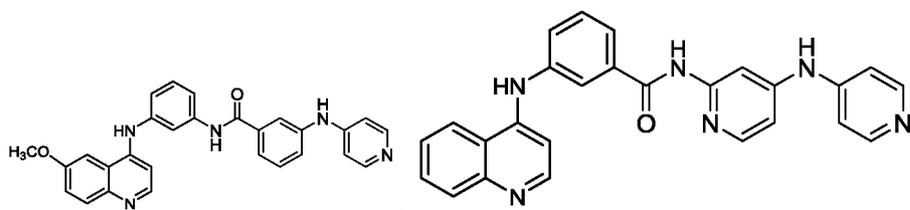
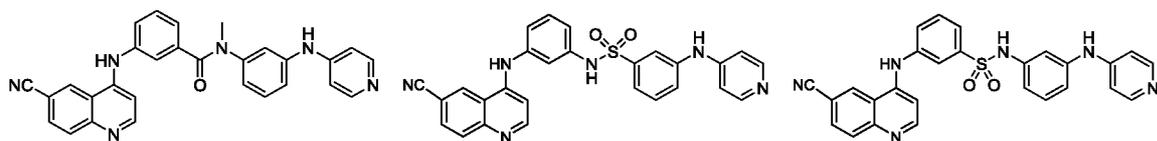
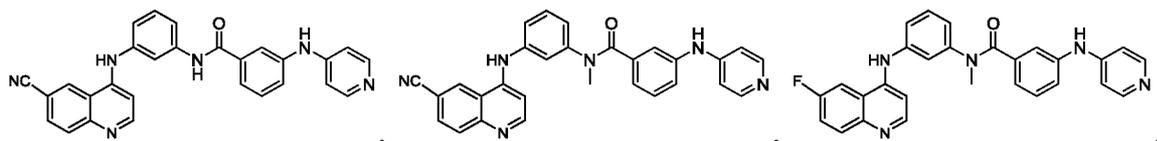
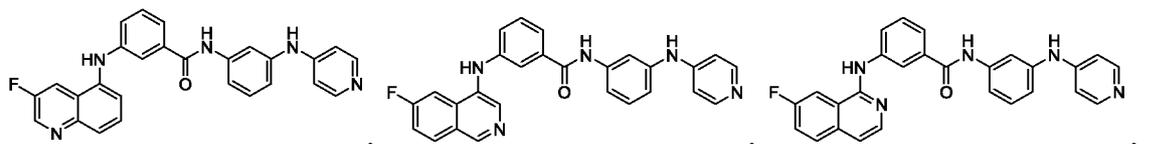
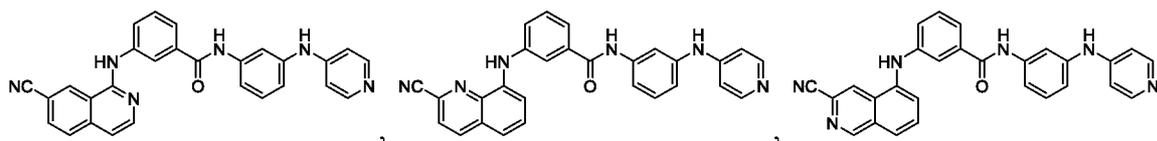


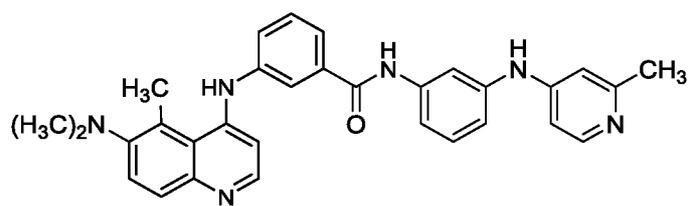
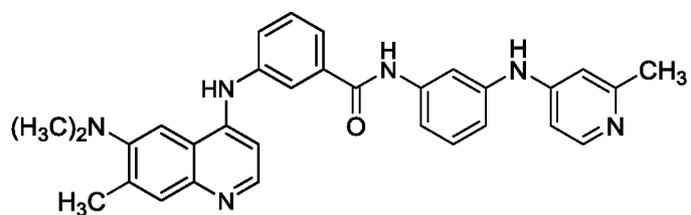
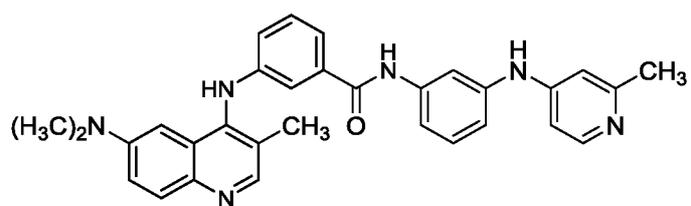
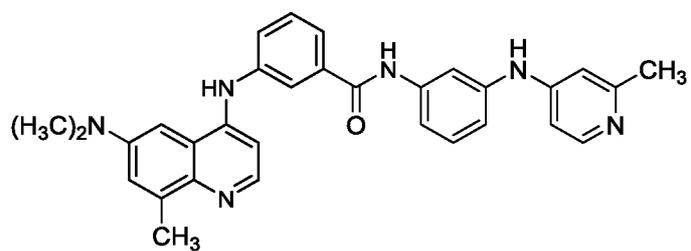
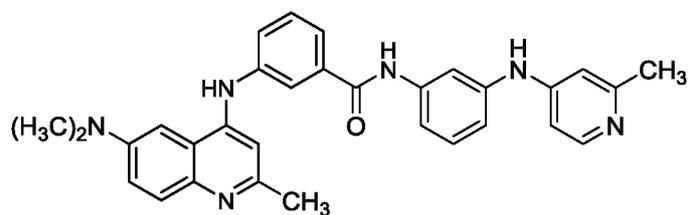
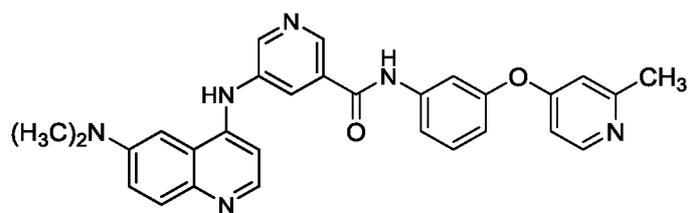


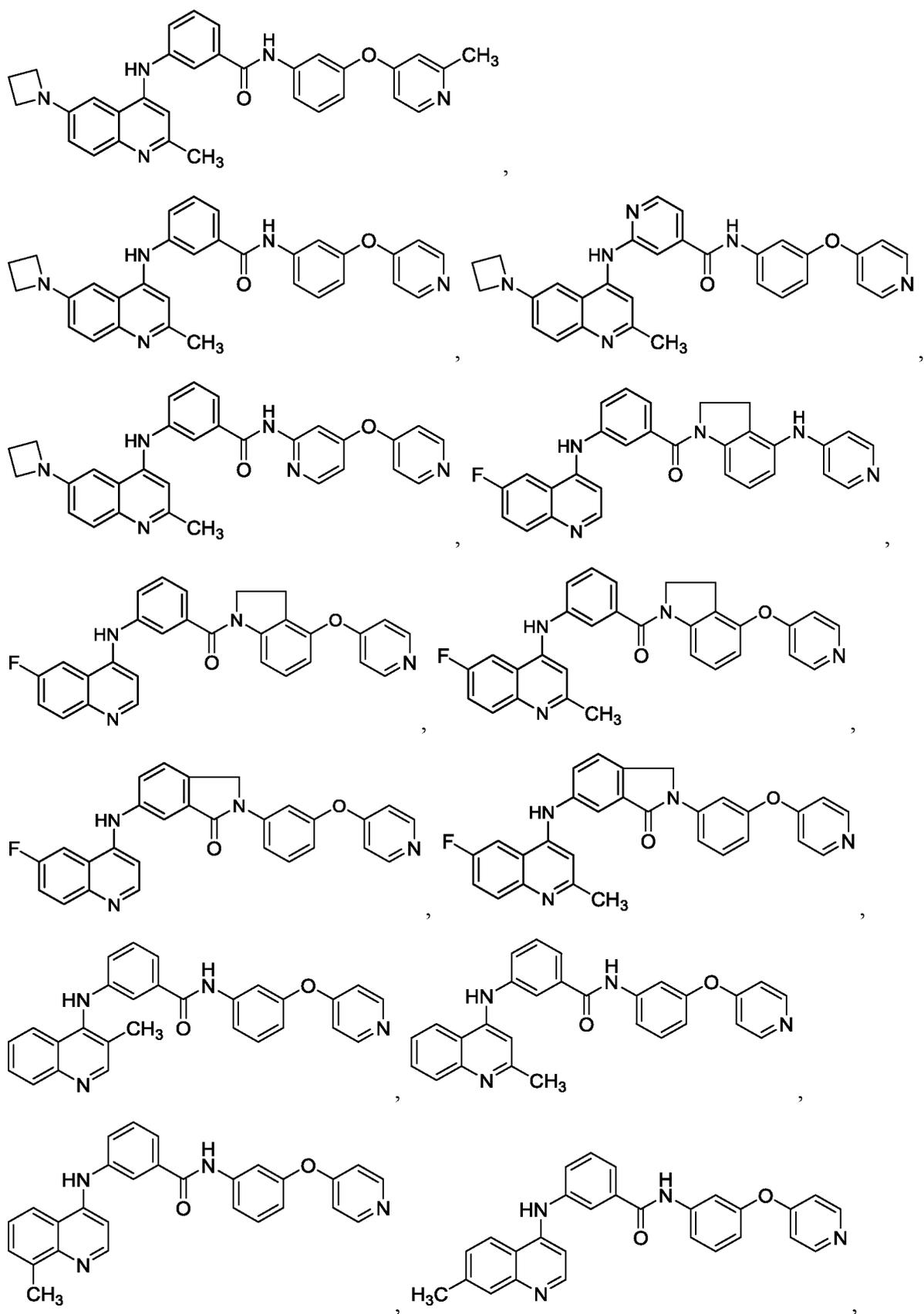


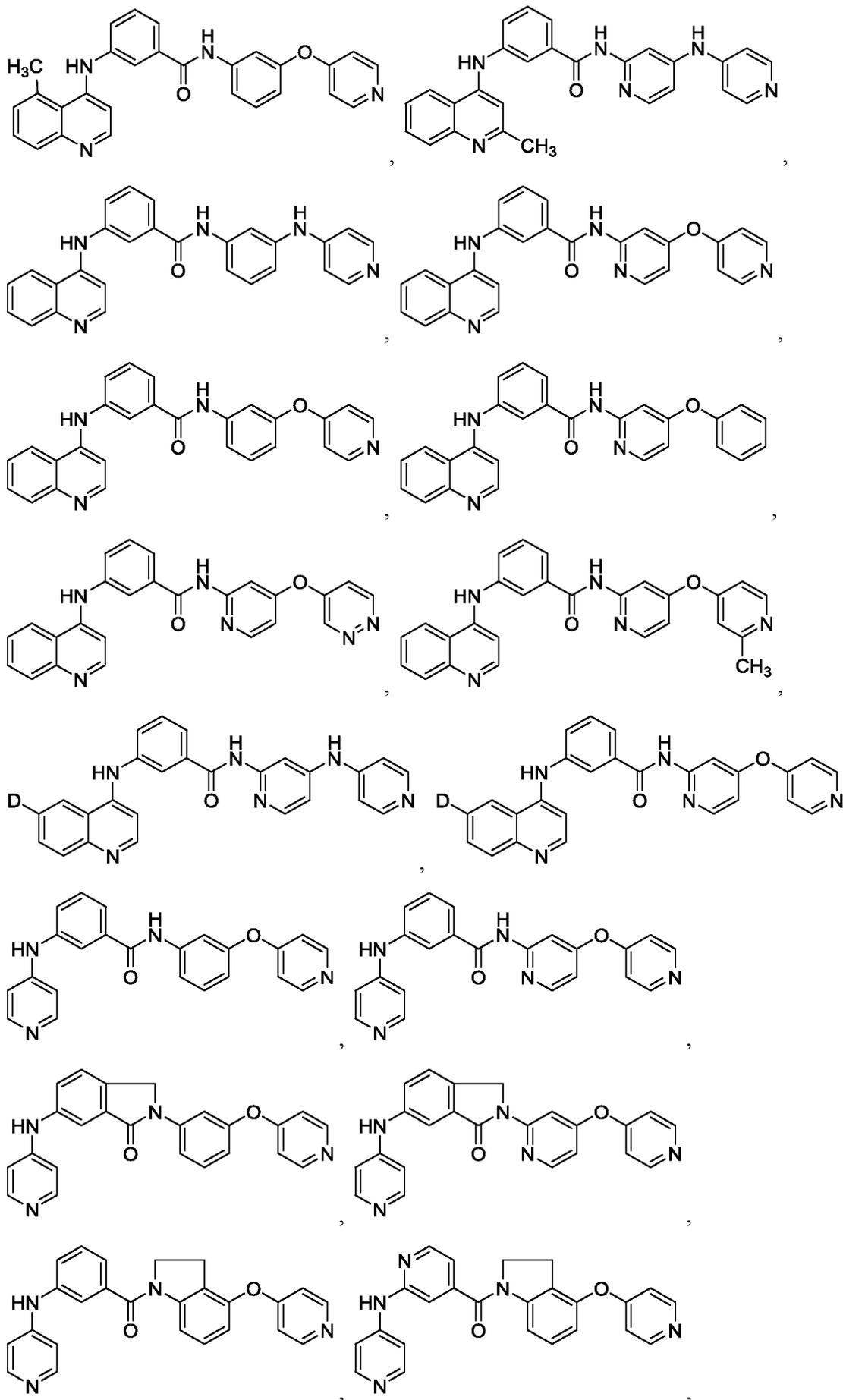


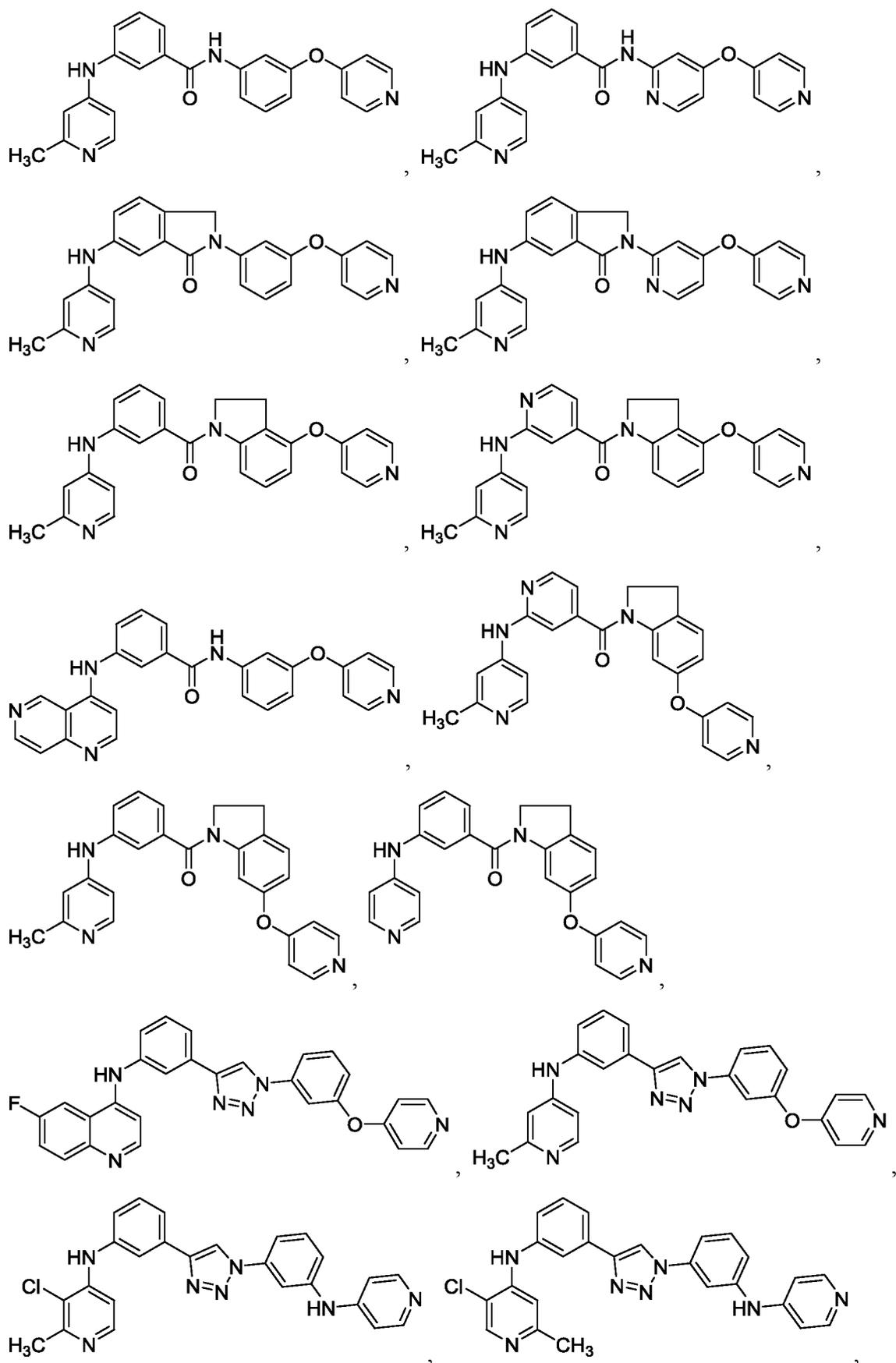


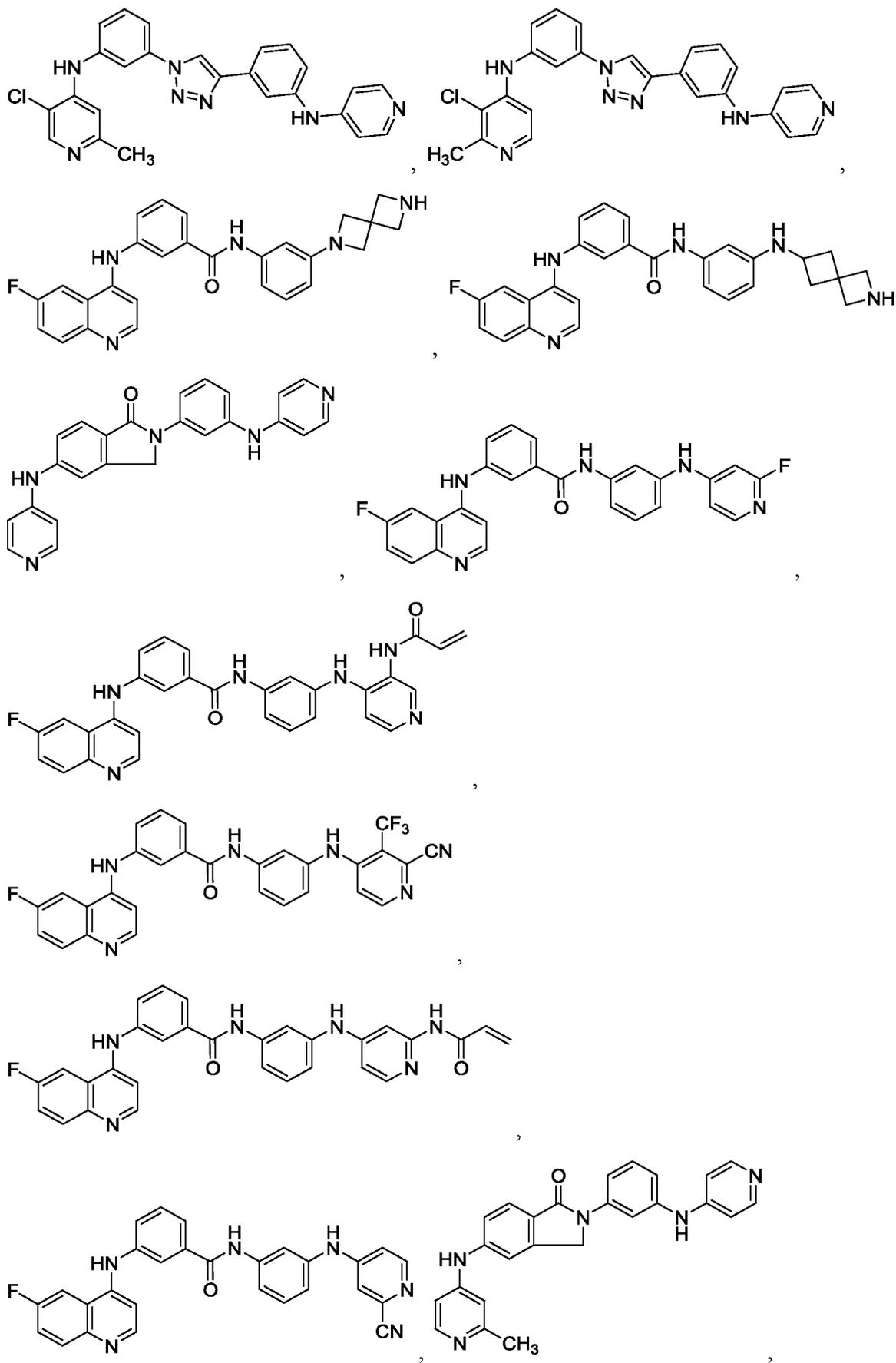


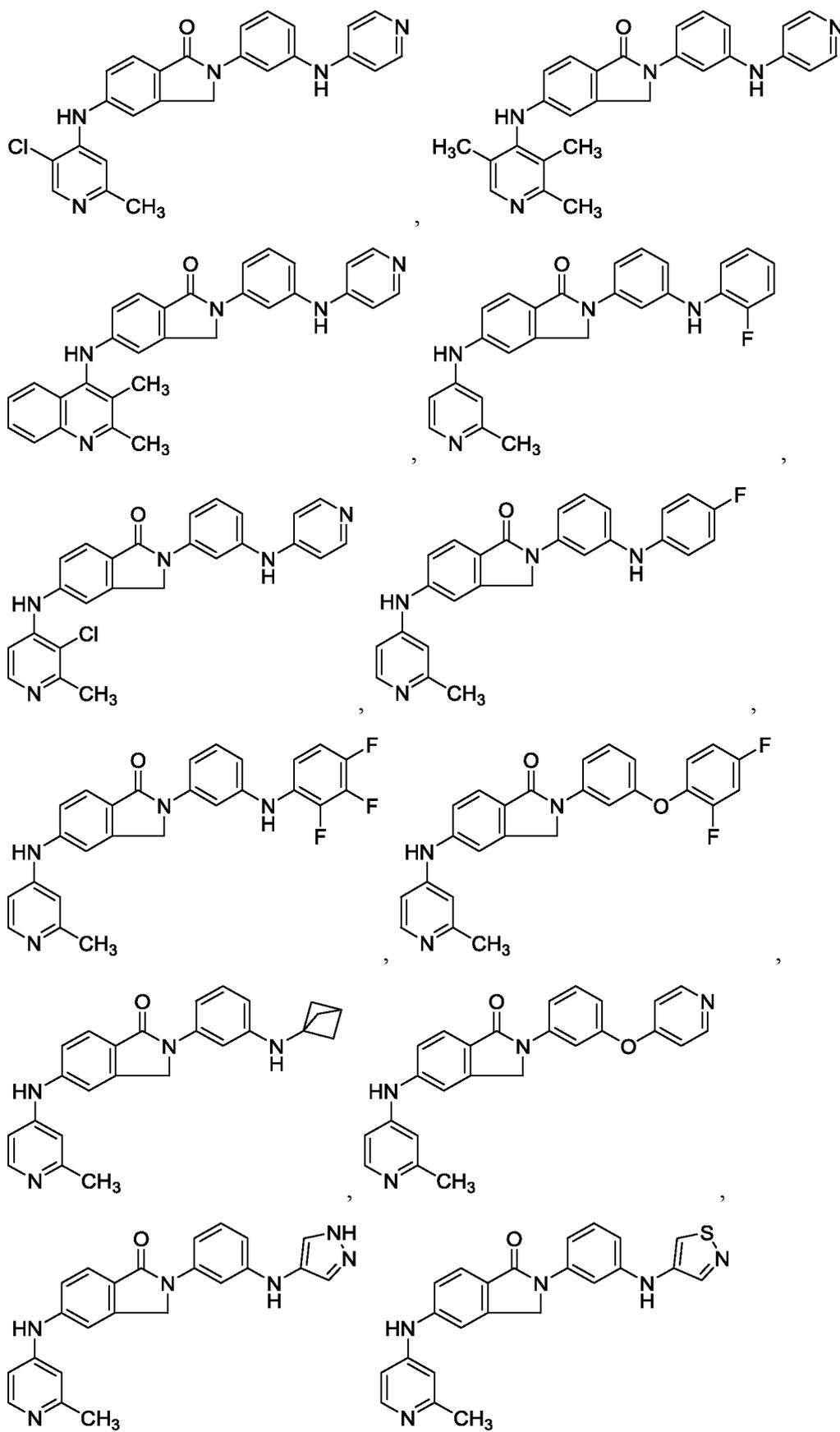


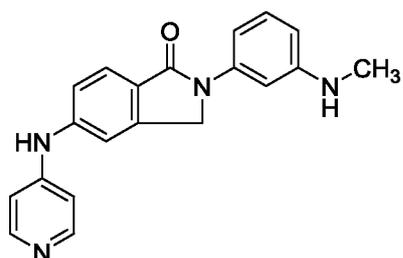
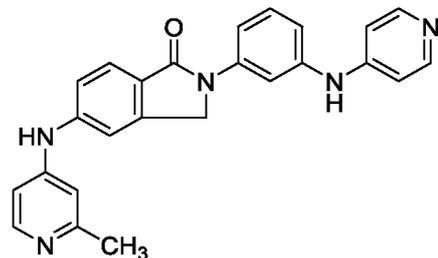
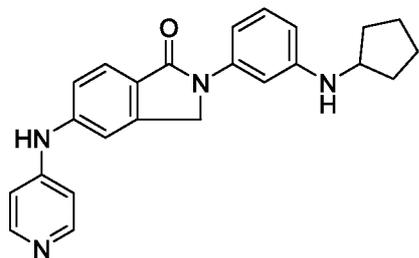
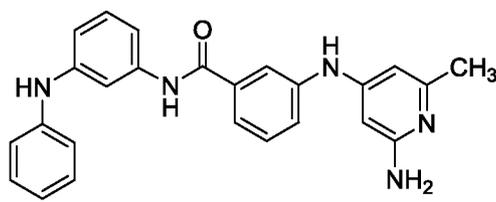
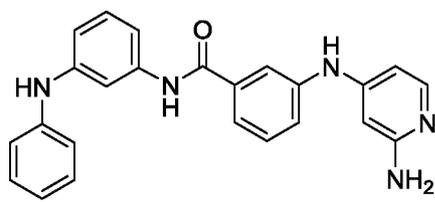
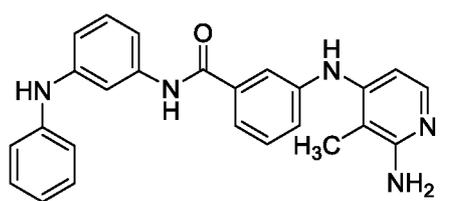
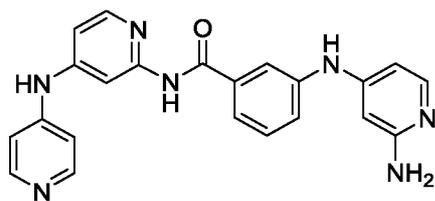
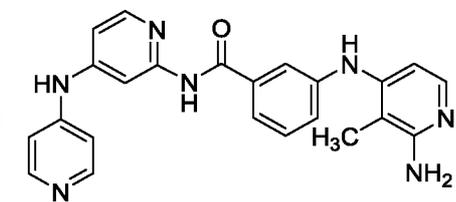
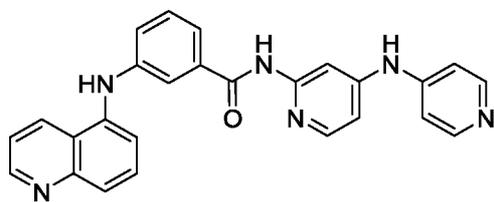
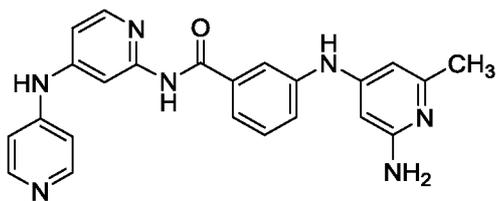
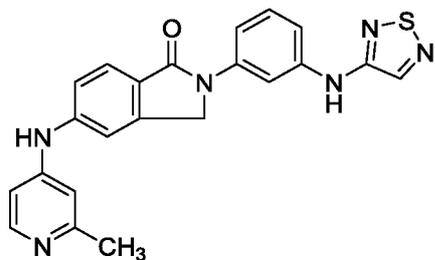
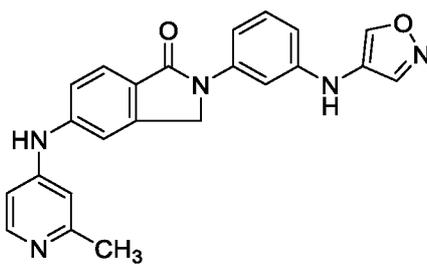
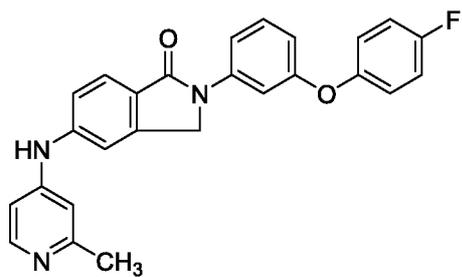


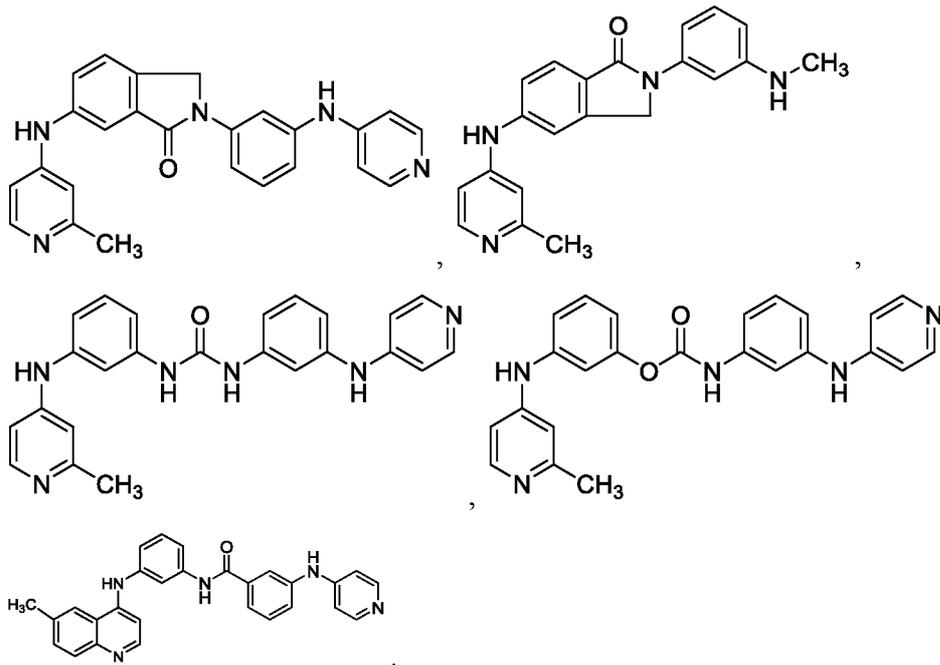






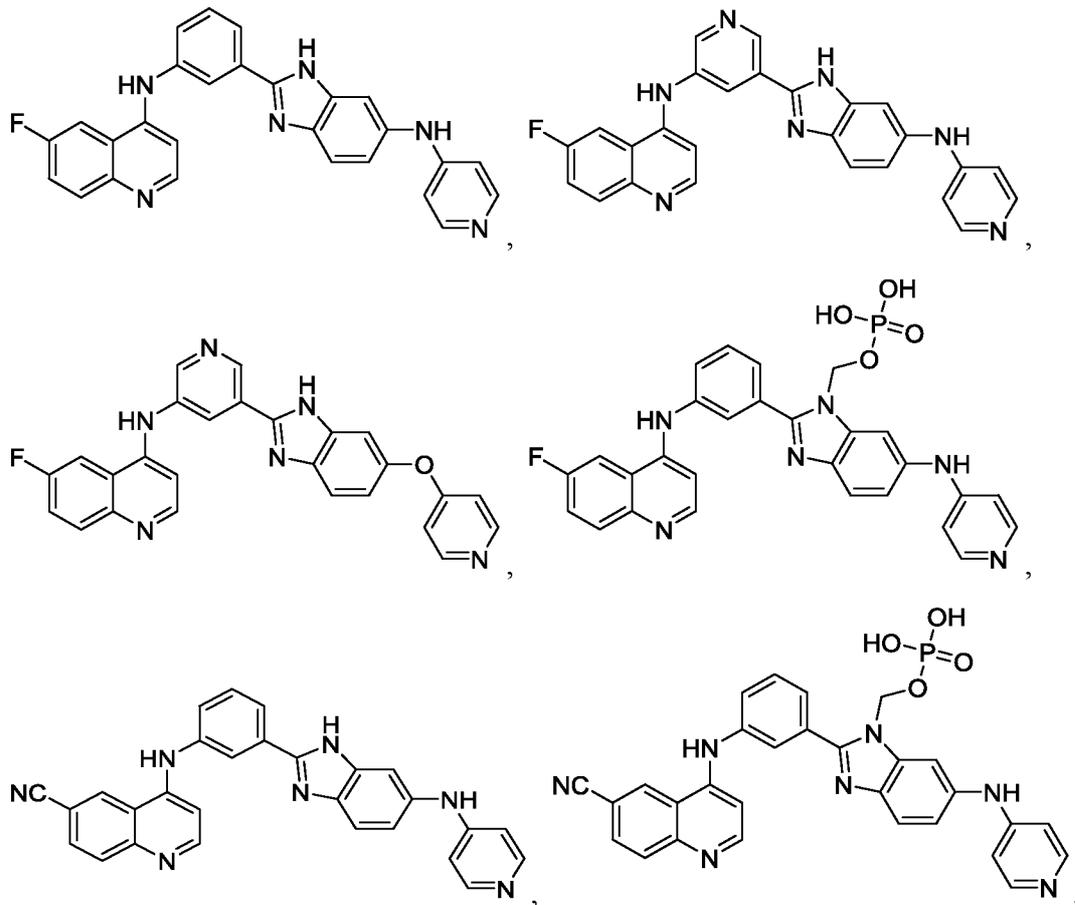


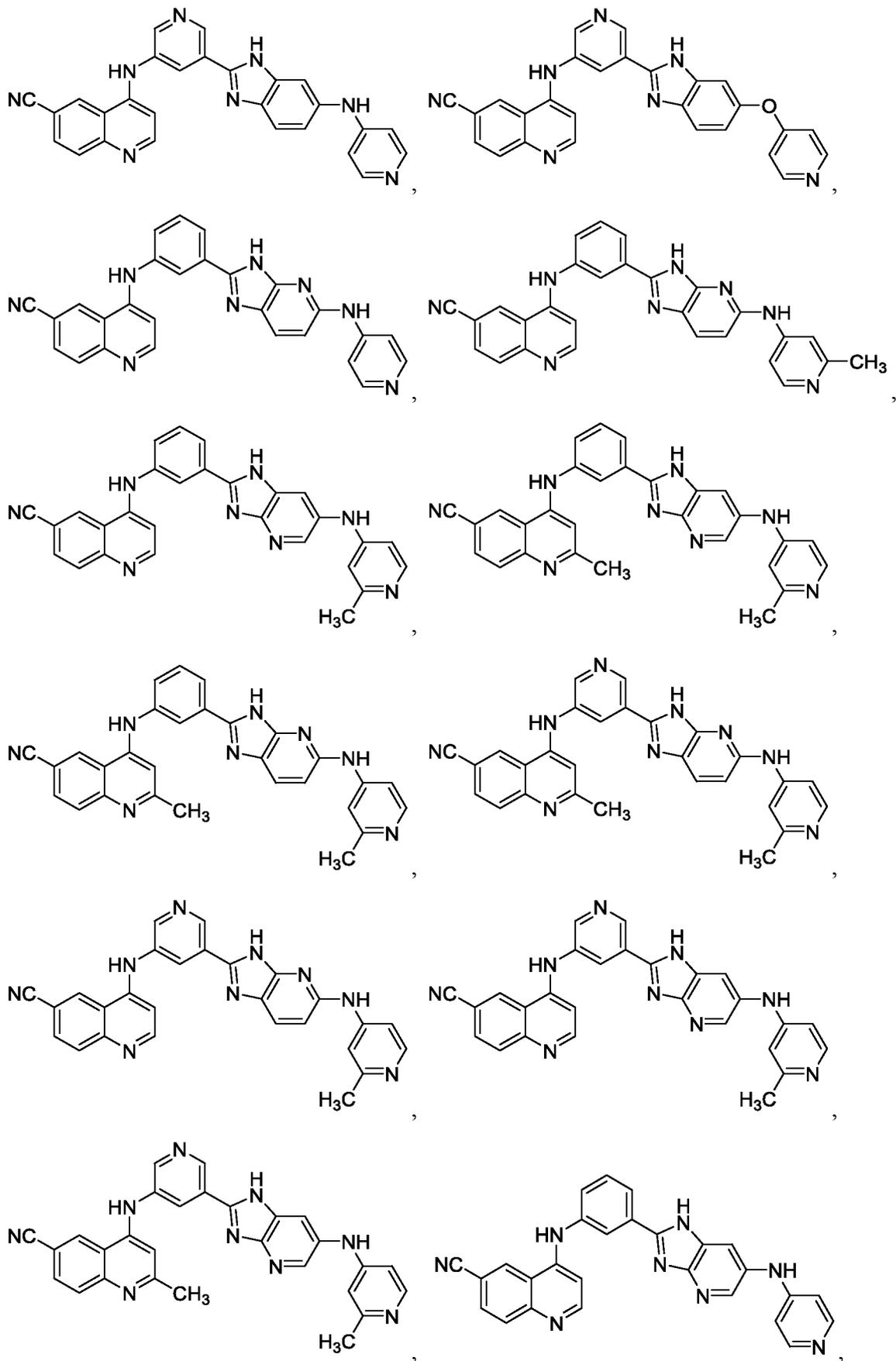


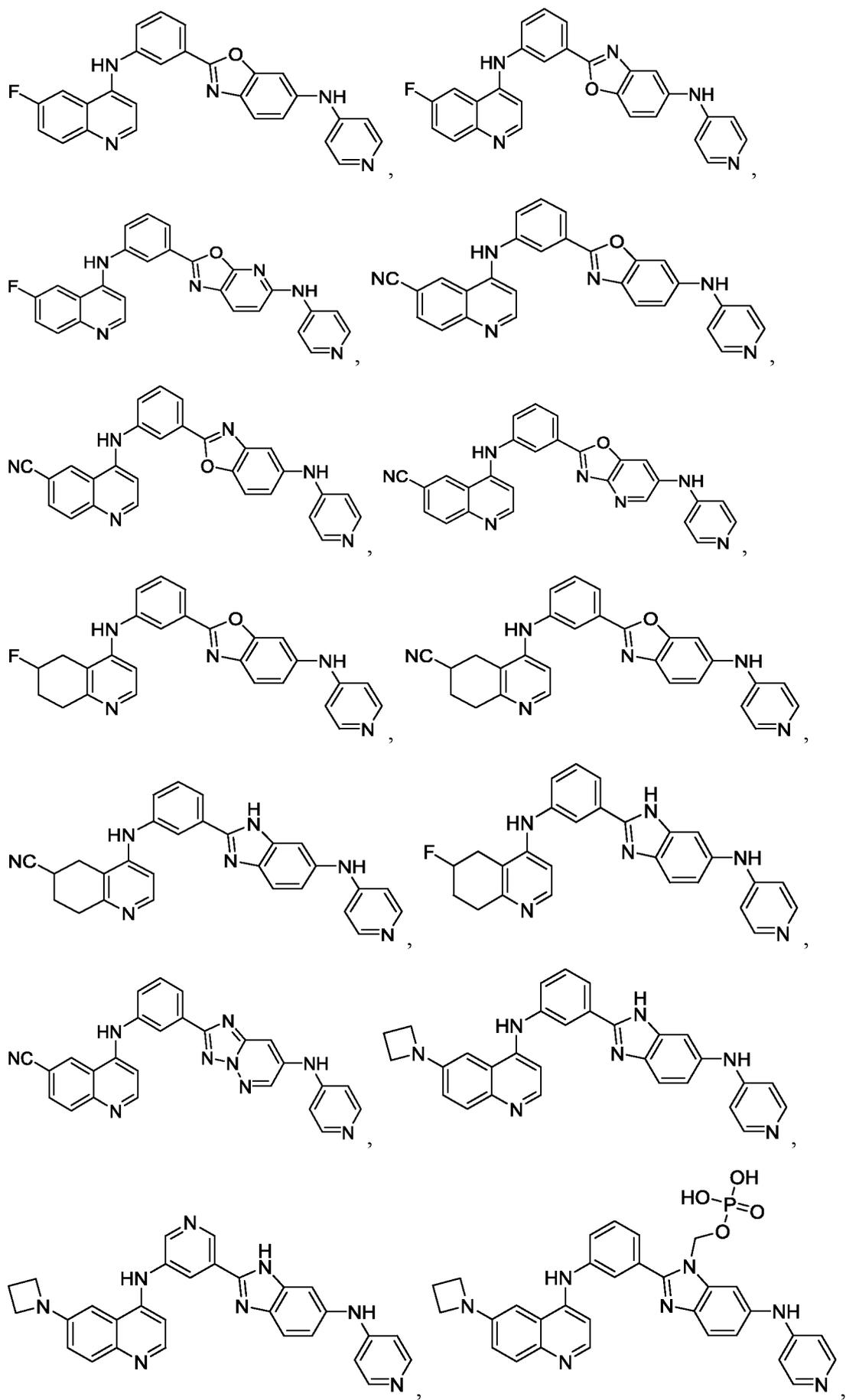


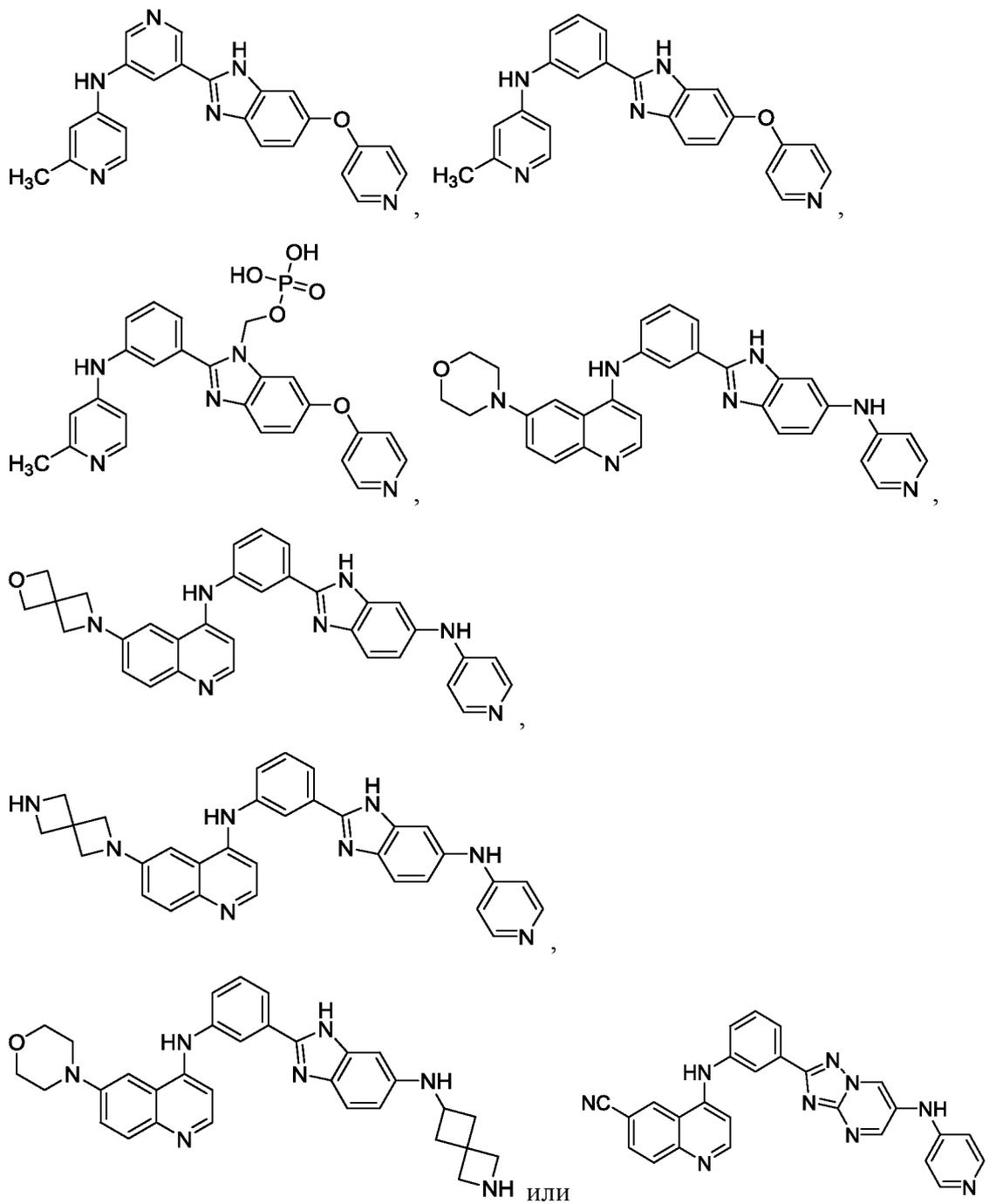
или

[0087] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, соединение Формулы Ib является



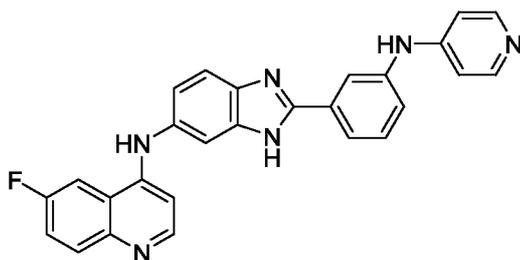


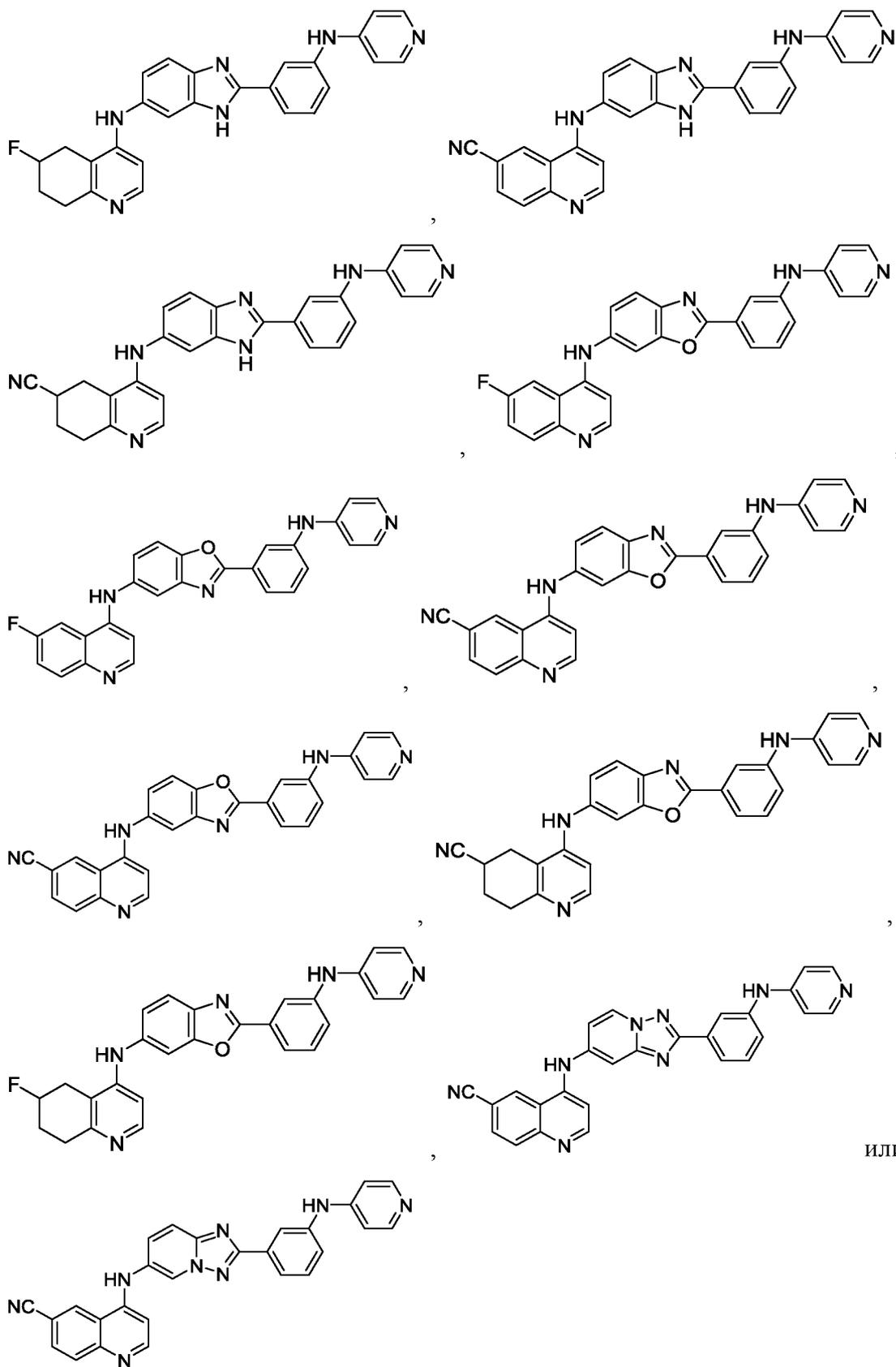




[0088] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

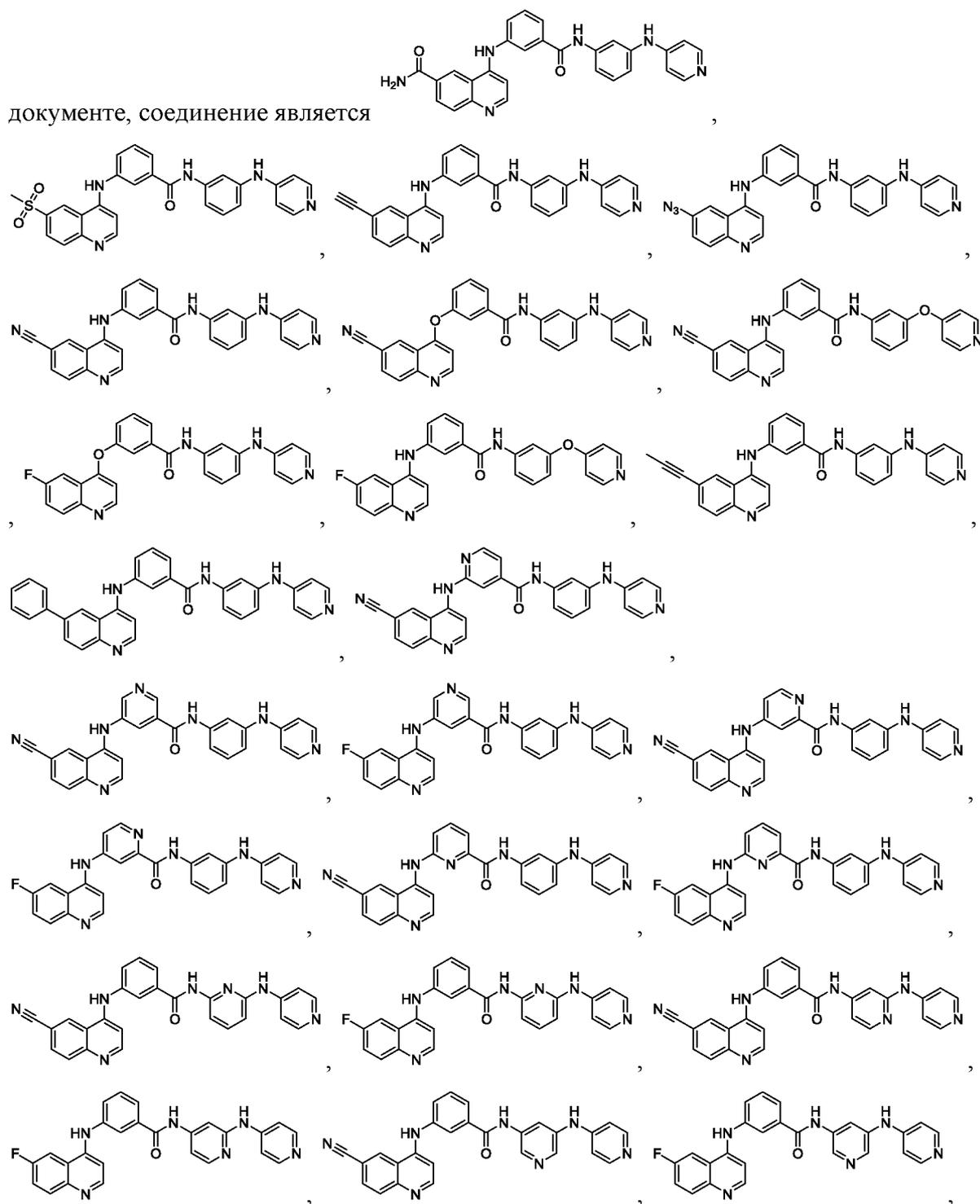
документе, соединение Формулы Ic является

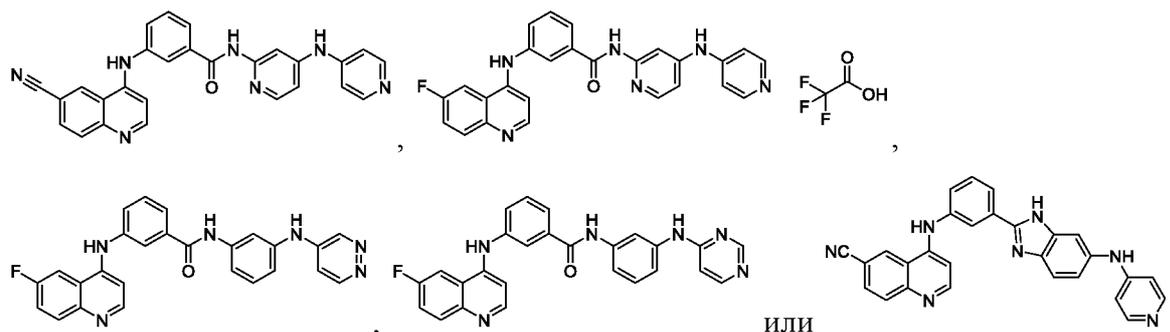




[0089] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом

документе, соединение является





[0090] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, соединение выбирают из группы, состоящей из Соединений 2-5, 7-30, 32-101, и 105-136 из Примеров 2-5, 7-30, 32-101 и 105-136, соответственно.

[0091] В другом аспекте описывается способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому варианту осуществления данного изобретения, описанному в этом тексте.

[0092] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, заболевание выбирают из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, кахексии, анорексии, ожирения, осложнений ожирения, воспалительного заболевания, вызванной вирусом воспалительной реакции, синдрома войны в Заливе, туберозного склероза, пигментной дегенерации сетчатки, отторжения трансплантата, онкологического заболевания, аутоиммунного заболевания, ишемического повреждения тканей, травматического повреждения тканей и их комбинаций.

[0093] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, заболевание является нейродегенеративным заболеванием.

[0094] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, нейродегенеративное заболевание выбирают из группы, состоящей из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, амиотрофического латерального склероза, болезни моторных нейронов, болезни Гентингтона, нейродегенерации, вызванной ВИЧ, болезни телец Леви, спинальной мышечной атрофии, прионной болезни, спинально-цереbellлярной атаксии, семейной амилоидной полиневропатии, рассеянного склероза, и их комбинаций.

[0095] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, заболевание является кахексией или анорексией.

[0096] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, заболевание является ожирением или осложнением ожирения.

[0097] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, осложнение ожирения выбирают из группы, состоящей из нарушения толерантности к глюкозе, стеатоза печени, дислипидемии, и их комбинаций.

[0098] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, заболевание является воспалительным заболеванием.

[0099] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, воспалительное заболевание выбирают из группы, состоящей из атопического дерматита, аллергии, астмы, и их комбинаций.

[0100] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, заболевание является вызванным вирусом воспалительной реакцией.

[0101] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, вызванная вирусом воспалительная реакция является воспалительной пневмонией, вызванной тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS), коронавирусом 2019 или их комбинаций.

[0102] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, заболевание является синдромом войны в Заливе или туберозным склерозом.

[0103] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, заболевание является пигментной дегенерацией сетчатки или отторжением трансплантата.

[0104] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, заболевание является ишемическим повреждением тканей или травматическим повреждением тканей.

[0105] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, заболевание является онкологическим заболеванием.

[0106] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, онкологическое заболевание выбирают из группы, состоящей из Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, рака мочевого пузыря, мозга, груди, шейки матки, прямой кишки, пищевода, почек, печени, легких, носоглотки, поджелудочной железы, простаты, кожи, желудка, матки, яичников и яичек.

[0107] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, онкологическое заболевание является лейкемией.

[0108] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, лейкемия является Т-клеточным лейкозом/лимфомой взрослых.

[0109] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых вызывается человеческим Т-клеточным лимфотропным вирусом.

[0110] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, заболевание является аутоиммунным заболеванием.

[0111] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, аутоиммунное заболевание выбирают из группы, состоящей из ахалазии, болезни Аддисона, синдром Стилла взрослых, агаммаглобулинемии, круговой алопеции, амилоидоза, ревматоидного спондилита, гломерулонефрита с образованием антител к базальной мембране в сочетании с гемофтизом и легочным гемосидерозом, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунного ангионевротического отёка, аутоиммунной вегето-сосудистой дистонии, аутоиммунного энцефаломиелита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, аутоиммунного миокардита, аутоиммунного овариита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной уртикарии, аксонной и нейронной невропатии, периаксиального концентрического энцефалита, болезни Бехчета, доброкачественного пемфигоида слизистых оболочек, буллёзного пемфигоида, ангиофолликулярной лимфоидной гиперплазии, глютенчувствительной целиакии, болезни Шагаса, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита, синдрома Черджа-Строса, эозинофильного гранулематоза, рубцующегося пемфигоида, синдрома Когана, холодовой аутоиммунной гемолитической анемии, врождённой блокады сердца, миокардита Коксаки, КРЕСТ-синдрома, болезни Крона, герпетиформного дерматита, дерматомиозита, болезни Девика (оптиконевромиелита), дискоидной волчанки, синдрома Дресслера, эндометриоза, эозинофильного эзофагита, эозинофильного фасциита, узелковой эритемы, первичной криоглобулинемии смешанного типа, синдрома Эванса, фибромиалгии, фиброзирующего альвеолита, гигантоклеточного артериита (темпорального артериита), гигантоклеточного

миокардита, гломерулонефрита, синдрома Гудпасчера, гранулематоза с ангиопатией, базедовой болезни, острого идиопатического полиневрита, тиреоидита Хашимото, гемолитической анемии, болезни Шенлейн-Геноха, пемфигоида беременных, гнойного гидраденита (инверсного акне), гипогаммаглобулинемии, IgA нефропатии, IgG4-связанного склерозирующего заболевания, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, миозита с включёнными тельцами, интерстициального цистита, ювенильного артрита, ювенильного диабета (диабета 1 типа), ювенильного миозита, заболевания Kawasaki, синдрома Ламберта-Итона, лейкоцистокластического васкулита, красного плоского лишая, склеротического лишая, деревянистого конъюнктивита, IgA зависимого линейного дерматоза, волчанки, хронической болезни Лайма, болезни Меньера, микроскопического полиангиита, смешанного поражения соединительной ткани, язвы Мурена, болезни Мухи-Габерманна, мультифокальной моторной невропатии, рассеянного склероза, тяжёлой псевдопаралитической миастении, миозита, нарколепсии, неонатальной волчанки, нейромиеелита зрительного нерва, нейтропении, глазного рубцующегося пемфигоида, неврита зрительного нерва, палиндромного ревматизма, детского аутоиммунного нервно-психиатрического расстройства, паранеопластической дегенерации мозжечка, ночной пароксизмальной гемоглобинурии, синдрома Перри-Ромберга, парспланита (периферического увеита), синдрома Парсонажа-Тюрнера, пемфигуса, периферической невропатии, околовенозного энцефаломиеелита, пернициозной анемии, ROEMS-синдрома, нодозного полиартериита, полигландулярного синдрома I типа, полигландулярного синдрома II типа, полигландулярного синдрома III типа, ревматической полимиалгии, полимиозита, постинфарктного синдрома, посткардиотомного синдрома, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, прогестеронного дерматита, псориаза, псориатического артрита, истинной эритроцитарной аплазии, гангренозной приодермии, феномена Рейно, реактивного артрита, симпатической рефлекторной дистрофии, рецидивирующего полихондрита, синдрома беспокойных ног, ретроперитонеального фиброза, ревматической лихорадки, ревматического артрита, саркоидоза, синдрома Шмидта, склерита, склеродермы, синдрома Сёгрена, аутоиммунности спермы и тестикул, синдрома ригидного человека, подострого септического эндокардита, синдрома Сусака, симпатической офтальмии, синдрома Такаясу, темпорального артериита (гигантоклеточного артериита), тромбоцитопенической пурпуры, синдрома Толоса-Ханта, поперечного миелита,

язвенного колита, недифференцированного заболевания соединительной ткани, увеита, васкулита, витилиго, синдрома Фогта-Коянаги-Харада и их комбинаций.

[0112] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, соединение модулирует Akt3 в иммунных клетках.

[0113] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, иммунные клетки выбирают из группы, состоящей из Т клеток, В клеток, макрофагов и глиальных клеток.

[0114] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, глиальные клетки являются астроцитами, микроглией или олигодендроцитами.

[0115] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, Т клетки являются Т регуляторным клетками.

[0116] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, соединение активирует Akt3 сигнализацию.

[0117] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, соединение ингибирует Akt3 сигнализацию.

[0118] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, соединение увеличивает активность или производство Т-регуляторных клеток.

[0119] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, соединение уменьшает активность или производство Т-регуляторных клеток.

[0120] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, способ далее включает введение субъекту второго терапевтического агента.

[0121] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, второй терапевтический агент выбирают из группы, состоящей из пищевой добавки, химиотерапевтического агента, противовоспалительного агента, иммунодепрессивного агента, ингибитора холинэстеразы, антидепрессивного агента, анксиолитического агента, нейролептического агента, рилузола, эдаварона, агониста допамина, ингибитора MAO B, ингибитора катехол О-метилтрансферазы, антихолинэргического агента, антиконвульсивного агента, тетрабеназина, карбидопы-леведопы, противосудорожного агента, антитела, рекомбинантного белка, фермента, нуклеиновой кислоты, рибонуклеиновой кислоты, антипролиферативного агента,

цитотоксического агента, стимулятора аппетита, антагониста 5-НТЗ, ингибитора Cox-2 и их комбинаций.

[0122] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом тексте, этот способ далее включает лечение субъекта с применением иммунного терапевтического агента, иммуномодулятора, костимуляторного активирующего агониста, цитокина, хемокина, хемокинового фактора, онколитического вируса, биопрепарата, вакцины, малой молекулы, средства таргетной терапии, противовоспалительного агента, клеточной терапии, химиотерапевтического средства или радиационной терапии или их комбинаций.

[0123] Любой их вариантов осуществления данного изобретения, описанный в этом тексте, может быть комбинирован с любым другим вариантом осуществления данного изобретения, описанным в этом тексте. Комбинация любого варианта осуществления данного изобретения, описанного в этом тексте, с любым другим вариантом осуществления данного изобретения, описанным в этом текста, является однозначно предполагаемой. Более конкретно, выбор одного или нескольких вариантов осуществления данного изобретения для одной группы заместителей может надлежащим образом быть комбинирован с выбором одного или нескольких вариантов осуществления данного изобретения для любой другой группы заместителей. Такое комбинирование может производиться в любом одном или нескольких способах осуществления данного изобретения, описанных в этом тексте, или в любой описанной здесь формуле.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0124] Данная заявка описана с отсылкой к следующим чертежам, которые представлены исключительно с иллюстративной целью и не являются ограничивающими. На этих чертежах:

[0125] На Фиг. 1 изображено исследование индукции iTreg (FoxP3) из человеческих CD4 T-клеток, обработанных Соединениями 137, 38, и 67 в присутствии анти-CD3/анти-CD28/IL-2/TGF β , в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления данного изобретения, описанными в этом тексте.

[0126] На Фиг. 2 изображено исследование индукции iTreg (FoxP3) из человеческих CD4 T-клеток, обработанных Соединениями 97 и 99 в присутствии анти-CD3/анти-

CD28/IL-2/TGF β , в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления данного изобретения, описанными в этом тексте.

[0127] На Фиг. 3 изображено исследование of IL-10 в надосадочных растворах человеческих nTreg клеток, обработанных 1 мкмоль Соединения 137 в течение 24 и 48 часов в присутствии анти-CD3/анти-CD28/IL-2 стимуляции, в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления данного изобретения, описанными в этом тексте.

[0128] На Фиг. 4 изображены *in vivo* изменения в клетках Tregs, TME и селезенки на второй день после IP обработки (1 и 5 мг/кг) Соединения 137 (*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; *** $p < 0,001$), в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления данного изобретения, описанными в этом тексте.

[0129] На Фиг. 5 изображено исследование индукции iTreg (FoxP3) из человеческих CD4 T-клеток, обработанных Соединением 31 в присутствии анти-CD3/анти-CD28/IL-2/TGF β , в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления данного изобретения, описанными в этом тексте.

[0130] На Фиг. 6 изображено исследование индукции iTreg (FoxP3) из человеческих CD4 T-клеток, обработанных Соединениями 59 и 106 в присутствии анти-CD3/анти-CD28/IL-2/TGF β , в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления данного изобретения, описанными в этом тексте.

[0131] На Фиг. 7 изображено исследование индукции iTreg (FoxP3) из человеческих CD4 T-клеток, обработанных Соединениями 64 и 65 в присутствии анти-CD3/анти-CD28/IL-2/TGF β , в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления данного изобретения, описанными в этом тексте.

[0132] На Фиг. 8 изображено исследование ингибирования Treg (нормализованного относительно необработанного контроля; измеренного с помощью проточной цитометрии) в изолированной селезенке мышей-носителей TC-1 опухоли через два дня после однократного введения посредством перорального зонда Соединений 137, 110, 99, и 114, в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления данного изобретения, описанными в этом тексте.

[0133] На Фиг. 9 изображено исследование ингибирования Treg (нормализованного относительно необработанного контроля; измеренного с помощью проточной

цитометрии) в изолированной селезенке мышей-носителей ТС-1 опухоли через два дня после однократного введения посредством перорального зонда Соединений 137, 126, и 120, в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления данного изобретения, описанными в этом тексте.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0134] Следует принять во внимание, что данное изобретение не является ограниченным в отношении композиций и способов, описанных в этом документе, а также в отношении описанных экспериментальных условий, так как они могут изменяться. Также следует принять во внимание, что терминология, используемая в этом документе, служит только для описания определенных вариантов осуществления данного изобретения и не является ограничивающей, так как объем данного изобретения ограничен только прилагающейся формулой изобретения.

[0135] Если не указано иначе, все технические и научные термины, употребляемые в этом тексте, имеют то же значение, в котором они понимаются специалистом в той области техники, к которому принадлежит это изобретение. Все композиции, способы и материалы, похожие или эквивалентные описанным в этом тексте, могут быть использованы при осуществлении или тестировании данного изобретения.

[0136] Использование терминов «этот», «эти» и подобных обозначений в контексте описания данного изобретения (и особенно в контексте формулы изобретения) подразумевает включением как единственное, так и множественное число, если не указано иначе или иное не следует из контекста.

[0137] Упоминание диапазонов значений в этом документе служит исключительно для условного обозначения каждого индивидуального значения, попадающего в указанный интервал, если не указано иначе, и каждое отдельное значение является включенным в данное описание так же, как если бы оно было упомянуто в этом документе индивидуально.

[0138] Термин “приблизительно” используется с намерением описания значений выше и ниже указанного значения в диапазоне приблизительно $\pm 10\%$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, значения могут быть выше или ниже указанного значения в диапазоне приблизительно $\pm 5\%$. В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, значения могут быть выше или ниже указанного значения в диапазоне приблизительно $\pm 2\%$. В других вариантах осуществления данного изобретения, значения могут быть выше или ниже указанного значения в диапазоне приблизительно $\pm 1\%$. Упомянутые диапазоны подразумеваются быть понятными из контекста и не предполагают дальнейших ограничений. Все описанные в этом документе способы могут осуществляться в любом подходящем порядке, если не указано иначе или иное не следует из контекста. Использование любого и всех примеров или вводных слов перед примерами (например, “типичный”, “такой как”, “например”, “включая, но не ограничиваясь этим”), использованных в этом тексте, имеет целью исключительно лучшее разъяснение данного изобретения и не накладывает ограничений на объем данного изобретения, если не указано иного.

[0139] Ниже приведены определения терминов, использованных в данном описании изобретения. Начальное определение, данное группе или термину в этом документе, применяется в отношении этой группы или термина на протяжении всего описания изобретения индивидуально или в качестве части другой группы, если не указано иначе. Если не указано иначе, все технические и научные термины, использованные в этом документе, имеют то значение, в котором они обычно понимаются специалистами в этой области техники.

[0140] Термины “алкил” и “алкильный” обозначают прямой или разветвленный алкановый (углеводородный) радикал, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительным образом от 1 до 6 атомов углерода. Типичные “алкильные” группы включают метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, t-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, и подобные. Термин “(C₁-C₄)алкил” обозначает прямой или разветвленный алкановый (углеводородный) радикал содержащий от 1 до 4 атомов углерода, таких как метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, t-бутил, и изобутил. “Замещенный алкил” обозначает алкильную группу, замещенную одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом свободном для присоединения месте. Типичные заместители включают, не ограничиваясь этим, один или несколько из следующей группы: водород, галоген (например, одиночный галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих группы такие как CF₃ или алкильную группу с присоединенным к ней CCl₃), цианогруппу, нитрогруппу, оксогруппу (т.е.,

=O), CF₃, OCF₃, циклоалкильную группу, бициклоалкильную группу, спироалкильную группу, алкенильную группу, циклоалкенильную группу, алкинильную группу, гетероцикл, арильную группу, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, – N=S(=O)(R_a), S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)₂) (присоединенный к молекуле посредством S или N), P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, где каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой; каждая из R_b, R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, к которому они присоединены возможно образуют гетероцикл, и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, группы такие как алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл, и арильная группа сами возможно могут быть замещенными.

[0141] Термин “гетероалкил” обозначает прямую или разветвленную алкильную группу, предпочтительным образом состоящую из от 2 до 12 атомов углерода, более предпочтительным образом из от 2 до 10 атомов углерода в цепочке, один или несколько из которых замещены гетероатомом, выбираемым из группы, состоящей из S, O, P и N. Типичные гетероалкилы включают, не ограничиваясь этим, алкиловые простые эфиры, вторичные и третичные алкиламины, алкилсульфиды, и подобные. Группа может быть как концевой, так и мостиковой группой.

[0142] Термин “алкенил” обозначает прямой или разветвленный углеводородный радикал содержащий от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Такие типичные группы включают этенил или аллил. Термин “C₂-C₆ алкенил” обозначает прямой или разветвленный углеводородный радикал содержащий от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, такой как этиленил, пропенил, 2-пропенил, (*E*)-бут-2-енил, (*Z*)-бут-2-енил, 2-мети(*E*)-бут-2-енил, 2-мети(*Z*)-бут-2-енил, 2,3-димети-бут-2-енил, (*Z*)-пент-2-енил, (*E*)-пент-1-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-пент-2-енил, (*Z*)-гекс-2-енил, (*E*)-

гекс-2-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-гекс-1-енил, (*Z*)-гекс-3-енил, (*E*)-гекс-3-енил, и (*E*)-гекс-1,3-диенил. “Замещенный алкенил” обозначает алкенильную группу, замещенную одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом свободном для присоединения месте. Типичные заместителями включают, не ограничиваясь этим, один или несколько из следующей группы: водород, галоген, алкильная группа, галогенированная алкильная группа (т.е., алкильная группа с присоединенным к ней одним галогеновым заместителем или несколькими галогеновыми заместителями, такими как CF₃ или CCl₃), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (т.е., =O), CF₃, OCF₃, циклоалкильная группа, бициклоалкильная группа, спироалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, -N=S(=O)(R_a), -R_aS(=O)(=NR_a), S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)₂) (присоединенная к молекуле посредством R_a или N), P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, где каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой; каждая из R_b, R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, возможно образуют гетероцикл; и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой. Типичные заместители сами возможно могут быть замещенными.

[0143] Термин “алкинил” обозначает прямой или разветвленный углеводородный радикал содержащий от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Типичные группы включают этинильную группу. Термин “C₂-C₆ алкинил” обозначает прямой или разветвленный углеводородный радикал содержащий от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, такой как этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил или гекс-3-инил. “Замещенный алкинил” обозначает алкинильную группу, замещенную одной или несколькими

заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом свободном для присоединения месте. Типичные заместителями включают, не ограничиваясь этим, один или несколько из следующей группы: водород, галоген (например, одиночный галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей в последнем случае образующих, группы такие как CF_3 или алкильную группу с присоединенным к ней CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (т.е., $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкильная группа, бициклоалкильная группа, спироалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}_a)$, $-\text{R}_a\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_a)$, $\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_a)(=\text{N}(\text{R}_a)_2)$ (присоединенная к молекуле посредством R_a или N), $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ или $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, где каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой; каждая из R_b , R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, к которому они присоединены возможно образуют гетероцикл; и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой. Типичные заместители сами возможно могут быть замещенными.

[0144] Термин “циклоалкил” обозначает полностью насыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода на кольцо. “ C_3 - C_7 циклоалкил” обозначает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил. “Замещенный циклоалкил” обозначает циклоалкильную группу, замещенную одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом свободном для присоединения месте. Типичные заместителями включают, не ограничиваясь этим, один или несколько из следующей группы: водород, галоген (например, одиночный галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей в последнем случае образующих группы такие как CF_3 или алкильную группу с присоединенным к ней CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (т.е., $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкильная

группа, бициклоалкильная группа, спироалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$ (присоединенная к молекуле посредством R_a или N), $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой; каждая из R_b , R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, к которому они присоединены возможно образуют гетероцикл; и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой. Типичные заместители сами возможно могут быть замещенными. Типичные заместители также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители, в особенности спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарильной группы), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл или конденсированную арильную группу, где упомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами возможно могут быть замещенными.

[0145] Термин “бициклоалкил” или “спироалкил” обозначает соединение, содержащее по меньшей мере одно циклоалкильное кольцо, имеющее один или несколько общих атомов с по меньшей мере одним другим циклоалкильным кольцом. Термин “гетеробициклоалкил” или “гетероспироалкил” обозначает бициклоалкильную группу в которой по меньшей мере один, предпочтительным образом 1-3 атома углерода в по меньшей мере одном кольце замещены гетероатомом, выбираемым из группы, состоящей из N, S, O или P. Гетероатом может занимать конечную или мостиковую позицию (т.е., соединять два кольца). Типичные бициклоалкильные группы включают адамантильную группу, бицикло[1,1,1]пентильную группу,

бицикло[2,2,1]гептильную группу, бицикло[3,1,1]гептильную группу, бицикло[2,1,1]гексильную группу, октагидропенталенильную группу, бицикло[3,2,1]октильную группу, бицикло[3,3.3]ундеканильную группу, декагидронафталенильную группу, бицикло[3,2,0]гептильную группу, октагидро-1*H*-инденильную группу, бицикло[4,2,1]нонанильную группу, и подобные. Типичные спиро бициклоалкильные группы включают спиро[4,4]нонильную группу, спиро[3,3]гептильную группу, спиро[5,5]ундецильную группу, спиро[3,5]нонильную группу, спиро[4,5]децильную группу, и подобные. “Замещенный бициклоалкил”, “замещенный спироалкил”, “замещенный гетеробициклоалкил”, и “замещенный гетероспироалкил” обозначают бициклоалкильную группу, спироалкильную группу, гетеробициклоалкильную группу или гетероспироалкильную группу, замещенную одной или несколькими заместителями, предпочтительным образом 1-4 заместителями, в любом свободном для присоединения месте. Типичные заместителями включают, не ограничиваясь этим, один или несколько из следующей группы: водород, галоген (например, одиночный галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей в последнем случае образующих группы такие как CF₃ или алкильную группу с присоединенным к ней CCl₃), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (т.е., =O), CF₃, OCF₃, циклоалкильная группа, бициклоалкильная группа, спироалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, -N=S(=O)(R_a), -R_aS(=O)(=NR_a), S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)₂) (присоединенная к молекуле посредством R_a или N), P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, где каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой; каждая из R_b, R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, возможно образуют гетероцикл; и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой. Типичные заместители

сами возможно могут быть замещенными. Типичные заместители также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители, особенно спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл или конденсированную арильную группу, где упомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами возможно могут быть замещенными.

[0146] Термин “гетероциклоалкил” или “циклогетероалкил” обозначает насыщенное или частично насыщенное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбираемый из группы, состоящей из азота, серы и кислорода, предпочтительным образом от 1 до 3 гетероатомов в по меньшей мере одном кольце. Каждое кольцо является предпочтительным образом от 3 до 10-членным, более предпочтительным образом от 4 до 7-членным. Примеры подходящих гетероциклоалкильных заместителей включают, не ограничиваясь этим, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофурил, тетрагидротиофуранил, пиперидил, пиперазил, тетрагидропиранил, морфолино, 1,3-дiazепанил, 1,4-diazепанил, 1,4-оксазепанил, и 1,4-оксатиапанил. Группа может быть как концевой, так и мостиковой группой.

[0147] Термин “циклоалкенил” обозначает частично ненасыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в кольце. Такие типичные группы включают циклобутенильную группу, циклопентенильную группу, циклогексенильную группу, и др. “Замещенный циклоалкенил” обозначает циклоалкенильную группу, замещенную еще одним заместителем, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом свободном для присоединения месте. Типичные заместителями включают, не ограничиваясь этим, один или несколько из следующей группы: водород, галоген (например, одиночный галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей в последнем случае образующих, группы такие как CF_3 или алкильную группу с присоединенным к ней CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (т.е., $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкильная группа, бициклоалкильная группа, спироалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильной группа, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}_a)$, –

$R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$ (присоединенная к молекуле посредством R_a или N), $P(=O)_2R_c$, $S(=O)_2OR_c$, $P(=O)_2OR_c$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_c$, $NR_bP(=O)_2R_c$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_c$, где каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой; каждая из R_b , R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, к которому они присоединены возможно образуют гетероцикл; и каждая из R_c независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой. Типичные заместители сами возможно могут быть замещенными. Типичные заместители также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители, особенно спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл или конденсированную арильную группу, где упомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами возможно могут быть замещенными.

[0148] Термин “арил” обозначает циклическую, ароматическую углеводородную группу, имеющую от 1 до 5 ароматических колец, в особенности моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. При содержании двух или более ароматических колец (бицикл, и т.д.), ароматические кольца арильной группы могут соединяться в одной точке (например, бифенил) или быть конденсированными (например, нафтил, фенантренил и подобные). Термин “конденсированное ароматическое кольцо” обозначает молекулярную структуру, в которой два или более ароматических кольца и при этом два соседних ароматических кольца имеют да общих атома углерода. “Замещенный арил” обозначает арильную группу, замещенную одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 3 заместителями, в любом свободном для присоединения месте. Типичные заместителями включают, не ограничиваясь этим, один или несколько из

следующей группы: водород, галоген (например, одиночный галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих группы, такие как CF_3 или алкильная группа с присоединенным к ней CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (т.е., $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкильная группа, бициклоалкильная группа, спироалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a , SR_a , $S(=O)R_c$, $S(=O)_2R_c$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$ (присоединенная к молекуле посредством R_a или N), $P(=O)_2R_c$, $S(=O)_2OR_c$, $P(=O)_2OR_c$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_c$, $NR_bP(=O)_2R_c$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_c$, где каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой; каждая из R_b , R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, к которому они присоединены возможно образуют гетероцикл; и каждая из R_c независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой. Типичные заместители сами возможно могут быть замещенными. Типичные заместители также включают конденсированные циклические группы, в особенности конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл или конденсированную арильную группу, где упомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами возможно могут быть замещенными.

[0149] Термин “биарил” обозначает две арильные группы, связанные простой связью. Термин “бигетероарил” обозначает две гетероарильные группы, связанные простой связью. Подобным образом, термин “гетероарил-арил” обозначает гетероарильную группу и арильную группу, связанные простой связью, и термин “арил-гетероарил” обозначает арильную группу и гетероарильную группу, связанные простой связью. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, количество атомов кольца в гетероарильном и/или арильном кольцах определяют размер арильного или гетероарильного кольца в заместителях. Например,

5,6-гетероарил-арил обозначает заместитель, в котором 5-членный гетероарил связан с 6-членной арильной группой. Подобным образом могут обозначаться и другие комбинации и размеры колец.

[0150] Термин “карбоцикл” или “углеродный цикл” обозначает полностью или частично насыщенную циклическую углеводородную группу, содержащую от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в кольце, или циклическую, ароматическую углеводородную группу, имеющую от 1 до 5 ароматических колец, в особенности моноциклические или бициклические группы, такие как фенильная, бифенильная или нафтильная. Термин “карбоцикл” включает циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, и арил, как было описано выше. Термин “замещенный карбоцикл” обозначает карбоцикл или карбоциклическую группу, замещенную одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом свободном для присоединения месте. Типичные заместителями включают, не ограничиваясь этим, описанные выше для замещенного циклоалкила, замещенного циклоалкенила, замещенного циклоалкинила и замещенного арила. Типичные заместители также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любом удобном для присоединения месте или местах, в особенности спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл или конденсированную арильную группу, где упомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами возможно могут быть замещенными.

[0151] Термины “гетероцикл” и “гетероциклический” обозначают полностью насыщенную, или частично или полностью ненасыщенную группу, включая ароматические (т.е., “гетероарильные”) циклические группы (например, от 3 до 7-членные моноциклические, от 7 до 11-членные бициклические, или от 8 до 16-членные трициклические кольцевые системы), у которых по меньшей мере один гетероатом содержится в по меньшей мере в одном кольце, содержащем по меньшей мере один атом углерода. Каждое кольцо гетероциклической группы может независимо быть насыщенным или частично или полностью ненасыщенным. Каждое кольцо гетероциклической группы содержащей гетероатом может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, выбираемых из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, где

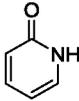
гетероатомы азота и серы возможно могут быть окисленными, и гетероатомы азота возможно могут быть кватернизированы. (Термин “гетероарилиум” обозначает гетероарильную группу, несущую кватернизированный атом азота таким образом, положительный заряд.) Гетероциклическая группа может быть присоединена к молекуле через любой гетероатом или углеродный атом кольца или системы колец. Типичные моноциклические гетероциклические группы включают азетидинильную группу, пирролидинильную группу, пирролильную группу, пиразолильную группу, оксетанильную группу, пиразолинильную группу, имидазолильную группу, имидазолинильную группу, имидазолидинильную группу, оксазолильную группу, оксазолидинильную группу, изоксазолинильную группу, изоксазолильную группу, тиазолильную группу, тиадиазолильную группу, тиазолидинильную группу, изотиазолильную группу, изотиазолидинильную группу, фурильную группу, тетрагидрофурильную группу, тиенильную группу, оксадиазолильную группу, пиперидинильную группу, пиперазинильную группу, 2-оксопиперазинильную группу, 2-оксопиперидинильную группу, 2-оксопирролодинильную группу, 2-оксоазеринильную группу, азеринильную группу, гексагидродиазеринильную группу, 4-пиперидонильную группу, пиридилъную группу, пиразинильную группу, пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, триазинильную группу, триазолильную группу, тетразолильную группу, тетрагидропиранильную группу, морфолинильную группу, тиаморфолинильную группу, тиаморфолил сульфоксид, тиаморфолил сульфонильную группу, 1,3-диоксолан, тетрагидро-1,1-диоксотиенильную группу, и подобные. Типичные бициклические гетероциклические группы включают индолильную группу, индолинильную группу, изоиндолильную группу, бензотиазолильную группу, бензоксазолильную группу, бензоксадиазолильную группу, бензотиенильную группу, бензо[*d*][1,3]диоксилильную группу, дигидро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксинильную группу, хинуклидинильную группу, хинолинильную группу, тетрагидроизохинолинильную группу, изохинолинильную группу, бензимидазолильную группу, бензопиранильную группу, индолизинильную группу, бензофурильную группу, бензофуразанильную группу, дигидробензо[*d*]оксазольную группу, хромонильную группу, кумаринильную группу, бензопиранильную группу, циннолдинильную группу, хиноксалинильную группу, индазолильную группу, пирролопиридильную группу, фуропиридинильную группу (такую как фуро[2,3-*c*]пиридинильная группа, фуро[3,2-*b*]пиридинильная группа или фуро[2,3-

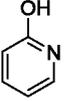
b]пиридиновая группа), дигидроизоиндолильную группу, дигидрохиназолиновую группу (такую как 3,4-дигидро-4-оксо-хиназолиновая группа), триазинилазериновую группу, тетрагидрохинолиновую группу, и подобные. Типичные трициклические гетероциклические группы включают карбазолиновую группу, бензидолиновую группу, фенантролиновую группу, акридининовую группу, фенантридининовую группу, ксантатемильную группу и подобные. Термин “частично насыщенный бициклический гетероарил” обозначает бициклический гетероарил, который является частично насыщенным, например, имеет насыщенное циклоалкильное или гетероциклическое алкильное кольцо.

[0152] “Замещенный гетероцикл” и “замещенная гетероциклическая группа” (такая как “замещенная гетероарильная группа”) обозначают гетероциклы или гетероциклические группы, замещенные одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом свободном для присоединения месте. Типичные заместителями включают, не ограничиваясь этим, один или несколько из следующей группы: водород, галоген (например, одиночный галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих группы, такие как CF_3 или алкильную группу с присоединенным к ней CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (т.е., $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкильная группа, бициклоалкильная группа, спироалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}_a)$, $-\text{R}_a\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_a)$, $\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_a)(=\text{N}(\text{R}_a)_2)$ (присоединенная к молекуле посредством R_a или N), $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ или $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, где каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой; каждая из R_b , R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, к которому они присоединены возможно образуют гетероцикл; и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой. Типичные заместители

сами возможно могут быть замещенными. Типичные заместители также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любом удобном для присоединения месте или местах, в особенности спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл или конденсированную арильную группу, где упомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами возможно могут быть замещенными.

[0153] Термин “оксо” обозначает $\overset{\text{O}}{\parallel}$ замещающую группу, которая может быть присоединена к углеродному атому кольца углеродного цикла или гетероцикла. Если замещающая оксогруппа является присоединенной к атому углерода ароматической группы, например, арильной или гетероарильной, связи ароматического кольца могут быть перегруппированы для удовлетворения требований валентности. Например,

пиридин с 2-оксо заместительной группой может обладать структурой , что

также включает таутомерную форму .

[0154] Термин “алкиламино” обозначает группу, обладающую структурой $\text{-NHR}'$, где R' является водородом, алкильной группой или замещенной алкильной группой, циклоалкильной группой или замещенной циклоалкильной группой, как описано в этом тексте. Примеры алкиламиногрупп включают, не ограничиваясь этим, метиламиногруппу, этиламиногруппу, n-пропиламиногруппу, изо-пропиламиногруппу, циклопропиламиногруппу, n-бутиламиногруппу, tert-бутиламиногруппу, неопентиламиногруппу, n-пентиламиногруппу, гексиламиногруппу, циклогексиламиногруппу, и подобные.

[0155] Термин “диалкиламино” обозначает группу, обладающую структурой $\text{-NRR}'$, где R и R' каждая независимо являются алкильной группой или замещенной алкильной группой, циклоалкильной группой или замещенной циклоалкильной группой, циклоалкенильной группой или замещенной циклоалкенильной группой, арильной группой или замещенной арильной группой, гетероциклом или замещенным гетероциклом, как описано в этом тексте. В диалкиламиногруппе R и R' могут быть

одинаковыми или разными. Примеры диалкиламиногрупп включают, не ограничиваясь этим, диметиламиногруппу, метилэтиламиногруппу, диэтиламиногруппу, метилпропиламиногруппу, ди(n-пропил)аминогруппу, ди(изо-пропил)аминогруппу, ди(циклопропил)аминогруппу, ди(n-бутил)аминогруппу, ди(tert-бутил)аминогруппу, ди(неопентил)аминогруппу, ди(n-пентил)аминогруппу, ди(гексил)аминогруппу, ди(циклогексил)аминогруппу, и подобные. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R и R' связаны с образованием циклической структуры. Образовавшаяся циклическая структура может быть ароматической или неароматической. Примеры образованных циклических структур включают, не ограничиваясь этим, азиридиновую группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу, морфолинилльную группу, пирролильную группу, имидазолилную группу, 1,2,4-триазолилную группу и тетразолилную группу.

[0156] Термины “галоген” или “гало” обозначают хлор, бром, фтор или йод.

[0157] Термин “замещенный” обозначает такие варианты осуществления данного изобретения, в которых молекула, молекулярная группа или замещающая группа (например, алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл или арильная группа, или любая другая группа, описанная в этом документе) является замещенной одним или несколькими заместителями, где это возможно с точки зрения валентности, предпочтительным образом от 1 до 6 заместителями, в любом свободном для присоединения месте. Типичные заместители включают, не ограничиваясь этим, один или несколько из следующей группы: водород, галоген (например, одиночный галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих группы, такие как CF₃ или алкильную группу с присоединенным к ней CCl₃), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (т.е., =O), CF₃, OCF₃, алкильная группа, галоген-замещенная алкильная группа, циклоалкильная группа, бициклоалкильная группа, спироалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероциклическая группа, арильная группа, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, -N=S(=O)(R_a), -R_aS(=O)(=NR_a), S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)₂) (присоединенная к молекуле посредством R_a или N), P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e,

где каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой; каждая из R_b , R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, к которому они присоединены возможно образуют гетероцикл; и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой. Упомянутые типичные заместительные группы, такие как алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа, сами возможно могут быть замещенными. Термин “возможно замещенный” обозначает такие варианты осуществления данного изобретения, в которых молекула, молекулярная группа или заместительная группа (например, алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл или арильная группа или любая другая группа, описанная в этом документе) может быть или не быть замещенной одним или несколькими заместителями из вышеупомянутых.

[0158] Если не указано иначе, то подразумевается, что любой гетероатом с неудовлетворенными валентностями имеет присоединенные атомы водорода для удовлетворения всех валентностей.

[0159] Соединения по данному изобретению могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения. Ссылка на соединение по данному изобретению подразумевает включающей ссылкой на его соли, если не указано иначе. Термин “соль(и)”, при употреблении в этом тексте, обозначает кислотные и/или щелочные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, если соединение по данному изобретению содержит как щелочную группу, такую как, не ограничиваясь этим, пиридин или имидазол, и кислотную группу, такую как, не ограничиваясь этим, карбоксильная кислота, могут образовываться цвиттерионы (“внутренние соли”), которые также являются включенными в термин “соль(и)” в контексте данного документа. Фармацевтически приемлемые (т.е., нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, при этом другие соли также являются приемлемыми, например, на стадиях выделения и очищения, которые могут использоваться в процессе синтеза.

Соли соединений по данному изобретению могут быть получены, например, путем реакции соединений по данному изобретению с таким количеством кислоты или основания, как например эквивалентное количество, в такой среде в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

[0160] Соединения по данному изобретению, содержащие щелочную группу, такие как, не ограничиваясь этим, амин, пиридин или имидазольное кольцо, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами.

Типичные соли присоединения кислоты включают ацетаты (такие как образованные уксусной кислотой или тригалоуксусной кислотой; например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, хемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, гидроксиэтансульфонаты (например, 2-гидроксиэтансульфонаты), лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталенсульфонаты (например, 2-нафталенсульфонаты), никотинаты, нитраты, оксалаты, пектианты, персульфаты, фенилпропионаты (например, 3-фенилпропионаты), фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (таких как образованные от серной кислоты), сульфонаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты, и подобные.

[0161] Соединения по данному изобретению, содержащие кислотную группу, такую как, не ограничиваясь этим, карбоксильная кислота, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими основаниями. Типичные основные соли включают соли аммония, щелочных металлов, таких как натрий, литий и калий, щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как бензатины, дициклогексиламины, гидрабамины (образовавшиеся с N,N-бис(дегидроабиетил)этилендиамином), N-метил-D- глюкамины, N-метил-D-гликамиды, t-бутиламины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин, и подобные. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы при помощи таких агентов, как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил, пропил, и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), длинноцепочные галоидные соединения (например,

децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалоидные соединения (например, бензил и фенетилбромиды), и другие.

[0162] Пролекарства и сольваты соединений по данному изобретению также входят в объем изобретения. Используемый здесь термин «пролекарство» обозначает соединение, которое при введении субъекту претерпевает химическое превращение метаболическим или химическим способами с получением соединения по данному изобретению или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений по данному изобретению включают, например, гидраты.

[0163] Соединения по данному изобретению, а также их соли и сольваты, могут существовать в их таутомерной форме (например, как амиды или иминолы). Все такие таутомерные формы также образуют часть данного изобретения. В контексте данного документа, любая изображенная структура соединения включает ее таутомерные формы.

[0164] Все стереомеры по данному изобретению (например такие, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода в различных заместителях), включая энантиомерные формы и диастереомерные формы, также входят в объем данного изобретения. Отдельные стереоизомеры соединений по данному изобретению могут, например, не содержать других изомеров (например, чистый или практически чистый оптический изомер, имеющий специфическую активность), или могут представлять собой смеси, например, в виде рацематов, или со всеми другими, или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры соединений по данному изобретению могут иметь S- или R - конфигурацию, как это определено IUPAC 1974 Recommendations. Рацемические формы могут быть разрешены физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение методом хиральной колоночной хроматографии. Индивидуальные оптические изомеры могут быть получены из рацематов любым подходящим методом, включая, без ограничения, обычные методы, такие как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

[0165] Соединения по данному изобретению, после их получения, предпочтительным образом выделяют и очищают для получения композиции, содержащей количество соединения, по весу равное или больше 90%, например,

равное или больше 95%, равное или больше 99% соединения (“практически чистые” соединения), которые затем используют или смешивают согласно описанию, приведенному в этом документе. Такие “практически чистые” соединения по данному изобретению также являются включенными в объем данного изобретения.

[0166] Все конфигурационные изомеры соединений по изобретению заявлены или в виде смеси, или в чистой, или в практически чистой форме. Определения соединений по данному изобретению включают как *cis* (*Z*) так и *trans* (*E*) алкеновые изомеры, а также *cis* и *trans* изомеры циклических углеводородных или гетероциклических колец.

[0167] Согласно данному изобретению, группы и их заместители выбирают так, чтобы обеспечить получение стабильных групп и соединений.

[0168] Определения конкретных функциональных групп и химических терминов даны более подробно в тексте этого документа. Для целей данного изобретения, химические элементы идентифицированы в соответствии с Периодической системой химических элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., на внутренней обложке, а конкретные функциональные группы в целом описаны в тексте этого документа. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные группы и их реакционность описаны в книге “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999), все содержание которой является включенной в эту заявку посредством ссылки.

[0169] Конкретные соединения по данному изобретению могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Данное изобретение включает все такие соединения, включая *cis*- и *trans*-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры и их рацемические смеси, и другие их смеси, как попадающие в объем данного изобретения. В таких заместителях как алкильная группа могут присутствовать дополнительные асимметрические атомы углерода. Все подобные изомеры, а также их смеси, подразумеваются включенными в объем данного изобретения.

[0170] В соответствии с данным изобретением можно использовать смеси изомеров с любым соотношением изомеров. Например, в случае содержания только двух изомеров, смеси с соотношением изомеров 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0 все являются включенными в объем данного изобретения.

Специалисты в данной области без затруднений осознают, что подобные соотношения могут использоваться и для более сложных изомерных смесей.

[0171] Данное изобретение также включает изотопно меченные соединения, которые идентичным соединениям, описанным в этом тексте, однако один или несколько атомов в которых заменены атомами, обладающими атомной массой или массовым числом отличным от того, которое обычно встречается в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , и ^{36}Cl , соответственно. Соединения по данному изобретению или их энантиомеры, диастереомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли или сольваты, содержащие упомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, также входят в объем данного изобретения. Конкретные изотопно-меченные соединения по данному изобретению, например те, которые включают радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , пригодны для использования при определении распространения медикамента и/или субстрата в тканях. Тритированные, т.е. содержащие ^3H , и содержащие углерод-14, т.е., ^{14}C , изотопы являются особенно предпочтительными из-за легкости их изготовления и обнаружения. Также, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е., ^2H , может привести к определенным терапевтическим преимуществам из-за более высокой метаболической стабильности, например, увеличенному *in vivo* времени полувыведения или пониженному режиму дозировки, и поэтому могут быть предпочтительными в определенных обстоятельствах. Изотопно-меченные соединения в целом могут быть получены следуя процедурам, описанным на Схемах и/или в Примерах, приведенных ниже, при замещении изотопно не меченного реагента легкодоступным изотопно-меченным реагентом.

[0172] Если например является желаемым получить конкретный энантиомер соединения по данному изобретению, он может быть получен асимметрическим синтезом или введением дополнительной хиральной группы, при котором получившуюся смесь диастереомеров можно разделить и удалить дополнительную группу с получением желаемого чистого энантиомера. Альтернативным образом, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как аминогруппа, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная группа, могут быть получены диастереомерные соли с соответствующим оптически активным основанием

или кислотой, с последующим разделением полученных диастереомеров с помощью фракционной кристаллизации или хроматографическими методами, хорошо известными в данной области техники, и последующим восстановлением чистых энантиомеров.

[0173] Соединения, в соответствии с описанием, приведенным в этом документе, могут быть замещены любым количеством заместителей или функциональных групп. В целом, термин “замещенный”, будучи предваряем термином “возможно” или нет, и заместители, содержащиеся в формулах данного изобретения, обозначают замещение радикалов водорода в указанных структурах радикалом конкретного заместителя. Если в данной структуре более чем одна позиция может быть замещена более чем одним заместителем, выбираемым из определенной группы, этот заместитель может быть таким же или другим для каждой позиции. В контексте данного документа, термин “замещенный” включает все возможные заместители органических соединений. В широком аспекте, возможные заместители включают ациклические и циклические, прямые и разветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Для целей данного изобретения, гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые возможные заместители органических соединений, описанные в этом документе, которые удовлетворяют валентности этих гетероатомов. Кроме того, в рамках данного изобретения нет никаких ограничений в отношении возможных заместителей органических соединений. В рамках данного изобретения предполагаются такие комбинации заместителей и переменных, которые предпочтительным образом приводят к образованию стабильных соединений, пригодных к применению при лечении, например, пролиферативных заболеваний. Термин “стабильный” в контексте данного документа предпочтительным образом обозначает соединения, обладающие достаточной стабильностью для осуществления их производства и обеспечивающие цельность соединения в течение времени, достаточного для их обнаружения, и предпочтительным образом в течение времени, достаточного для целей, раскрытых в данном документе.

[0174] В контексте данного документа, термины “онкологическое заболевание” и, эквивалентным образом, “опухоль” обозначают такое состояние, при котором аномальное размножение клеток, происходящих от носителя, происходит у субъекта в количестве, доступном для обнаружения. Онкологическое заболевание может быть

злокачественным или доброкачественным онкологическим заболеванием.

Онкологические заболевания и опухоли включают, не ограничиваясь этим, лейкемию/лейкому Т-клеток у взрослых (включая вызываемые Т-клеточным лимфотропическим вирусом человека (HTLV-1)), рак желчевыводящих протоков; рак мозга; рак груди; рак шейки матки; хориокарциному; рак кишечника; рак эндометрия; рак пищевода; рак желудка; интраэпителиальные неоплазмы, лейкемии; лимфомы; рак печени; рак легких (например, мелкоклеточный и не-мелкоклеточный); меланому; нейробластомы; рак полости рта; рак яичников; рак поджелудочной железы; рак простаты; рак прямой кишки; рак почек; саркомы; рак кожи; рак яичек; рак щитовидной железы; а также другие виды карцином и сарком. В контексте данного документа, термин “лимфома” обозначает рак лимфатической системы или рак крови, происходящий от лимфоцитов. Рак может быть первичным или метастатическим.

Другие заболевания помимо онкологических могут ассоциироваться с мутационными изменениями компонентов сигнальных путей Ras и для лечения этих не-онкологических заболеваний могут применяться соединения по данному изобретению. Такие не-онкологические заболевания могут включать: нейрофиброматоз; синдром Леопарда; синдром Нунан; синдром Легиуса; синдром Костелло; кардио-фацио-кожный синдром; наследственный фиброматоз десны 1 типа; аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и капиллярно-артеровенозный порок.

[0175] В контексте данного документа, “эффективное количество” обозначает любое количество, которое является необходимым или достаточным для достижения или способствования достижению желаемого результата. В некоторых случаях эффективное количество является терапевтически эффективным количеством. Терапевтически эффективное количество – это любое количество, которое является необходимым или достаточным для достижения или способствования достижению желаемого биологического ответа у субъекта. Эффективное количество для любого конкретного применения может отличаться в зависимости от таких факторов как характер заболевания или состояния, подвергаемого лечению, конкретный вид вводимого агента, размер субъекта и тяжесть заболевания или состояния. Специалист в данной области техники способен эмпирически определить эффективное количество конкретного агента без необходимости проведения излишних экспериментов.

[0176] В контексте данного документа, термин “субъект” обозначает позвоночное животное. В одном варианте осуществления данного изобретения, субъект является

млекопитающим. В одном варианте осуществления данного изобретения, субъект является человеком. В других вариантах осуществления данного изобретения, субъект является не человеческим позвоночным животным, включая, но не ограничиваясь этим, не человеческих приматов, лабораторных животных, домашний скот, беговых лошадей, домашних животных и животных, не являющихся домашними.

[0177] Термин “иммунная клетка” в контексте данного документа обозначает клетки врожденной и приобретенной иммунной системы включая, но не ограничиваясь этим, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, глиальные клетки (например, астроциты, микроглия и олигодендроциты), моноциты, макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты, включая В-клетки, Т-клетки и НК-клетки.

[0178] В контексте данного документа, “обычные Т-клетки” являются Т-лимфоцитами, экспрессирующими $\alpha\beta$ рецептор Т-клеток (“TCR”), а также ко-рецепторы CD4 или CD8. Обычные Т-клетки присутствуют в периферической крови, лимфатических узлах и тканях. См. Roberts and Girardi, “Conventional и Unconventional T-cells”, *Clinical and Basic Immunodermatology*, pp. 85-104, (Gaspari and Tyring (ed.)), Springer London (2008). В контексте данного документа, “необычные Т-клетки” это лимфоциты, экспрессирующие $\gamma\delta$ TCR и обычно находящиеся в эпителиальной среде, такой как кожа, пищеварительный тракт и мочевыводящий тракт. Другим подвидом необычных Т-клеток являются инвариантные натуральные Т-клетки киллеры (“NKT”), обладающие фенотипными и функциональными способностями обычных Т-клеток, и также свойствами натуральных клеток-киллеров (например, цитолитической активностью). См. *id.* В контексте данного документа, регуляторные Т-клетки (“Tregs”) являются субпопуляцией Т-клеток, которые модулируют иммунную систему, поддерживают толерантность к собственным антигенам, подавляют аутоиммунные заболевания, а также другими способами подавляют иммуно-стимулирующие и активирующие ответы других клеток. Tregs имеют много форм, из которых наиболее известны те, которые экспрессируют CD4, CD25, и Foxp3. В контексте данного документа, “натуральные Treg” или “nTreg” обозначают Treg или клетки, развивающиеся в вилочковой железе. В контексте данного документа, “индуцированные Treg” или “iTreg” обозначают Treg или клетки, развивающиеся из взрослых CD4+ обычных Т-клеток вне вилочковой железы.

[0179] “Активность” Akt3 обозначает биологическую функцию Akt3 белка. Биологическую активность можно повысить или понизить путем повышения или

понижения активности базальных уровней белка, повышения или понижения avidности базальных уровней белка, количества белка, количества Akt3 по отношению к одному или нескольким изоформам Akt (например, Akt1 или Akt2) белка, повышения или понижения уровней экспрессии белка (включая повышение или понижение mRNA экспрессии Akt3) или их комбинаций. Например, биодоступный белок Akt3 является белком, обладающим киназной активностью и способностью связываться и фосфорилировать субстрат Akt3. Белок Akt3 который не является биодоступным включает белок Akt3, который является делокализованным или неспособным связываться и фосфорилировать Akt субстраты.

[0180] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, описанные соединения селективно модулируют Akt3 по сравнению с Akt1 и Akt2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, любое из описанных соединений не модулируют Akt1 и Akt2 в статистически значимой степени. В других вариантах осуществления данного изобретения, модулирование Akt3 описанными соединениями является в приблизительно 5, 10, 15, 50, 100, 1000 или 5000 раз большим, чем модулирование ими Akt1 и/или Akt2.

[0181] В контексте данного документа, термин “пептид” или “полипептид” обозначает цепочку аминокислот любой длины, независимо от модификации (например, фосфорилирования или гликозилирования). Термины включают белки и их фрагменты. Полипептиды могут быть “экзогенными”, что означает что они являются “гетерологичными” т.е., чужеродными по отношению к используемым клетками хозяина, таким как человеческие полипептиды, производимые бактериальными клетками. Полипептиды описываются в этом документе как последовательности аминокислотных остатков. Такие последовательности записываются слева направо в направлении от аминного к карбоксильному концу. В соответствии со стандартной номенклатурой, последовательности аминокислотных остатков обозначаются либо трехбуквенным, либо однобуквенным кодом, следующим образом: аланин (Ala, A), аргинин (Arg, R), аспаргин (Asn, N), аспаргиновая кислота (Asp, D), цистеин (Cys, C), глутамин (Gln, Q), глутамовая кислота (Glu, E), глицин (Gly, G), гистидин (His, H), изолейцин (Ile, I), лейцин (Leu, L), лизин (Lys, K), метионин (Met, M), фенилаланин (Phe, F), пролин (Pro, P), серин (Ser, S), треонин (Thr, T), триптофан (Trp, W), тирозин (Tyr, Y) и валин (Val, V).

[0182] Термин “стимулирует экспрессию” означает такое влияние на экспрессию, как например вызывание экспрессии или активация или индуцирование повышенной/более активной экспрессии или активности в сравнении с нормальной здоровой нормой.

[0183] Термины “иммуно-активирующий ответ”, “ответ, активирующий иммунитет”, и “иммуностимулирующий ответ” обозначают такой ответ, который инициирует, индуцирует, увеличивает или повышает активацию или эффективность врожденного или приобретенного иммунитета. Такие иммунные ответы включают, например развитие гуморального (при посредстве антител) и/или клеточного (при посредстве антиген-специфичных Т-клеток или продуктов их секреции) ответа, направленного против пептида у пациента. Такой ответ может быть активным ответом, вызванным введением иммуногена, или пассивным ответом, вызванным введением антитела или примированных Т-клеток. Клеточный иммунный ответ выявляют путем представления полипептидных эпитопов ассоциированных с молекулами главного комплекса тканевой совместимости I или II класса (“МНС”) для активации антиген-специфичных CD4+ Т хелперных клеток и/или CD8+ цитотоксичных Т-клеток. Ответ также может включать активацию моноцитов, макрофагов, NK клеток, базофилов, дендритных клеток, астроцитов, клеток микроглии, эозинофилов, активацию или рекрутинг нейтрофилов или других компонентов врожденного иммунитета. Наличие клеточно-опосредствованного иммунологического ответа можно определить с помощью анализа пролиферации (CD4+ Т-клетки) или исследования цитотоксических Т лимфоцитов (“CTL”). Относительный вклад гуморального и клеточного ответов в защитный и терапевтический эффект иммуногена можно определить с помощью отдельного выделения антител и Т-клеток у иммунизированного изогенного животного и измерения защитного или терапевтического эффекта у второго субъекта.

[0184] Термины “подавляющий иммунный ответ” и “иммуносупрессивный ответ” обозначают ответ, который понижает или предотвращает активацию или эффективность врожденного или приобретенного иммунитета.

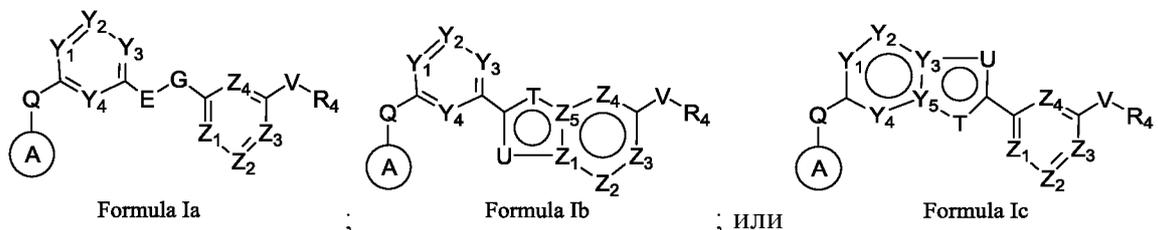
[0185] Термин “иммунная толерантность” обозначает любой механизм, с помощью которого потенциально пагубный иммунный ответ может быть предотвращен, подавлен или превращен в не-пагубный иммунный ответ (*see Bach, et al., N. Eng. J. Med., 347:911-920 (2002)*).

[0186] Термины “иммуногенный агент” или “иммуноген” обозначают агент, способный вызывать иммунологический ответ против себя при введении млекопитающему, возможно в комбинации со вспомогательным средством.

Соединения

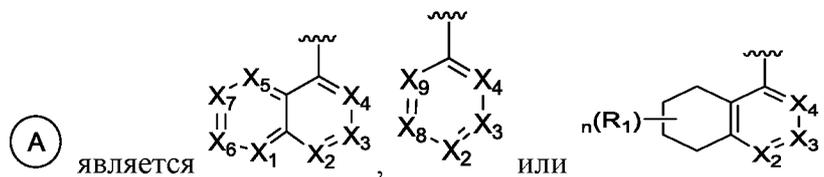
[0187] В одном аспекте, описано соединение формулы Ia, Ib или Ic в качестве Akt3 модулятора. Заявители неожиданно обнаружили, что соединения, описанные в данном документе, модулируют активность Akt3, например, активируют или ингибируют активность Akt3 и/или последующего события, в зависимости от своей структуры и заместителей.

[0188] В одном аспекте, описано соединение формулы Ia, Ib или Ic,



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:



каждый из X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, и X₉ независимо являются CR₁ или N;

R₁ выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, -OR_a, -SR_a, -N(R_a)₂, -COR_a, -CO₂R_a, CON(R_a)₂, -CN, -NC,

NO₂, N₃, -SO₂R_a, -SO₂N(R_a)₂, -N(R_a)SO₂R_a, $\begin{matrix} \text{R}_a\text{N}=\text{S}=\text{O} \\ | \\ \text{R}_a \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{R}_a\text{N}=\text{S}=\text{O} \\ | \\ \text{N}(\text{R}_a)_2 \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{R}_a \\ | \\ \text{N}=\text{S}=\text{O} \\ | \\ \text{R}_a \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{R}_a \\ | \\ \text{N}=\text{S}=\text{O} \\ | \\ \text{N}(\text{R}_a)_2 \end{matrix}$ И

частично насыщенную бициклическую гетероарильную группу, возможной замещенной

одной или несколькими (C₁-C₆)алкильной группы, галогенированной (C₁-C₆)алкильной группы, -SO₂R_a или -SO₂N(R_a)₂;

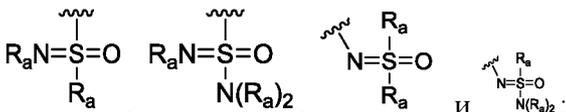
в котором (C₃-C₇)циклоалкильная группа, (C₄-C₁₀)бициклоалкильная группа, (C₃-C₇)гетероциклоалкильная группа, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильная группа, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильная группа, арильная группа и гетероарильная группа R₁ каждая является возможно замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами, галогенированными (C₁-C₆)алкильными группами, галогенами, -OR_a, -CN или -N(R_a)₂;

n является числом от 0-4 где это возможно с точки зрения валентности;

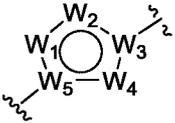
Q является C(R_a)₂, O, NR_a, N(C=O)R_a или NSO₂R_a;

Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ и Y₅ каждый независимо является N или CR₂ где это возможно с точки зрения валентности;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, -OR_a, -SR_a, -N(R_a)₂, -COR_a, -CO₂R_a, CON(R_a)₂, -CN, -NC,

NO₂, N₃, -SO₂R_a, -SO₂N(R_a)₂, -N(R_a)SO₂R_a,  ;

-E-G- является -(C=O)NR_x-, -NR_x(C=O)-, -N(R_x)(C=O)N(R_x)-, -O(C=O)N(R_x)-,

-N(R_x)(C=O)O-, -SO₂NR_x-, -NR_xSO₂- или  ; где

каждая из R_x независимо является H, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой; или где R_x и Y₃, R_x и Y₄, R_x и Z₁ или R_x и Z₄ вместе образуют возможно замещенный 5-6-членный гетероцикл;

W₁, W₂, W₃, W₄, и W₅ каждый независимо является CR₆, N или NR₆ где это возможно с точки зрения валентности;

каждую из R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, (C_1-C_6) алкильной группы, и (C_1-C_6) галогеналкильной группы; каждая из T независимо является O, N, NR_a , $N(C=O)R_a$, $NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$ или NSO_2R_a где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из U независимо является O, N, NR_a , $N(C=O)R_a$, $NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$ или NSO_2R_a где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из R_b независимо является H или (C_1-C_6) алкильной группой;

$Z_1, Z_2, Z_3, Z_4,$ и Z_5 каждый независимо является N или CR_3 где это возможно с точки зрения валентности;

R_3 выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкильной группы, (C_1-C_6) галогеналкильной группы, (C_2-C_6) алкенильной группы, (C_2-C_6) галогеналкенильной группы, (C_2-C_6) алкинильной группы, (C_2-C_6) галогеналкинильной группы, (C_3-C_7) циклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) бициклоалкильной группы, (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетероспироалкильной группы, галогенированной (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$,

NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, $R_aN(S)(O)R_a$, $R_aN(S)(O)N(R_a)_2$, $N(R_a)S(O)R_a$, и $N(R_a)S(O)N(R_a)_2$;

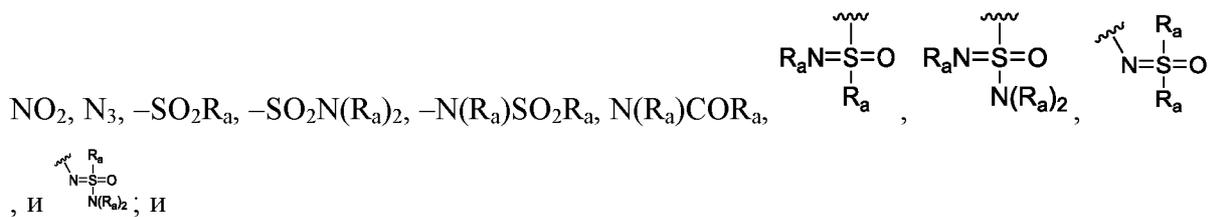
V является отсутствующим, $C(R_a)_2$, NR_a , $N(C=O)R_a$, NSO_2R_a или O;

R_4 выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкильной группы, (C_3-C_7) циклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) бициклоалкильной группы, (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетероспироалкильной группы, арильной группы, и гетероарильной группы, каждая из которых может быть замещена одной или несколькими R_5 ;

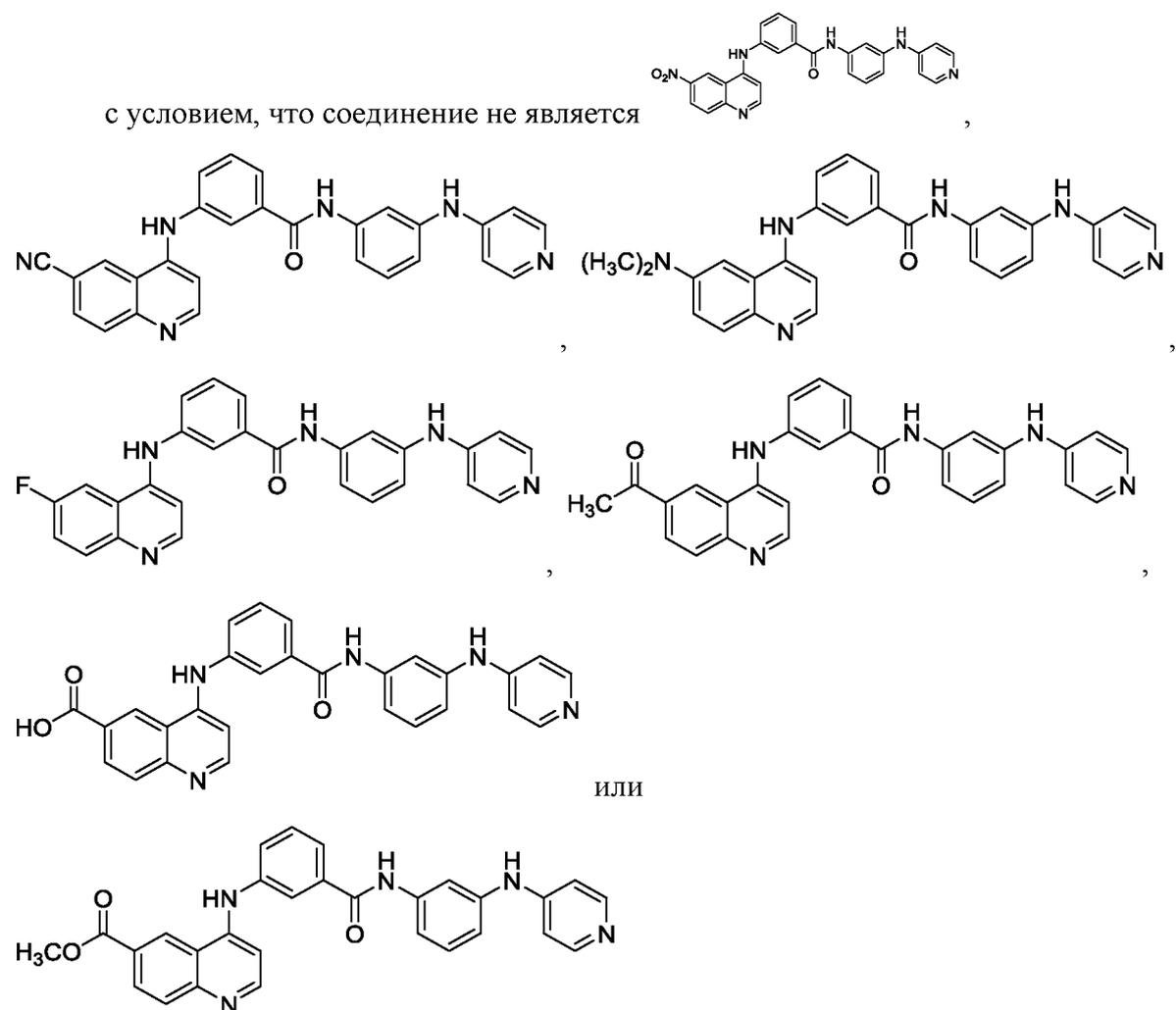
или, альтернативным образом, V и R_4 вместе образуют (C_3-C_7) гетероциклоалкильную группу или (C_4-C_{10}) гетероспироалкильную группу;

каждую из R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкильной группы, (C_1-C_6) галогеналкильной группы, (C_2-C_6) алкенильной группы, (C_2-C_6) галогеналкенильной группы, (C_2-C_6) алкинильной группы, (C_2-C_6) галогеналкинильной группы, (C_3-C_7) циклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) бициклоалкильной группы, (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетероспироалкильной группы,

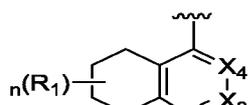
галогенированной (C_3 - C_7)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$,



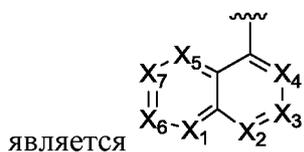
каждая из R_a независимо является H, (C_1 - C_6)алкильной группой, (C_2 - C_6)алкенильной группой, (C_3 - C_7)циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой или две R_a вместе образуют 4-6-членный цикл возможно замещенный галогеном или (C_1 - C_6)алкильной группой;



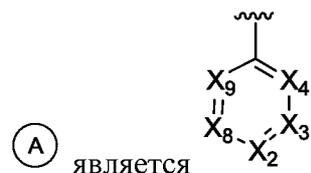
[0189] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, \textcircled{A} является



$n(\text{R}_1)$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, \textcircled{A}



является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

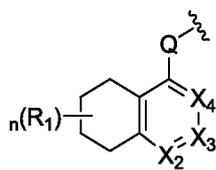


\textcircled{A} является .

[0190] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является $\text{C}(\text{R}_a)_2$, O или NR_a . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является O. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является NR_a . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является NH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является NCH_3 или NCH_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$ или NSO_2R_a . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ или $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является NSO_2H . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является NSO_2CH_3 или $\text{NSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[0191] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n является 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n является 0. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n является 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n является 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n является 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n является 4.

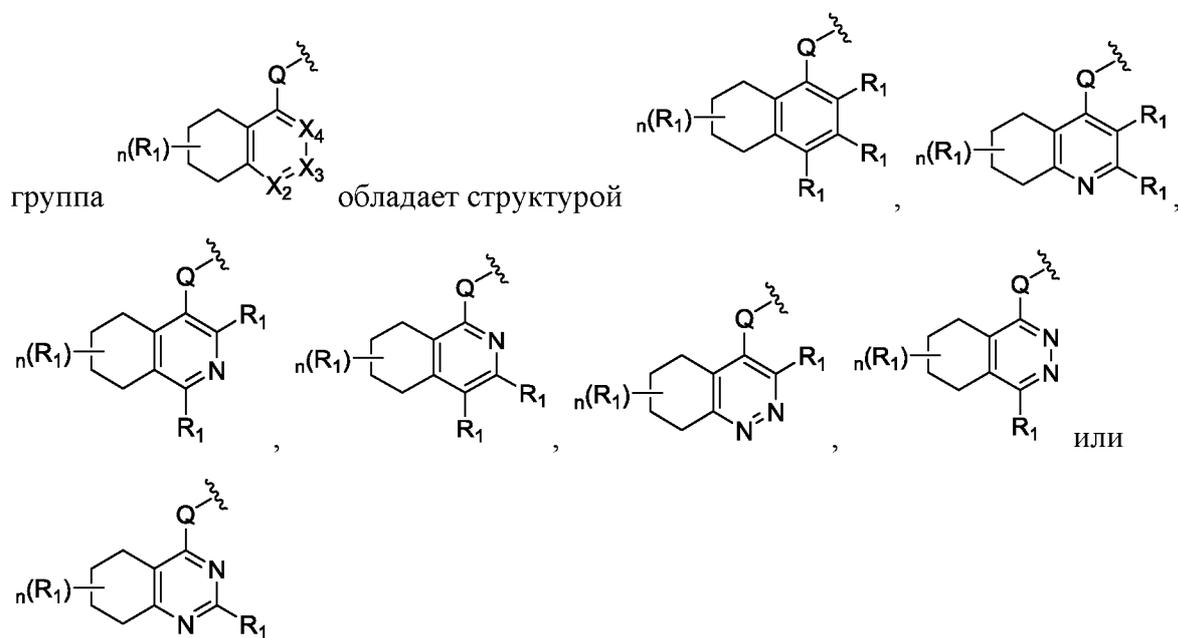
[0192] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, \textcircled{A} является



$n(\text{R}_1)$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 , X_3 ,

и X_4 каждый независимо является CR_1 или N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 , X_3 , и X_4 являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 , X_3 , и X_4 являются CH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из X_2 , X_3 , и X_4 является N и остальные являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из X_2 , X_3 , и X_4 является N и остальные являются CH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из X_2 , X_3 , и X_4 являются N и остальные являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из X_2 , X_3 , и X_4 являются N и остальные являются CH.

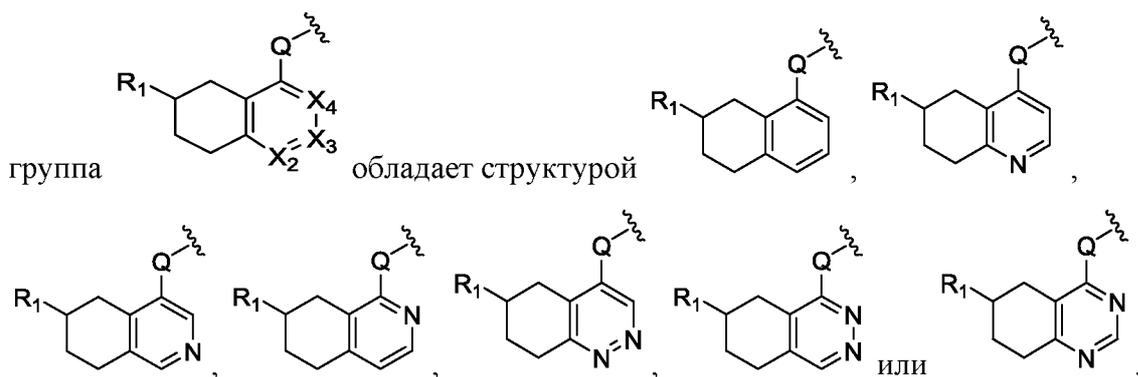
[0193] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



[0194] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



[0195] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

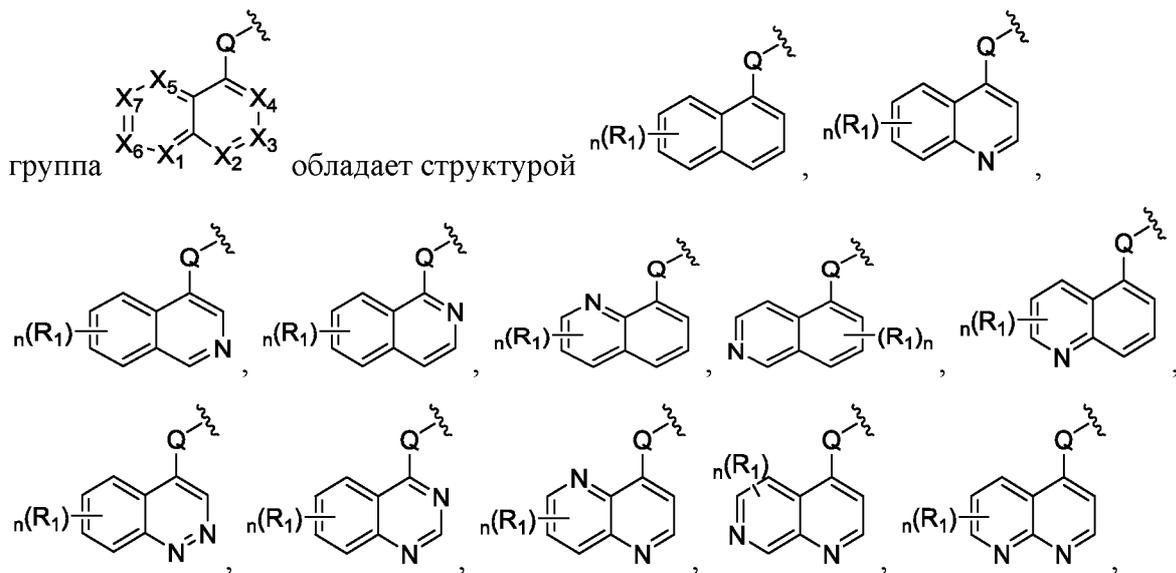


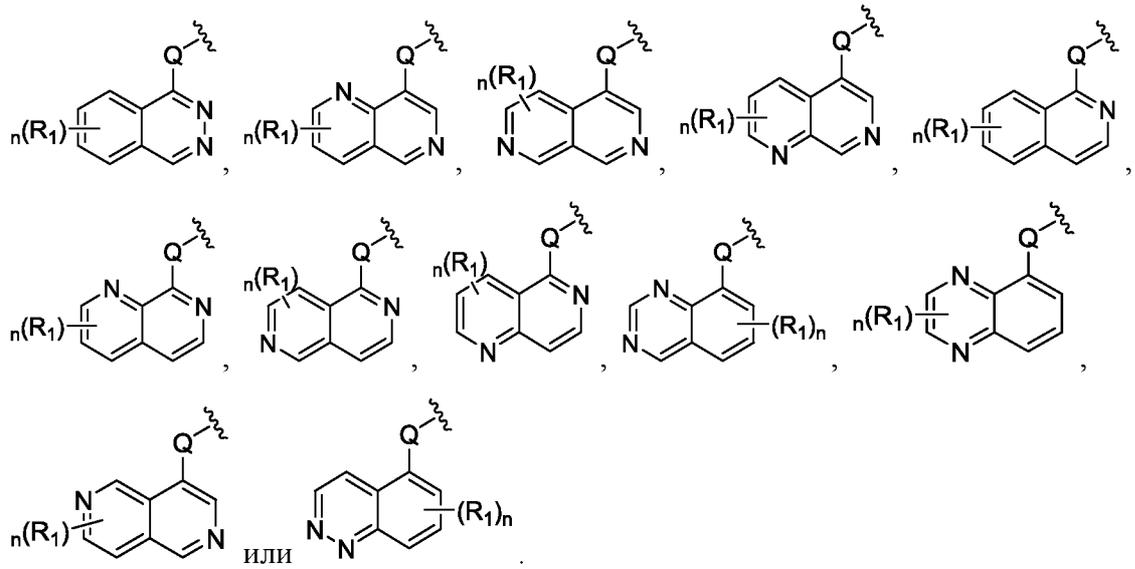
[0196] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 каждый независимо является CR_1 или N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 каждый независимо является CH или CCN_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 является N и остальные являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 является N и остальные каждый независимо является CH или CCN_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 являются N и остальные являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 являются N и остальные каждый независимо является CH или CCN_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, три из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 являются N и остальные являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, три из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 являются N и остальные каждый независимо является CH или CCN_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, четыре из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 являются N и остальные являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, четыре из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_7 являются N и остальные каждый независимо является CH или CCN_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 является N, X_7 является CR_1 , и X_1 , X_3 , X_4 , X_5 , и X_6 каждый независимо является CH или CCN_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 является N, X_7 является CR_1 , X_3 является CCN_3 , и X_1 , X_4 , X_5 , и X_6 являются CH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 и X_7 являются N и X_1 , X_3 , X_4 , X_5 , и X_6 являются CR_1 . В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения, X_2 и X_7 являются N и $X_1, X_3, X_4, X_5,$ и X_6 каждый независимо является CH или CCN_3 .

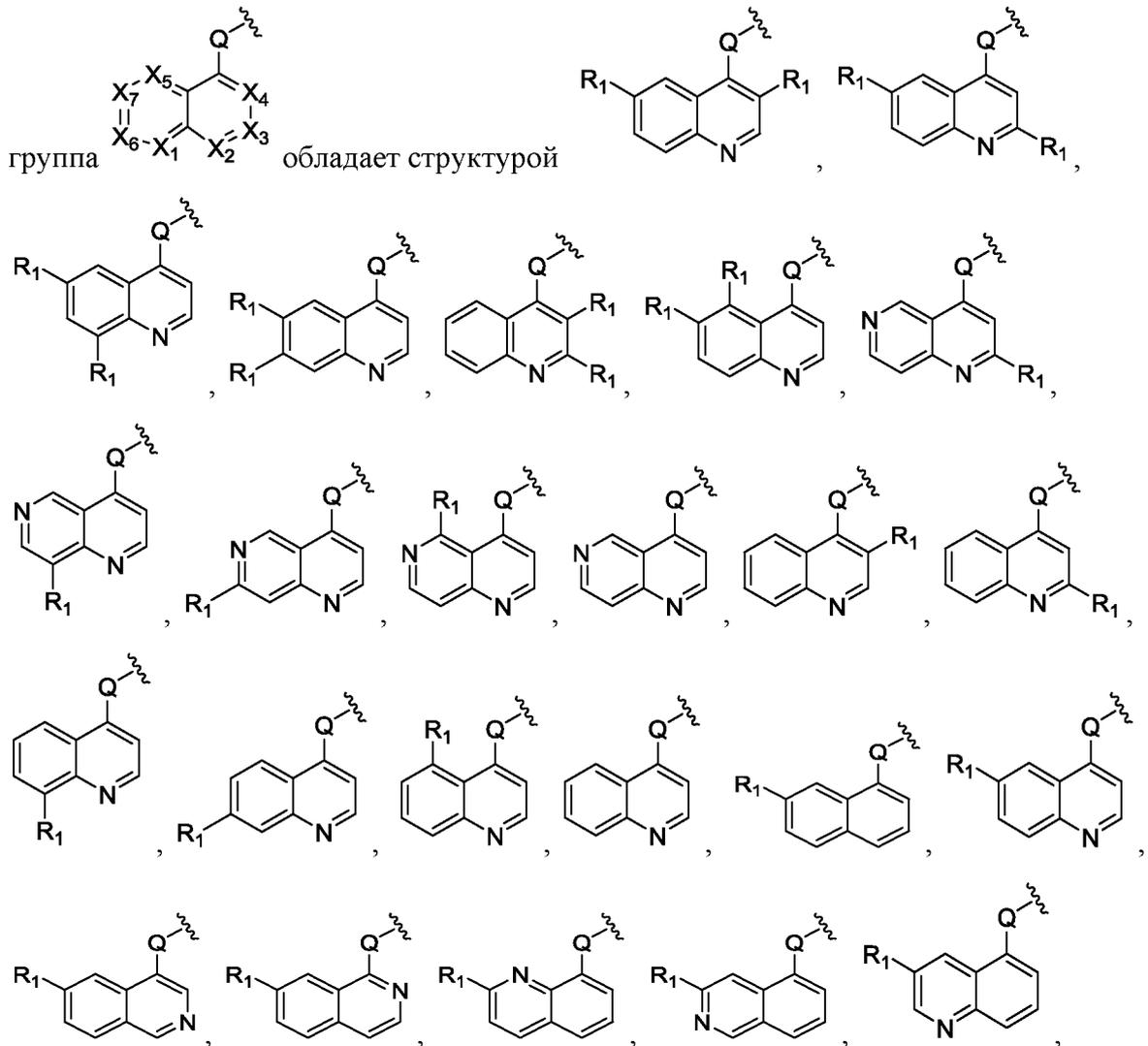
[0197] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, $X_2, X_3, X_4, X_8,$ и X_9 каждый независимо является CR_1 или N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, $X_2, X_3, X_4, X_8,$ и X_9 являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, $X_2, X_3, X_4, X_8,$ и X_9 каждый независимо является CH или CCN_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из $X_2, X_3, X_4, X_8,$ и X_9 является N и остальные являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из $X_2, X_3, X_4, X_8,$ и X_9 является N и остальные каждый независимо является CH или CCN_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из $X_2, X_3, X_4, X_8,$ и X_9 являются N и остальные являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из $X_2, X_3, X_4, X_8,$ и X_9 являются N и остальные каждый независимо является CH или CCN_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, три из $X_2, X_3, X_4, X_8,$ и X_9 являются N и остальные являются CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, три из $X_2, X_3, X_4, X_8,$ и X_9 являются N и остальные каждый независимо является CH или CCN_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, четыре из $X_2, X_3, X_4, X_8,$ и X_9 являются N и один является CR_1 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, четыре из $X_2, X_3, X_4, X_8,$ и X_9 являются N и один является CH или CCN_3 .

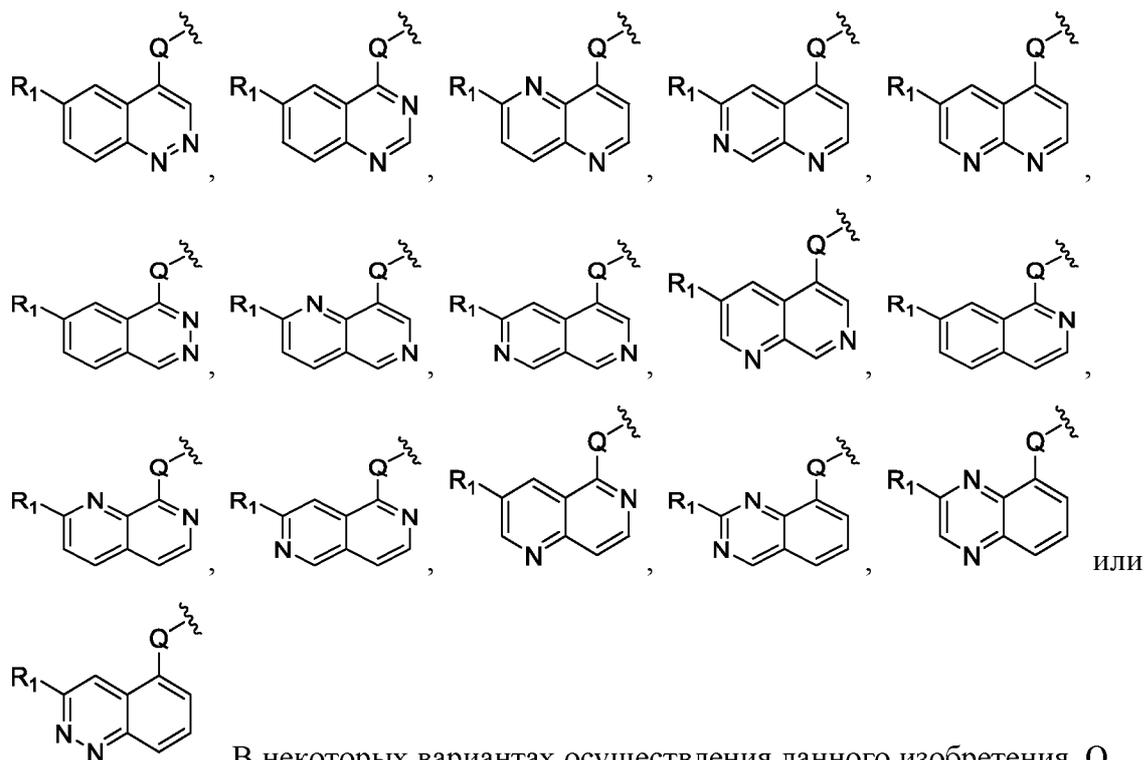
[0198] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



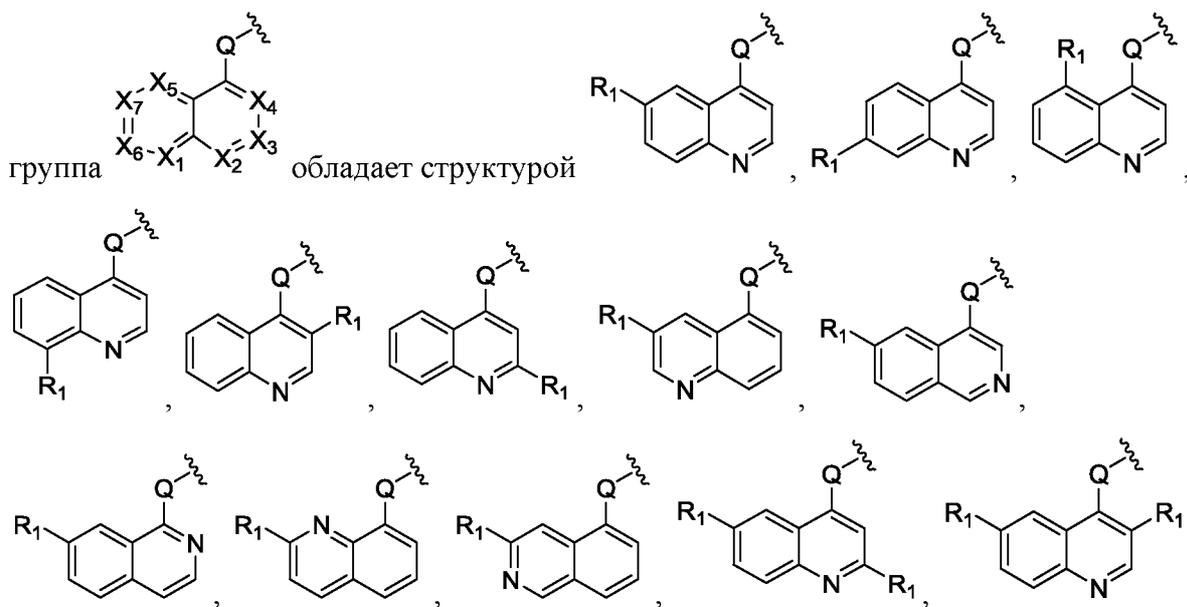


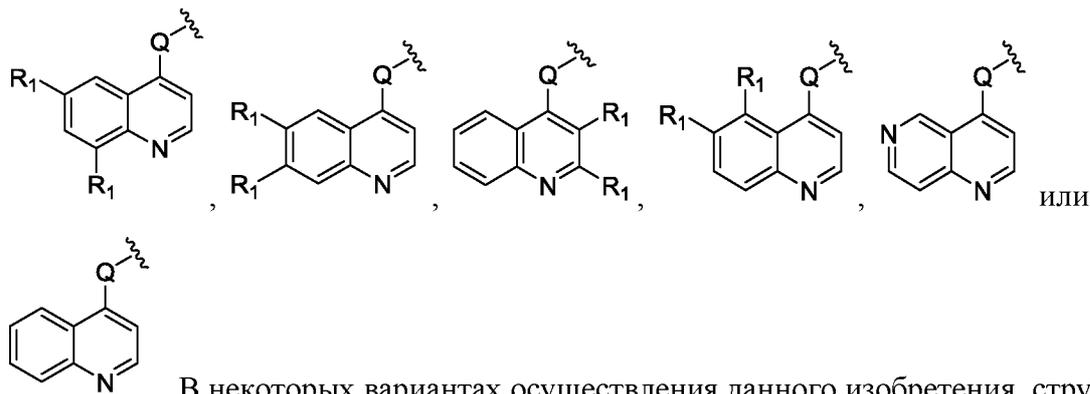
[0199] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная





[0200] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная





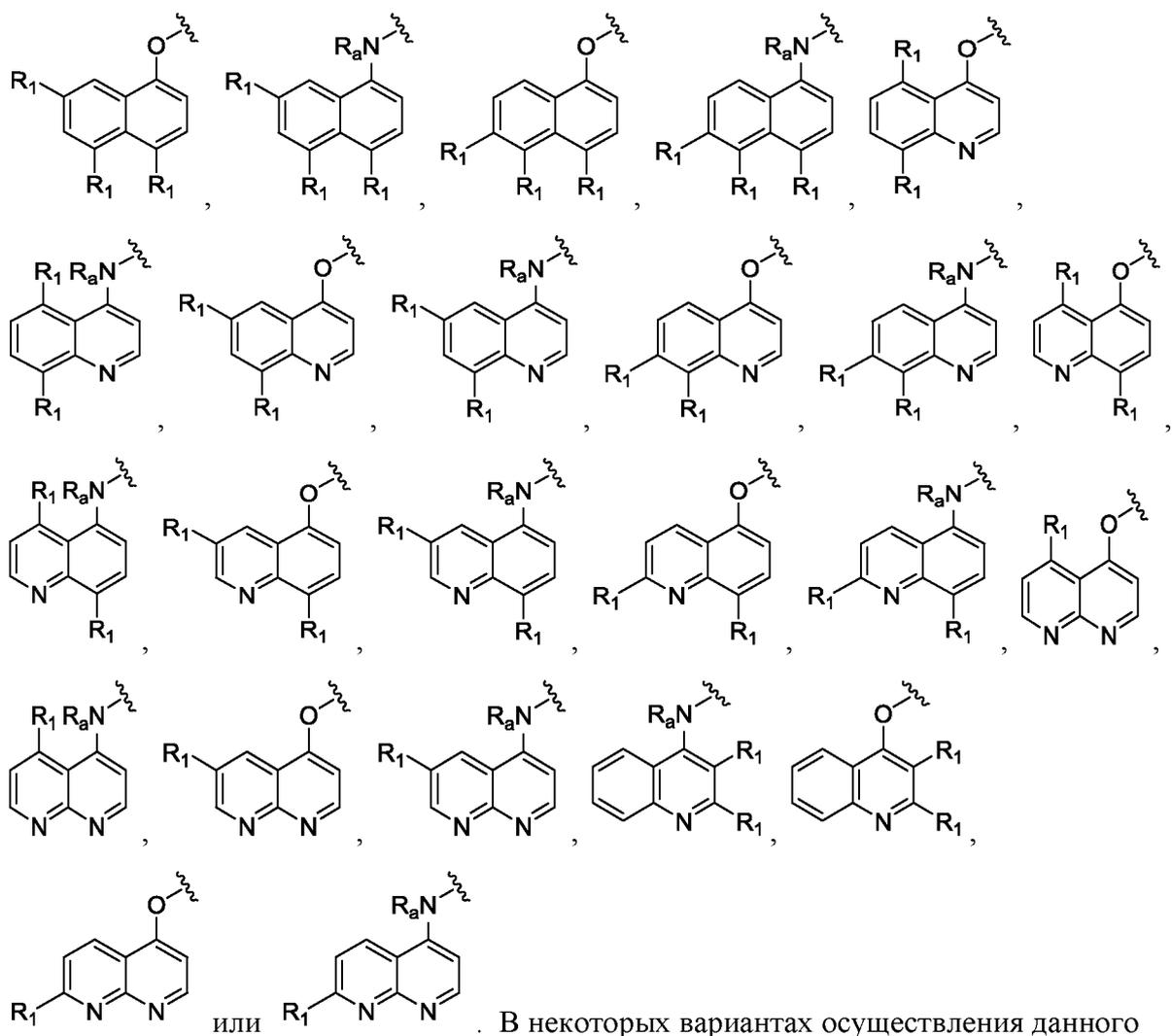
группа обладает структурой или В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является O. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является NR_a, N(C=O)R_a или NSO₂R_a. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является NH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является NCH₃ или NCH₂CH₃.

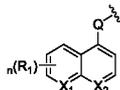
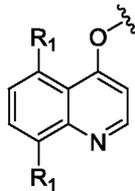
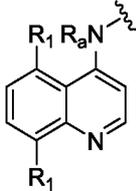
[0201] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

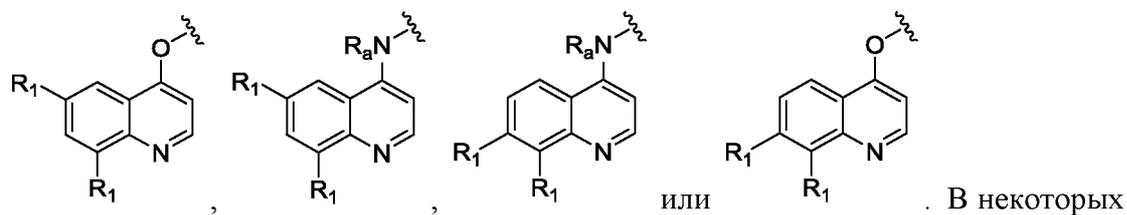


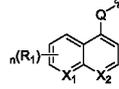
[0202] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

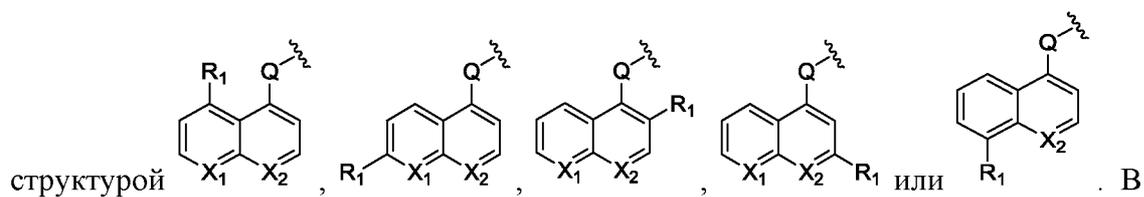




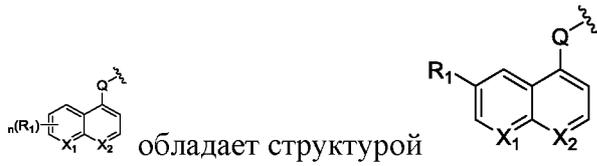
изобретения, структурная группа  обладает структурой  ,  ,



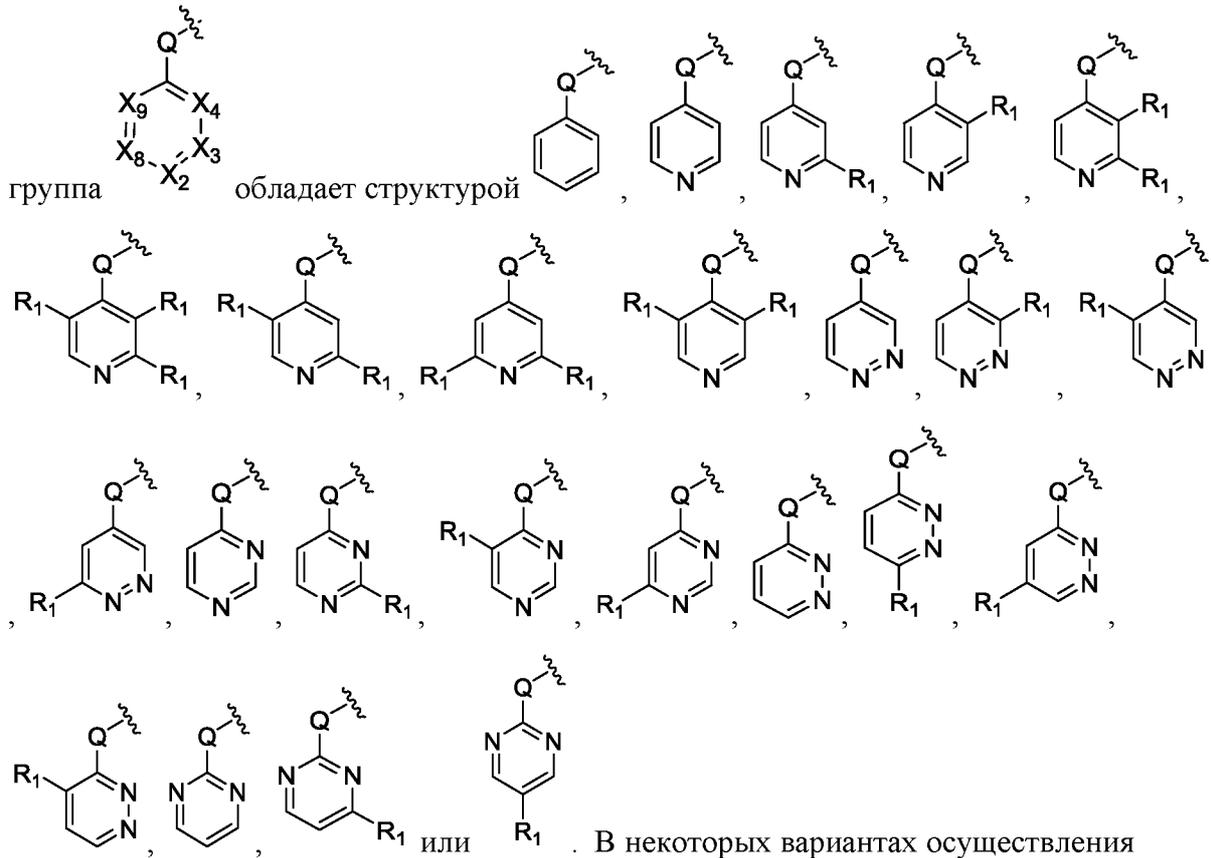
вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа  обладает

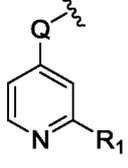
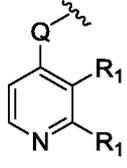


некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

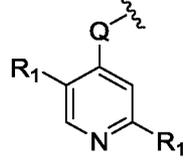


[0203] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



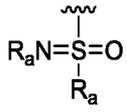
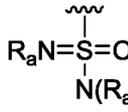
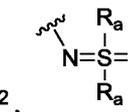
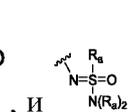



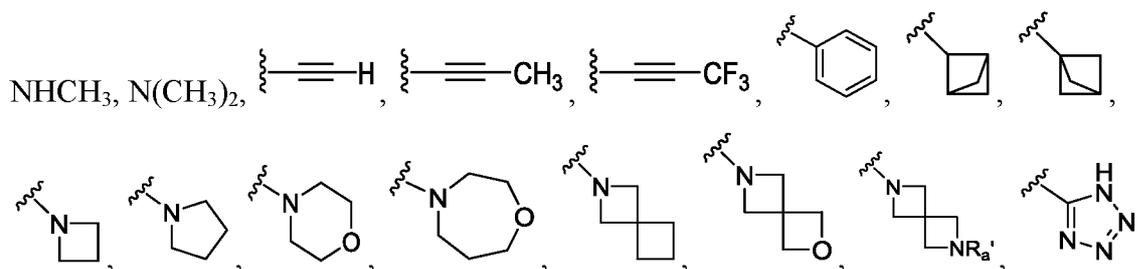
или

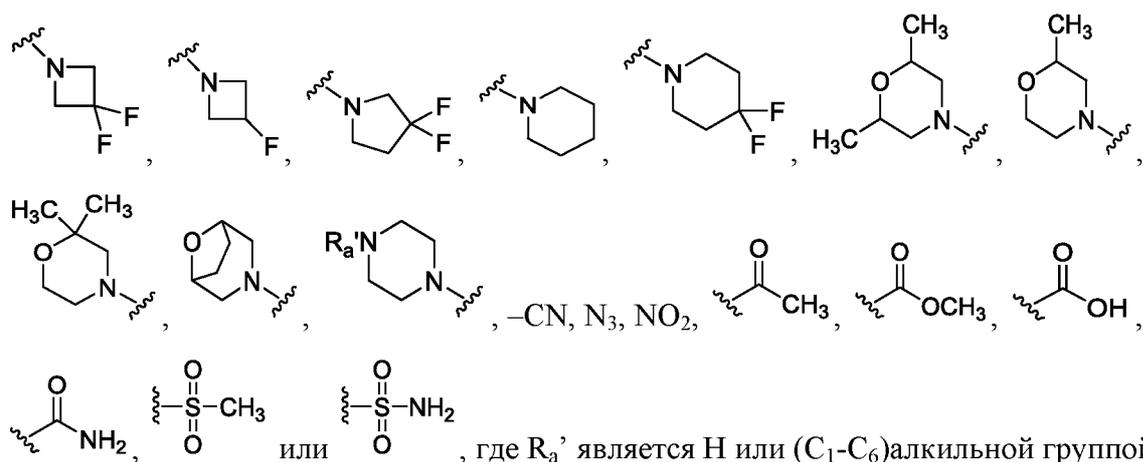


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является O. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является NR_a, N(C=O)R_a или NSO₂R_a. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является NH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является NCH₃ или NCH₂CH₃.

[0204] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, и $-N(R_a)SO_2R_a$; при этом (C₃-C₇)циклоалкильная группа, (C₄-C₁₀)бициклоалкильная группа, (C₃-C₇)гетероциклоалкильная группа, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильная группа, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильная группа, арильная группа, и гетероарильная группа каждая является возможно замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, и (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы; в котором (C₃-C₇)циклоалкильная группа, (C₄-C₁₀)бициклоалкильная группа, (C₃-C₇)гетероциклоалкильная группа, и (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильная группа каждая является возможно замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, и гетероарил; в котором (C₄-C₁₀)гетероспироалкильная группа, арильная группа, и гетероарильная группа каждая является возможно замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_1 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, и $-N(R_a)SO_2R_a$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_1 независимо выбирают из группы,

состоящей из , , , и . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R₁ независимо является H, D, галогеном, OR_a, N(R_a)₂, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группой, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, (C₁-C₆)алкинильной группой, арильной группой, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группой, -CN, N₃, NO₂, COR_a, CO₂R_a, CON(R_a)₂, -SO₂R_a или -SO₂N(R_a)₂; в котором (C₃-C₇)гетероциклоалкильная группа, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильная группа, арильная группа, и (C₄-C₁₀)бициклоалкильная группа каждая является возможно замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R₁ независимо является H, D, галогеном, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группой, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, N(R_a)₂ или -CN; в котором (C₃-C₇)гетероциклоалкильная группа и (C₄-C₁₀)гетероспироалкильная группа каждая является возможно замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R₁ независимо является H, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₁-C₆)алкинильной группой, арильной группой, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группой, -SO₂R_a или -SO₂N(R_a)₂; в котором арильная группа и (C₄-C₁₀)бициклоалкильная группа каждая является возможно замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₁ является (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группой, возможной замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₁ является галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, возможной замещенной одной или несколькими (C₁-C₆)алкильными группами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R₁ независимо является H, D, F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, NH₂,

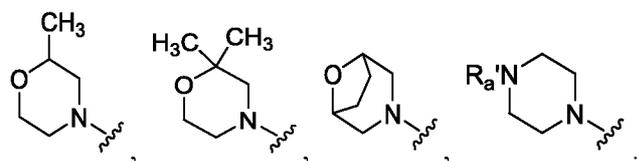




некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_1 независимо

является H, D, F, CH_3 , $N(CH_3)_2$, или где R_a' является H или (C_1 - C_6)алкильной группой. В некоторых вариантах

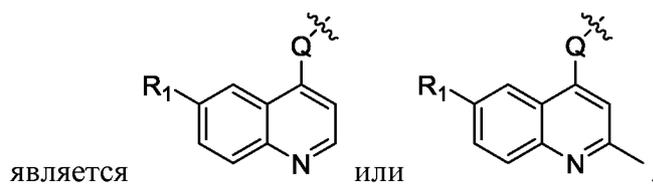
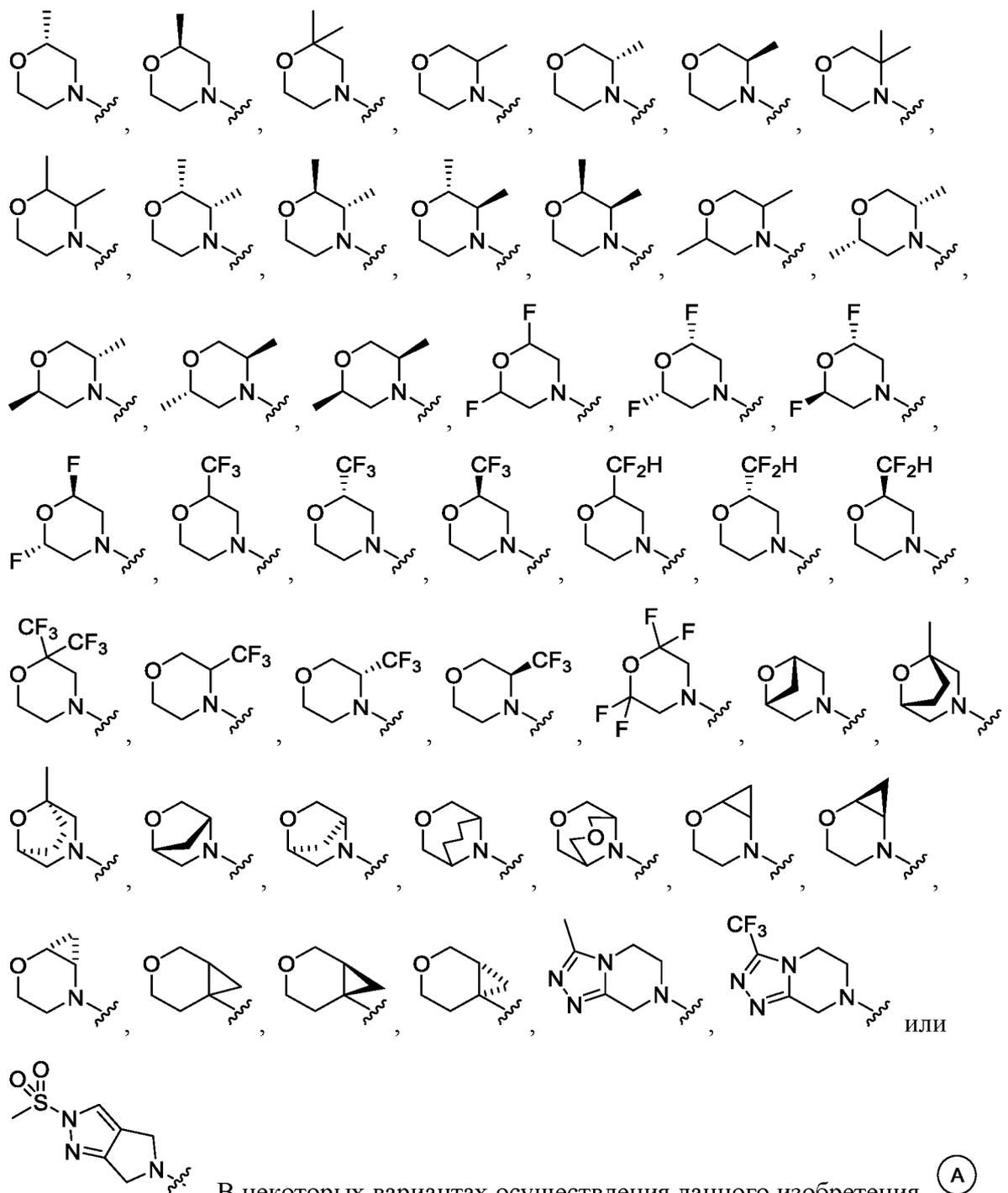
осуществления данного изобретения, каждая из R_1 независимо является ,



[0205] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, (C_3 - C_7)циклоалкильная группа, (C_4 - C_{10})бициклоалкильная группа, (C_3 - C_7)гетероциклоалкильная группа, (C_4 - C_{10})гетеробициклоалкильная группа, (C_4 - C_{10})гетероспироалкильная группа, арильная группа и гетероарильная группа группы R_1 каждая является возможно замещенной одной или несколькими галогенами, $-OR_a$, $-CN$ или $-N(R_a)_2$.

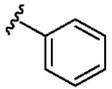
[0206] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей

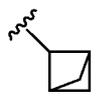
мере одна R_1 является ,

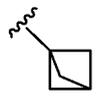


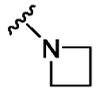
[0207] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является частично замещенной бициклической гетероарильной группой, возможной замещенной одной или несколькими (C_1 - C_6)алкильными группами,

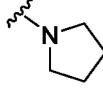
галогенированными (C_1-C_6)алкильными группами, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является H, D или галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является H. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является F. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является CH_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является OCH_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является NH_2 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является $NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является $N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления

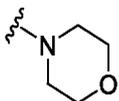
данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является

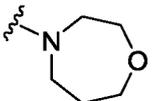
. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере

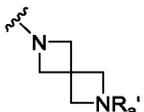
одна R_1 является . В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, по меньшей мере одна R_1 является . В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1

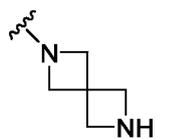
является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

меньшей мере одна R_1 является . В некоторых вариантах осуществления

данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является , где $R_{a'}$ является H

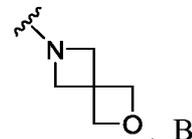
или (C₁-C₆)алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, по меньшей мере одна R₁ является



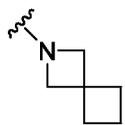
. В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₁ является



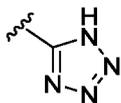
некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₁

является



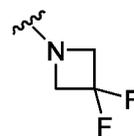
. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

меньшей мере одна R₁ является



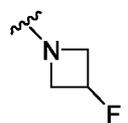
. В некоторых вариантах осуществления

данного изобретения, по меньшей мере одна R₁ является



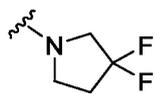
. В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₁ является



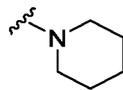
. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей

мере одна R₁ является



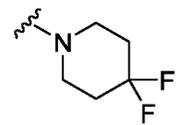
. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, по меньшей мере одна R₁ является



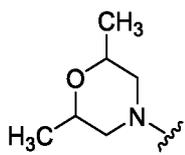
. В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₁ является

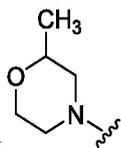


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₁

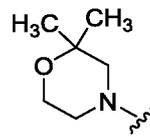
является



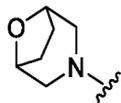
. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,



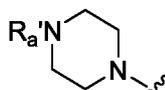
по меньшей мере одна R_1 является . В некоторых вариантах осуществления



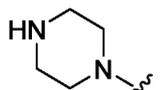
данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является



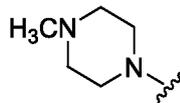
. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей



мере одна R_1 является , при этом R_a является H или (C_1 - C_6)алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей



мере одна R_1 является . В некоторых вариантах осуществления данного



изобретения, по меньшей мере одна R_1 является . В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является $\text{---}\equiv\text{H}$,

$\text{---}\equiv\text{CH}_3$ или $\text{---}\equiv\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, по меньшей мере одна из R_1 является $\text{---}\equiv\text{H}$. В некоторых вариантах

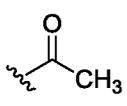
осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является $\text{---}\equiv\text{CH}_3$.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1

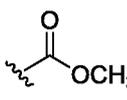
является $\text{---}\equiv\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

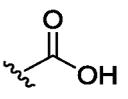
меньшей мере одна R_1 является $-\text{CN}$. В некоторых вариантах осуществления данного

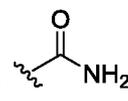
изобретения, по меньшей мере одна R_1 является $-\text{NC}$. В некоторых вариантах

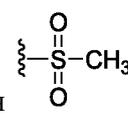
осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является  . В

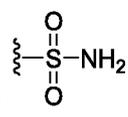
некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1

является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

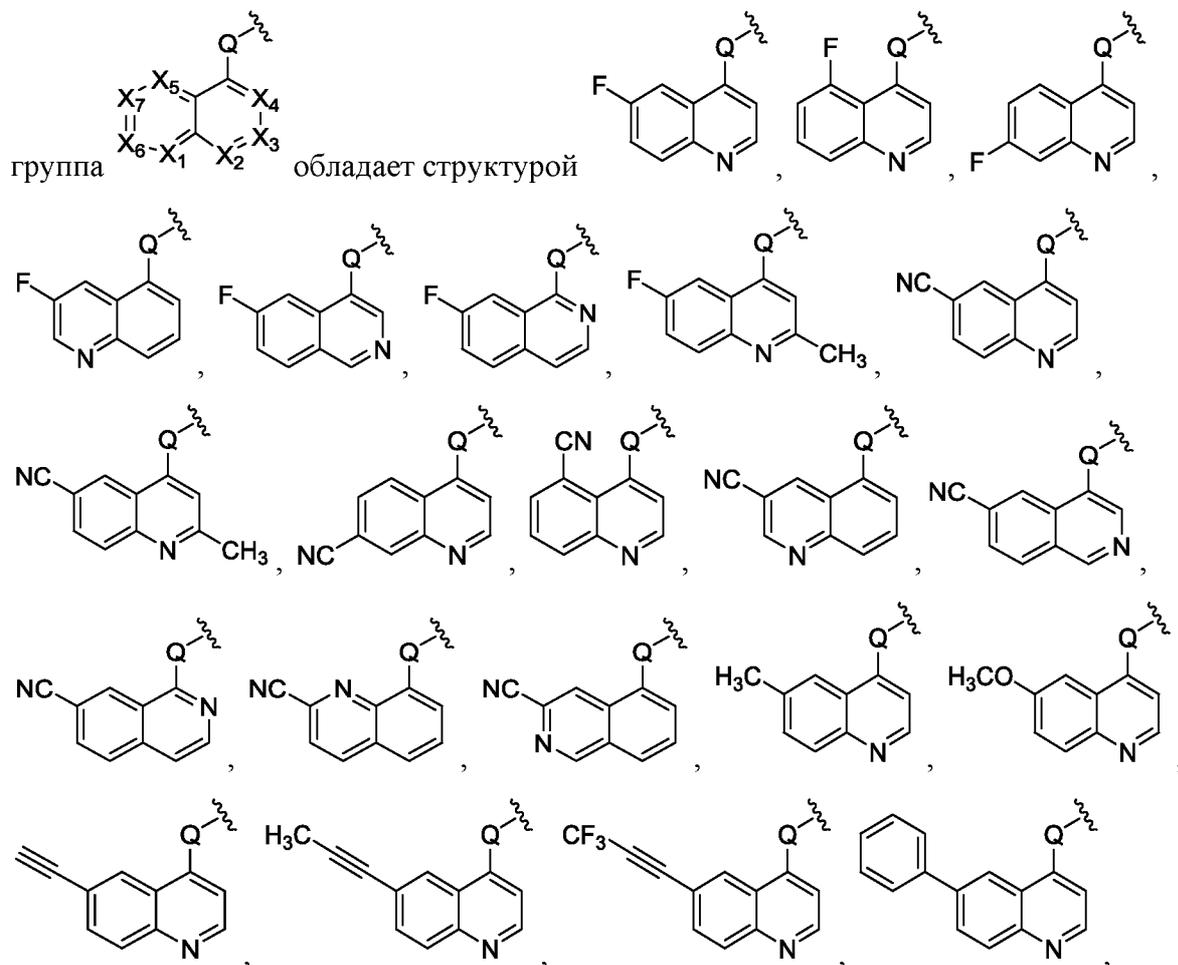
меньшей мере одна R_1 является . В некоторых вариантах осуществления

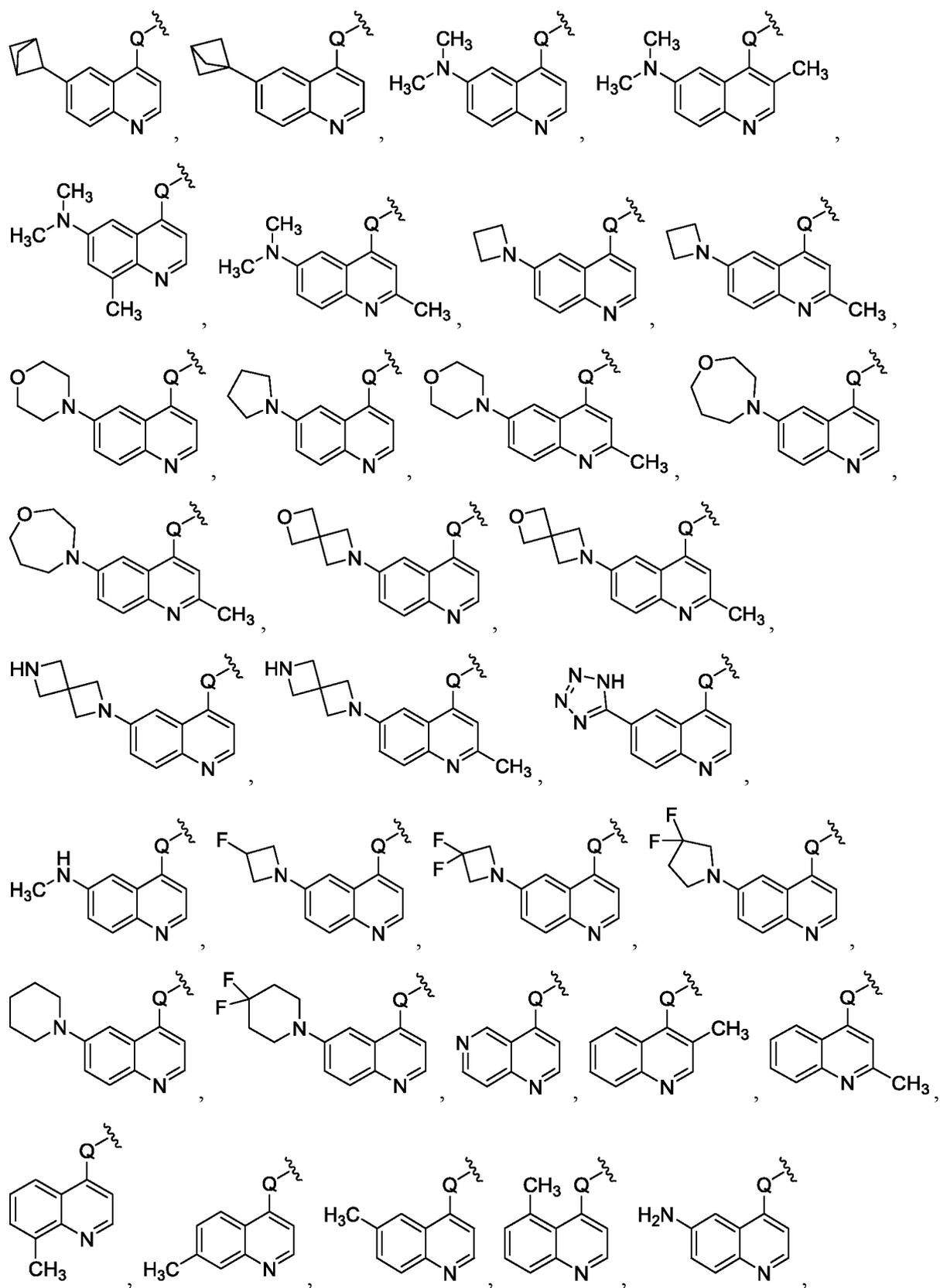
данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является NO_2 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является N_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

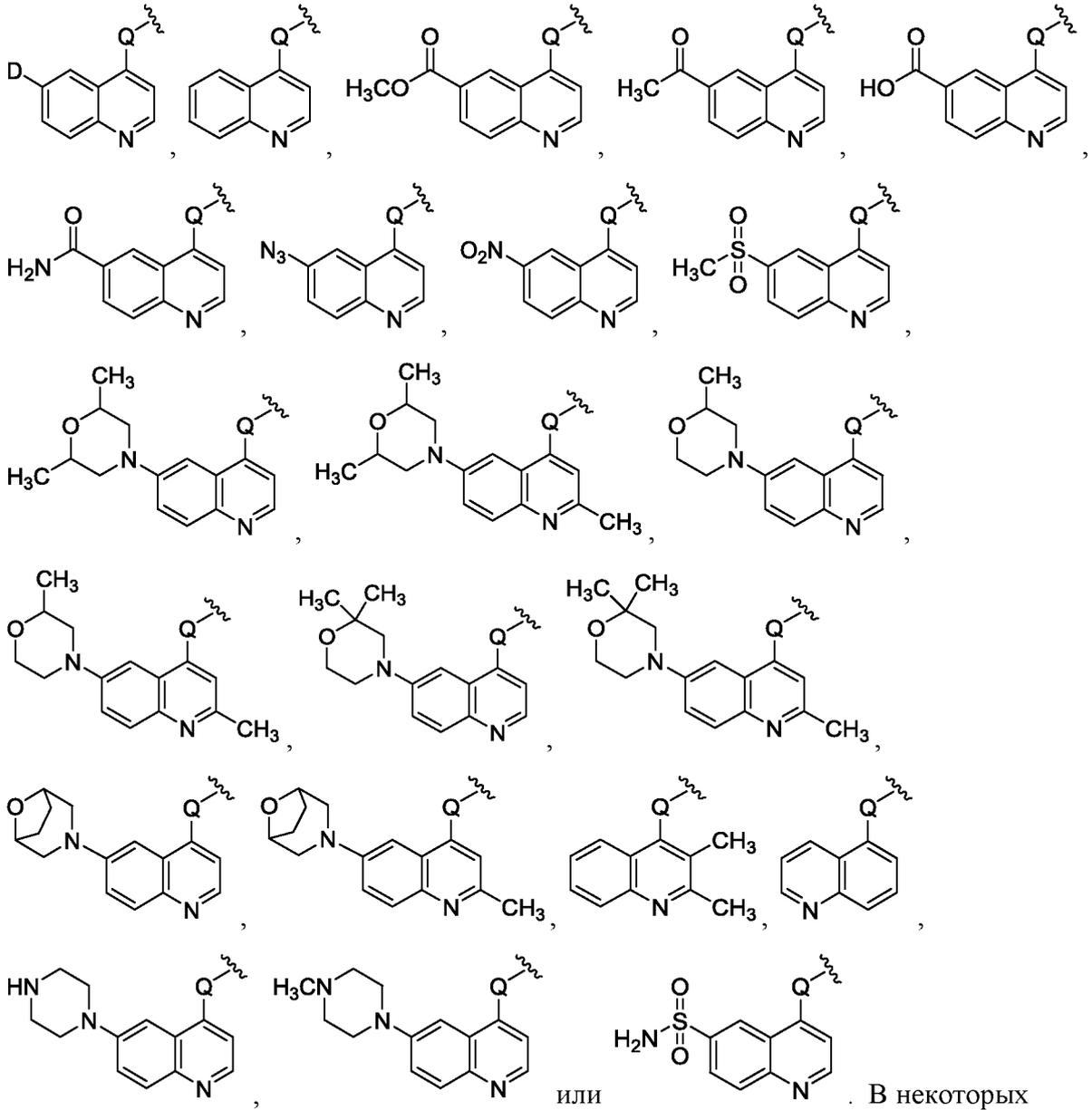
меньшей мере одна R_1 является . В некоторых вариантах осуществления

данного изобретения, по меньшей мере одна R_1 является .

[0208] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная







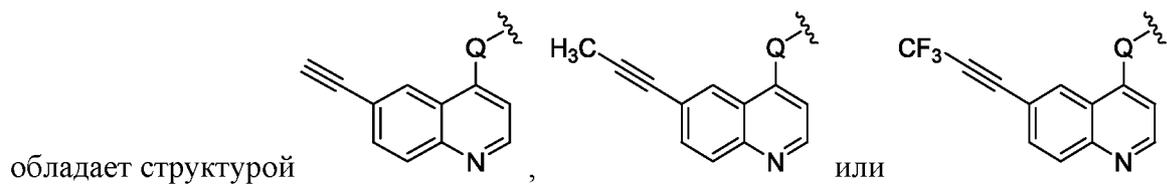
вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

обладает структурой

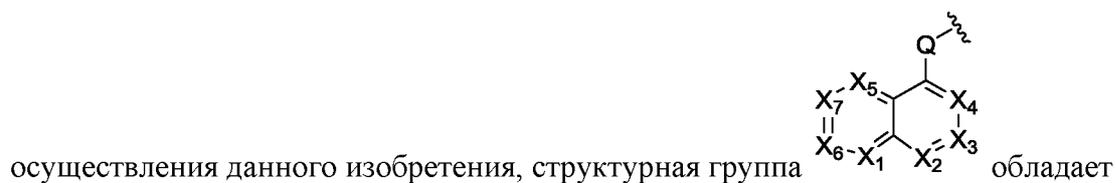
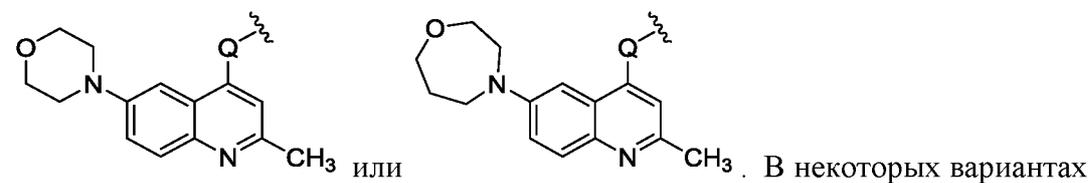
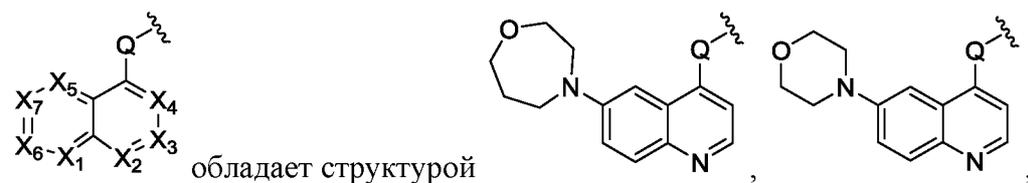
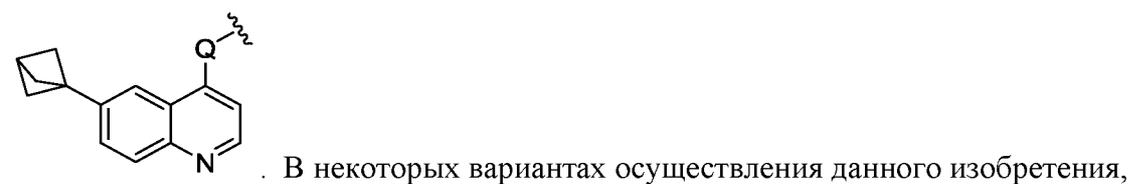
или

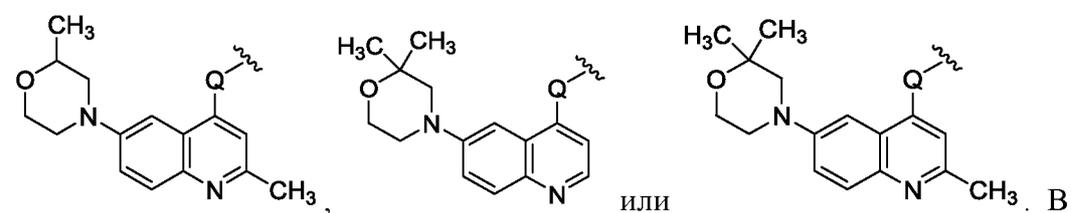
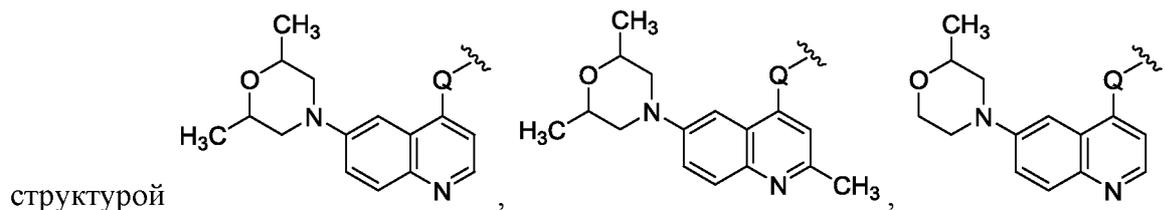
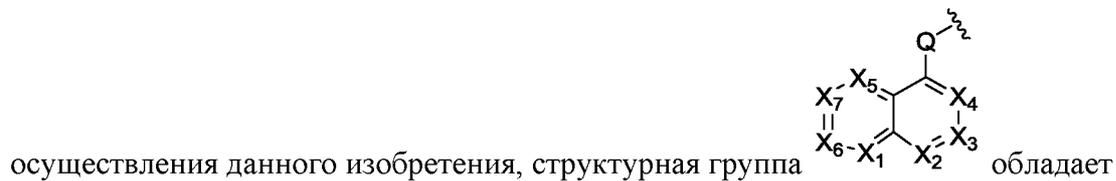
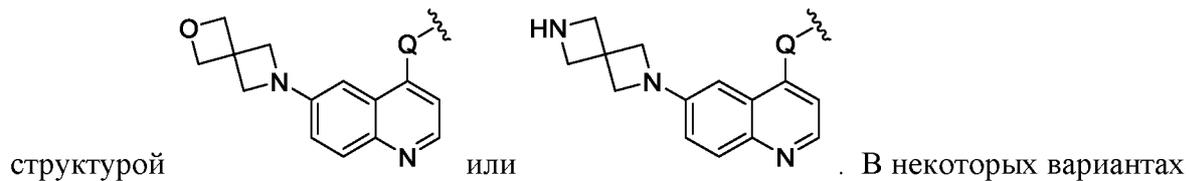
В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

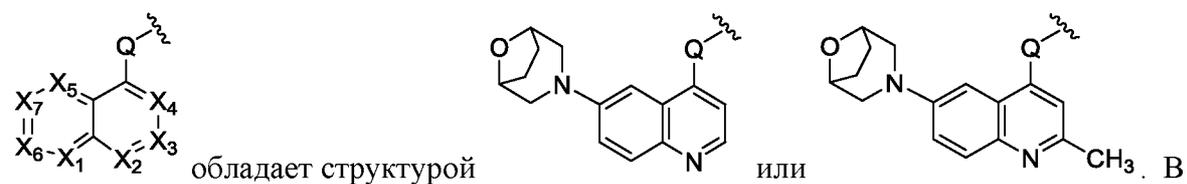


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

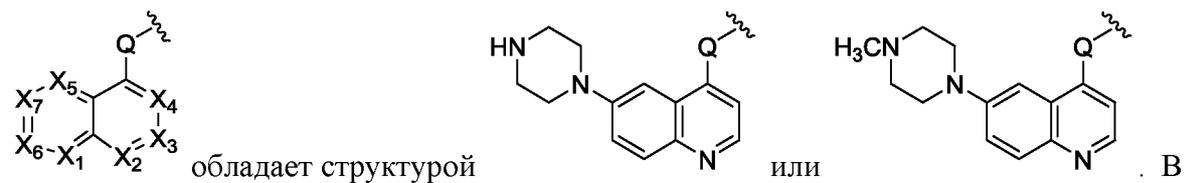




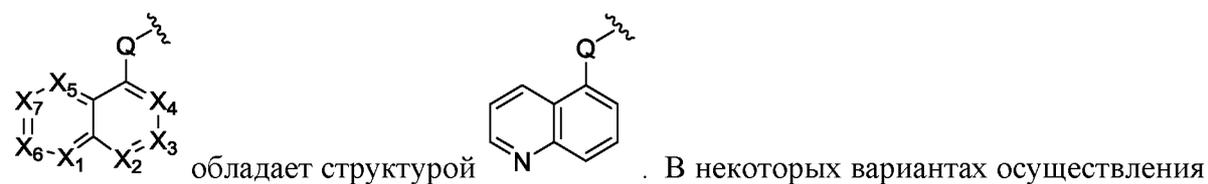
некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

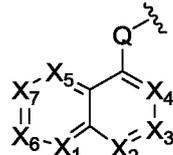


некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

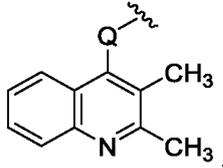


некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

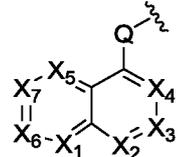


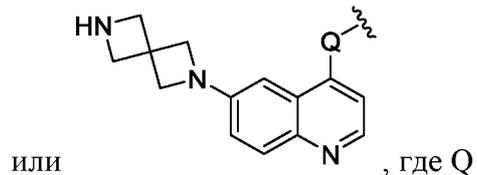
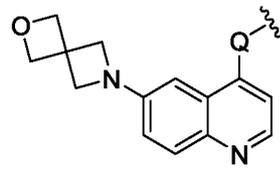
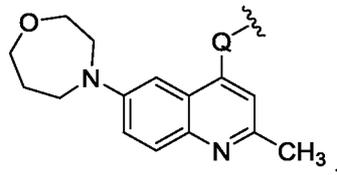
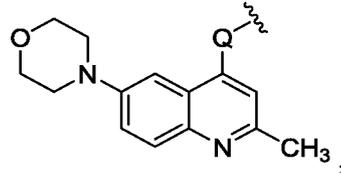
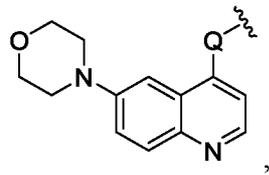
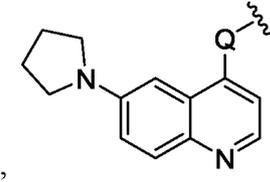
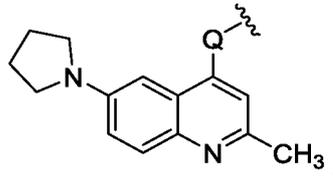
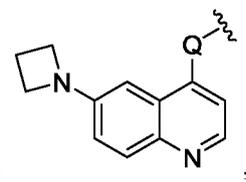
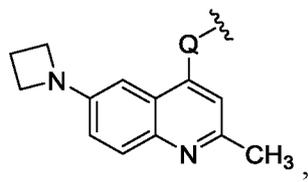
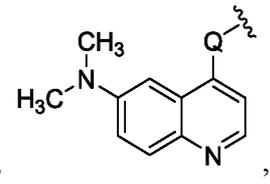
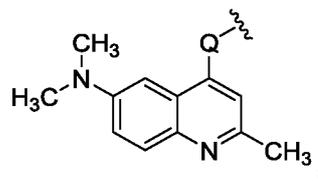


данного изобретения, структурная группа обладает структурой

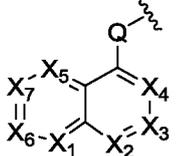


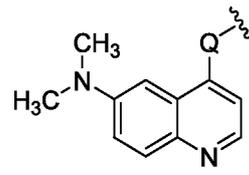
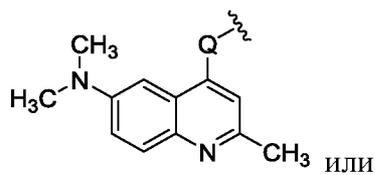
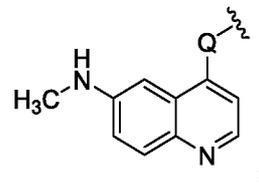
[0209] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

группа  обладает структурой



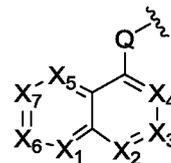
является O или NH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

структурная группа  обладает структурой

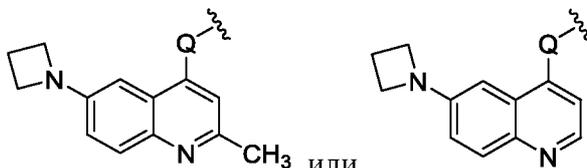


или  , где Q является O или NH. В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

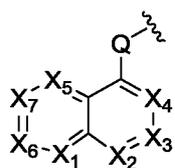


обладает структурой

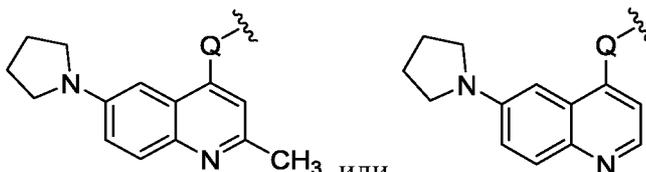


, где Q является O или NH.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа



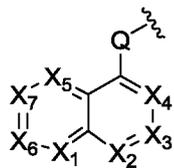
обладает структурой



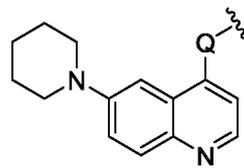
, где

Q является O или NH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

структурная группа



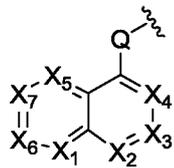
обладает структурой



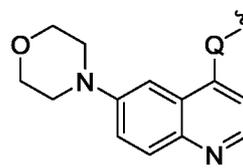
, где Q

является O или NH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

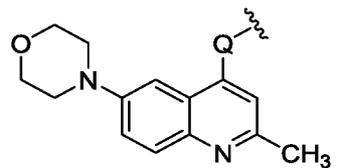
структурная группа



обладает структурой

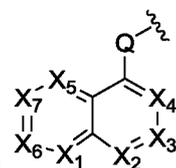


или



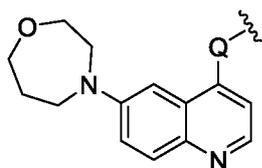
, где Q является O или NH. В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, структурная группа

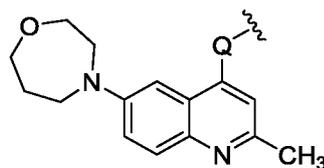


обладает

структурой

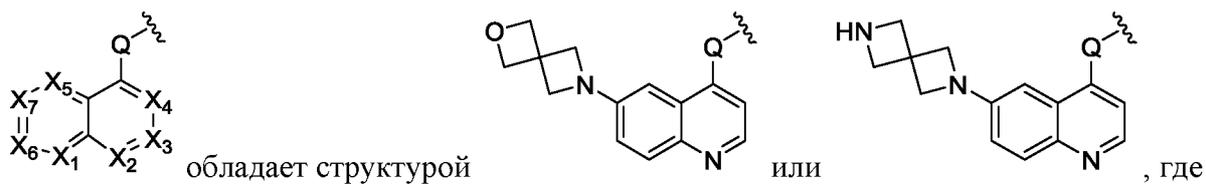


или

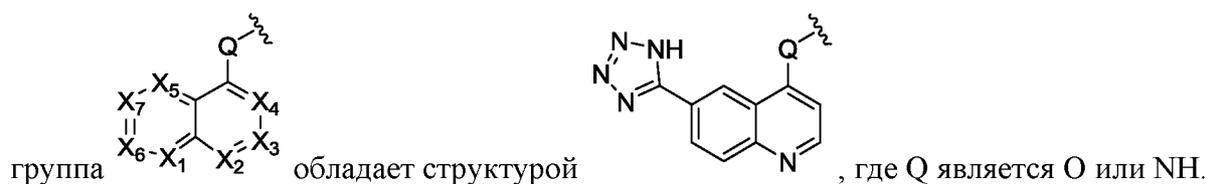


, где Q является O или NH.

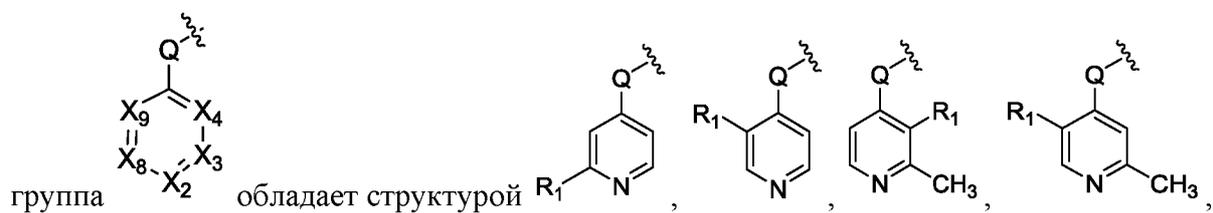
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

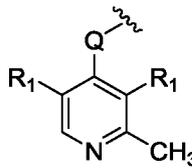
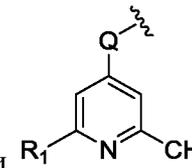


Q является O или NH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

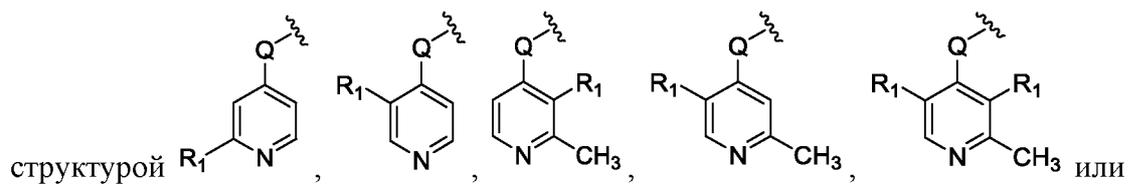


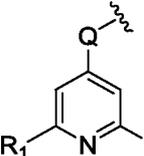
[0210] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

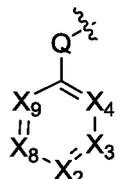


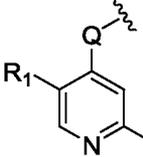
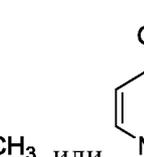

 или
 
 , где Q является O или NH и R₁ является H, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой или галогеном. В некоторых вариантах



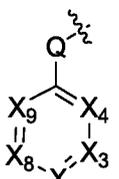
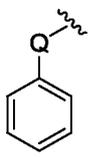


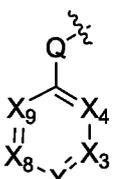
, где Q является O или NH и R₁ является H, D, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *sec*-бутил, *tert*-бутил, F, Cl или Br. В некоторых вариантах

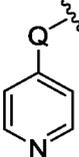
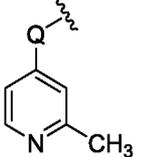
осуществления данного изобретения, структурная группа  обладает

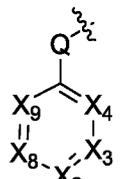
структурой  или , где Q является O или NH и R₁ является метилом или Cl.

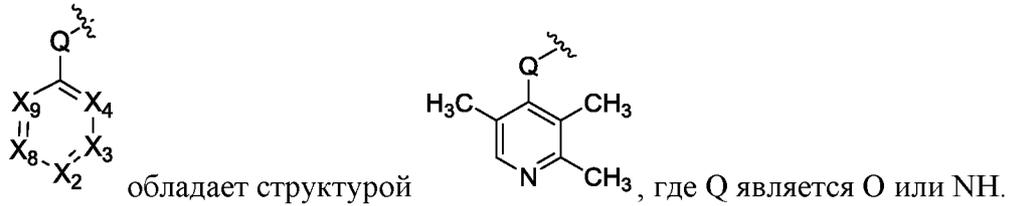
[0211] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

группа  обладает структурой , где Q является O или NH. В некоторых

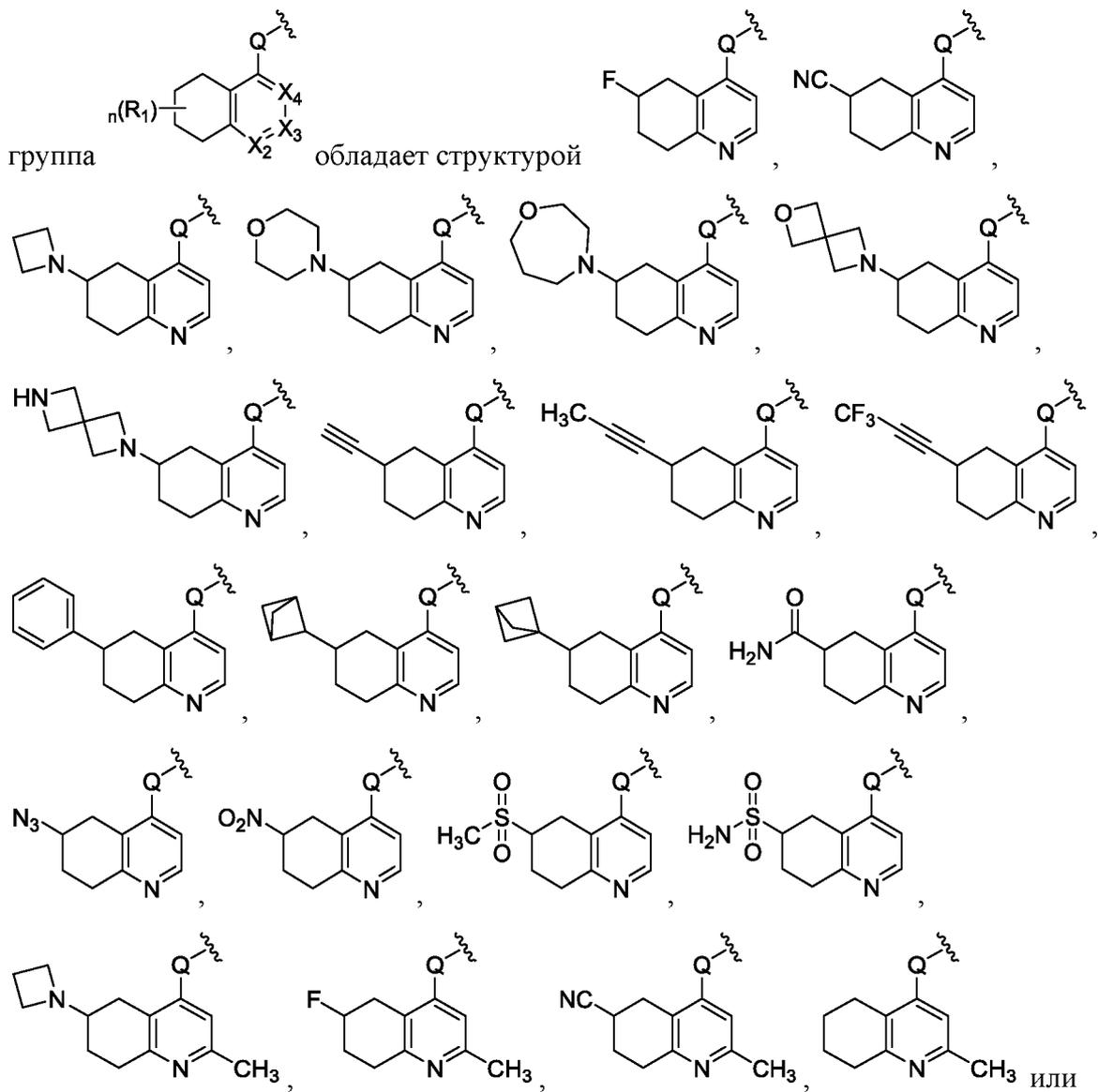
вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа  обладает

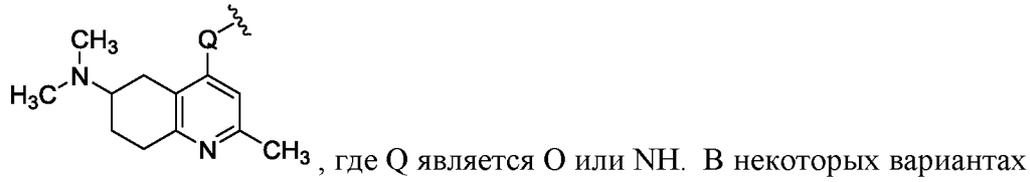
структурой  или , где Q является O или NH. В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, структурная группа  обладает структурой

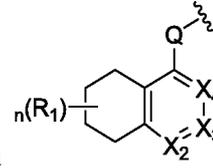


[0212] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

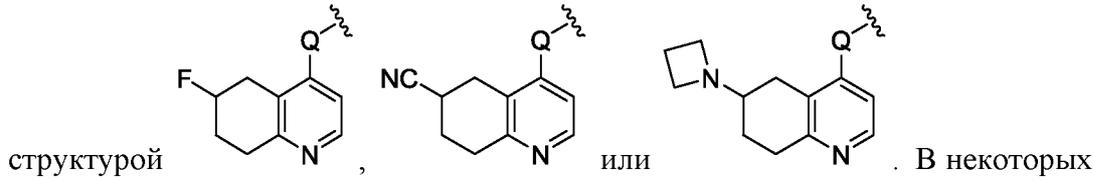




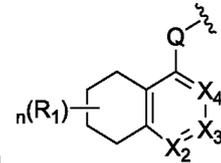
осуществления данного изобретения, структурная группа



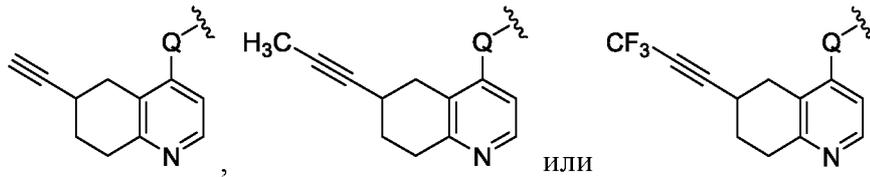
структурой



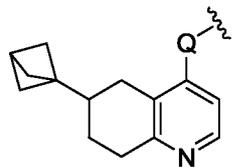
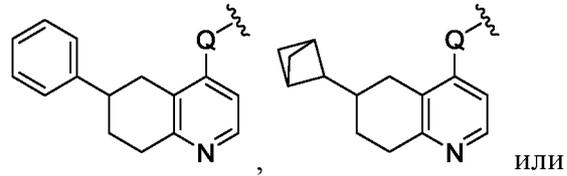
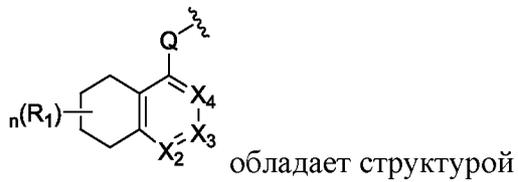
вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа



обладает структурой

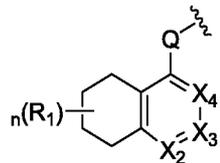


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

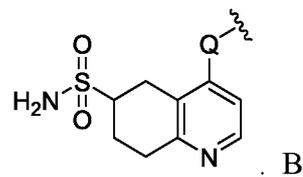
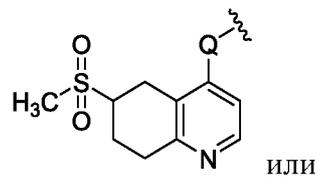
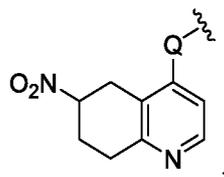
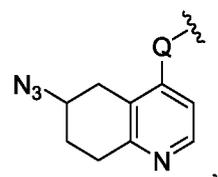
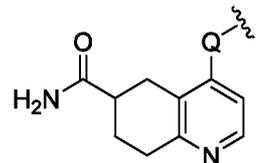


. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

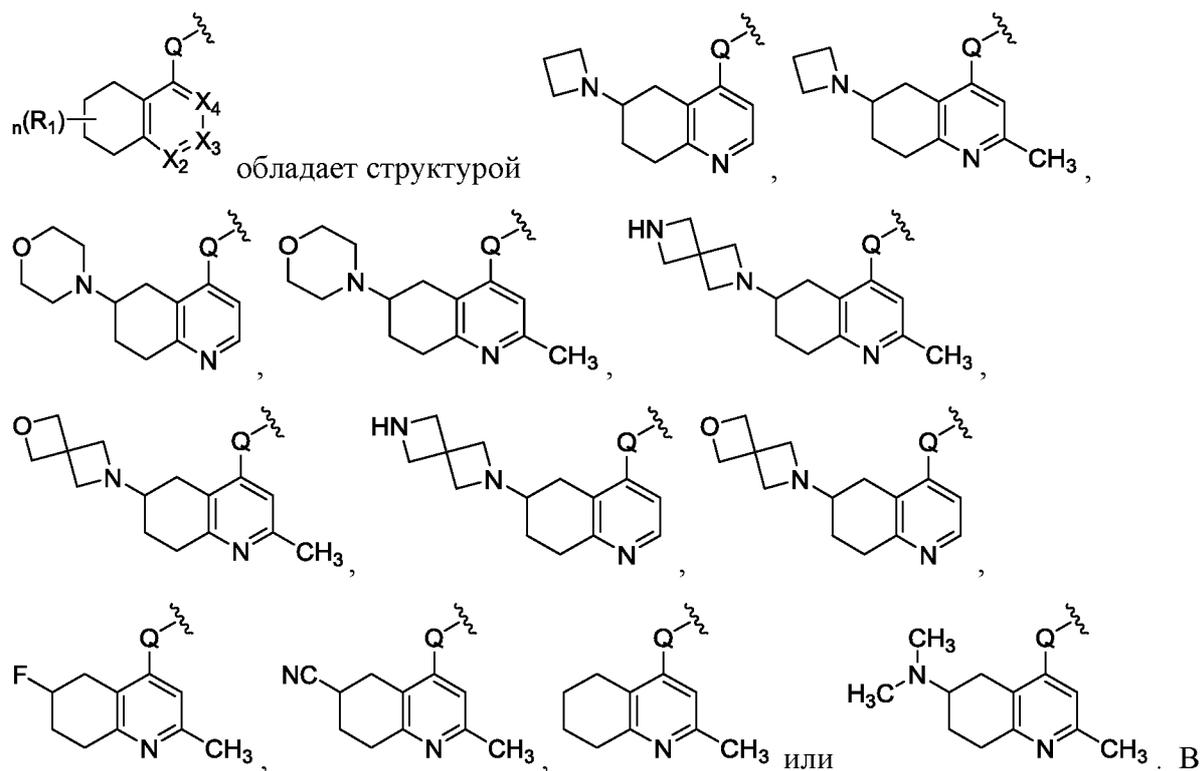
структурная группа



структурой



некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

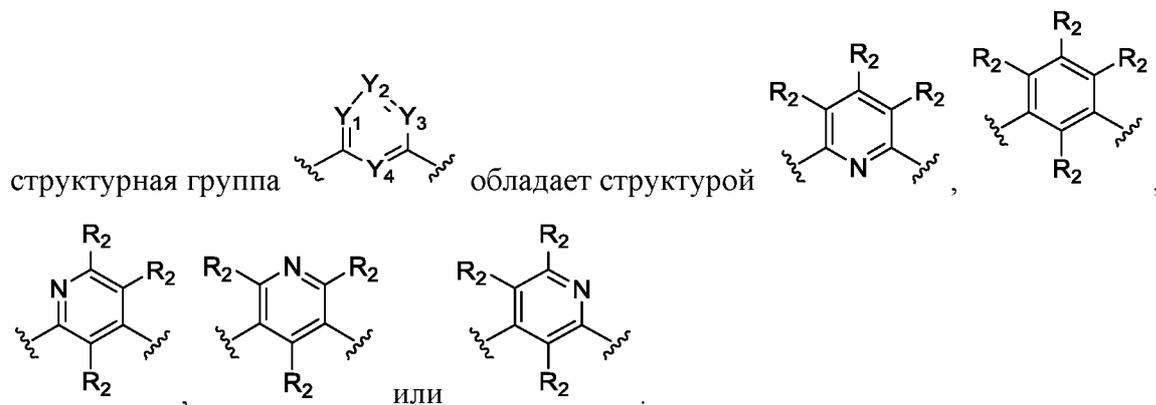
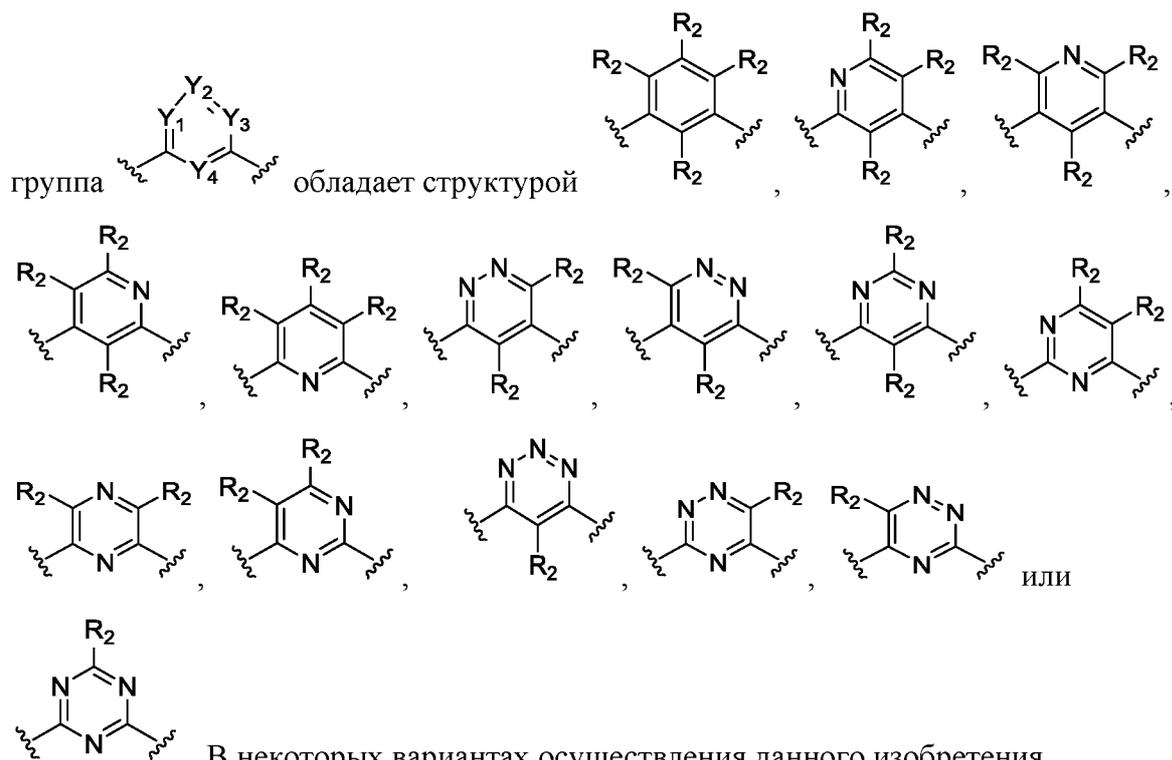


некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Q является O или NH.

[0213] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение обладает структурой Формулы Ia.

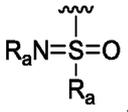
[0214] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 каждый независимо является CR_2 или N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 каждый является CR_2 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 каждый является CH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 каждый является N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 является CR_2 и остальные являются N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 является CH и остальные являются N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 являются CR_2 и остальные являются N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 являются CH и остальные являются N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, три из Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 являются CR_2 и два из Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 являются N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, три из Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 являются CH и два из Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 являются N.

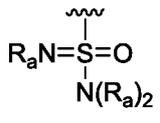
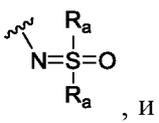
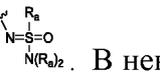
[0215] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

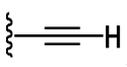
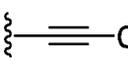
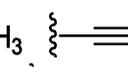
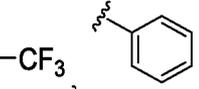


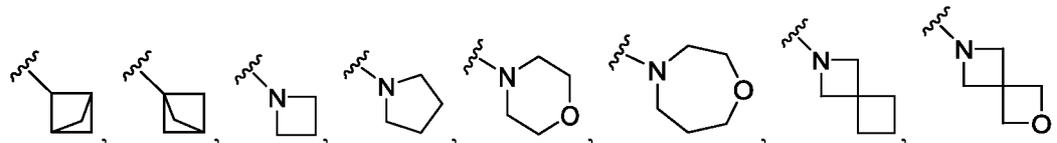
[0216] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкильной группы, (C_1-C_6) галогеналкильной группы, (C_2-C_6) алкенильной группы, (C_2-C_6) галогеналкенильной группы, (C_2-C_6) алкинильной группы, (C_2-C_6) галогеналкинильной группы, (C_3-C_7) циклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) бициклоалкильной группы, (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетероспироалкильной группы, галогенированной (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, и $-N(R_a)SO_2R_a$. В некоторых вариантах осуществления данного

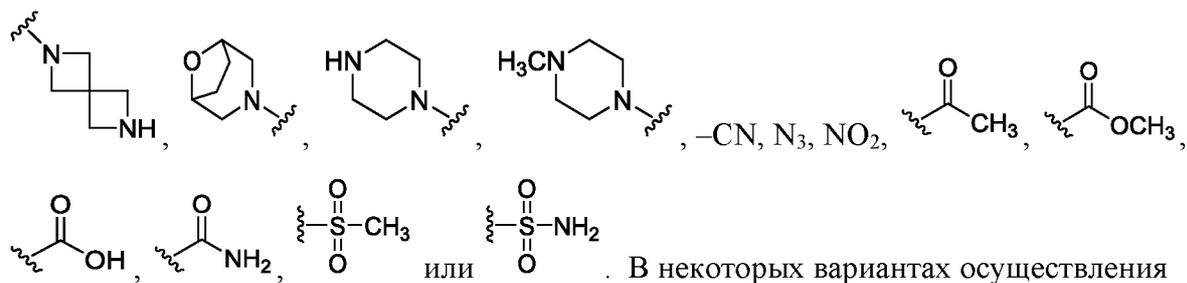
изобретения, каждую из R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, и (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, и гетероарильной группы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, и $-N(R_a)SO_2R_a$. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, каждую из R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из ,

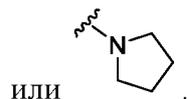
, , и . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_2 независимо является H, D, галогеном, OR_a , $N(R_a)_2$, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, (C₁-C₆)алкинильной группой, арильной группой, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группой, $-CN$, N_3 , NO_2 , COR_a , CO_2R_a , $CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_2 независимо является H, D, галогеном, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, $N(R_a)_2$ или $-CN$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_2 независимо является H, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₁-C₆)алкинильной группой, арильной группой, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группой, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_2 независимо является H,

D, F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 , NH_2 , $N(CH_3)_2$, , , , ,

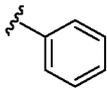




данного изобретения, каждая из R_2 независимо является H, D, F, CH₃, N(CH₃)₂,



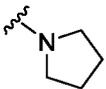
[0217] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является H, D или галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является H. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является F. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является CH₃. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является OCH₃. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является NH₂. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является N(CH₃)₂. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

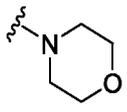
меньшей мере одна R_2 является . В некоторых вариантах осуществления

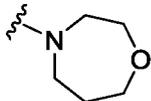
данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является

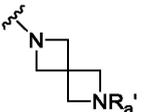
. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей

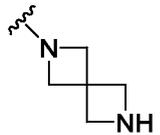
мере одна R_2 является . В некоторых вариантах осуществления данного

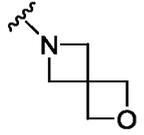
изобретения, по меньшей мере одна R_2 является . В некоторых вариантах

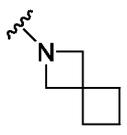
осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2

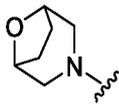
является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

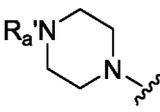
меньшей мере одна R_2 является , где $R_{a'}$ является H или (C₁-C₆)алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей

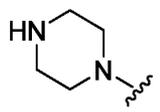
мере одна R_2 является . В некоторых вариантах осуществления данного

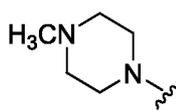
изобретения, по меньшей мере одна R_2 является . В некоторых вариантах

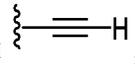
осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2

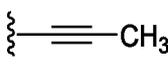
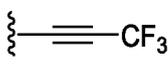
является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

меньшей мере одна R_2 является , где $R_{a'}$ является H или (C₁-C₆)алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей

мере одна R_2 является . В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, по меньшей мере одна R_2 является . В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является ,

 или . В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, по меньшей мере одна R_2 является $\text{---}\equiv\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является $\text{---}\equiv\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является $\text{---}\equiv\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является $-\text{CN}$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является $-\text{NC}$. В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2

является $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

меньшей мере одна R_2 является $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$. В некоторых вариантах осуществления

данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является NO_2 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является N_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

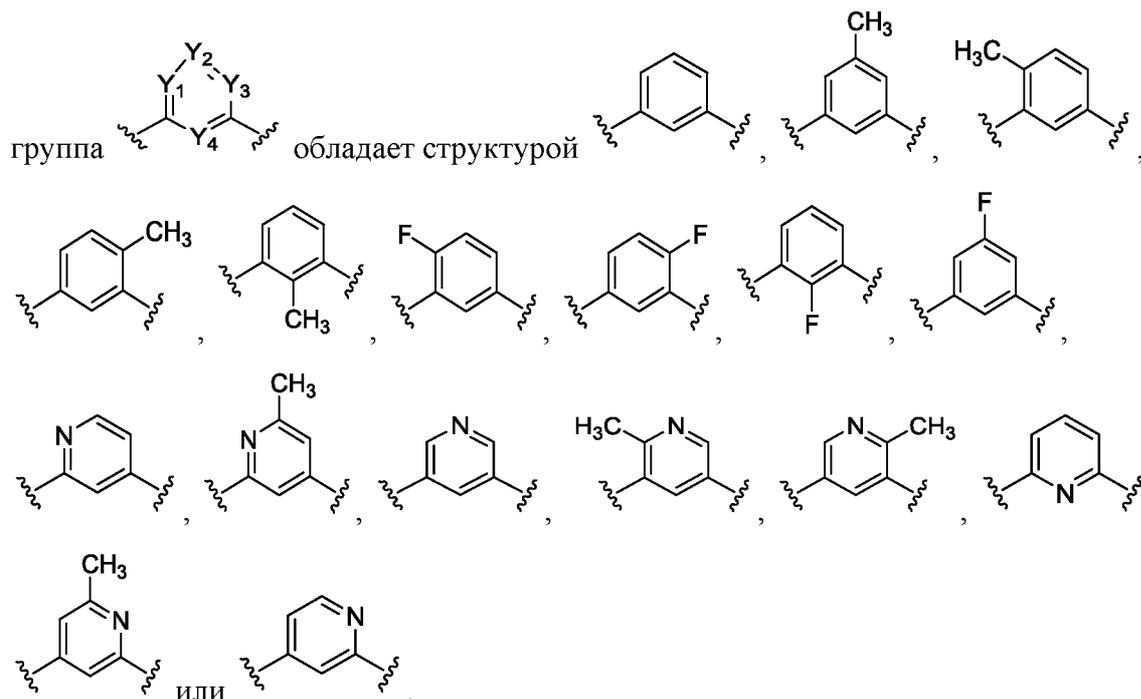
меньшей мере одна R_2 является $\text{---}\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления

данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является $\text{---}\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$.

[0218] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_2 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группы, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкильной группы, $-\text{N}(\text{R}_a)_2$, NO_2 , и $-\text{OR}_a$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_2 независимо является H, галогеном, CH_3 , CF_3 , OH , NH_2 , $-\text{NHCH}_3$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является H. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

по меньшей мере одна R_2 является $-N(R_a)_2$, NO_2 или $-OR_a$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является H, CH_3 , OH, NH_2 или галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является H. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_2 является CF_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_2 является H или CH_3 .

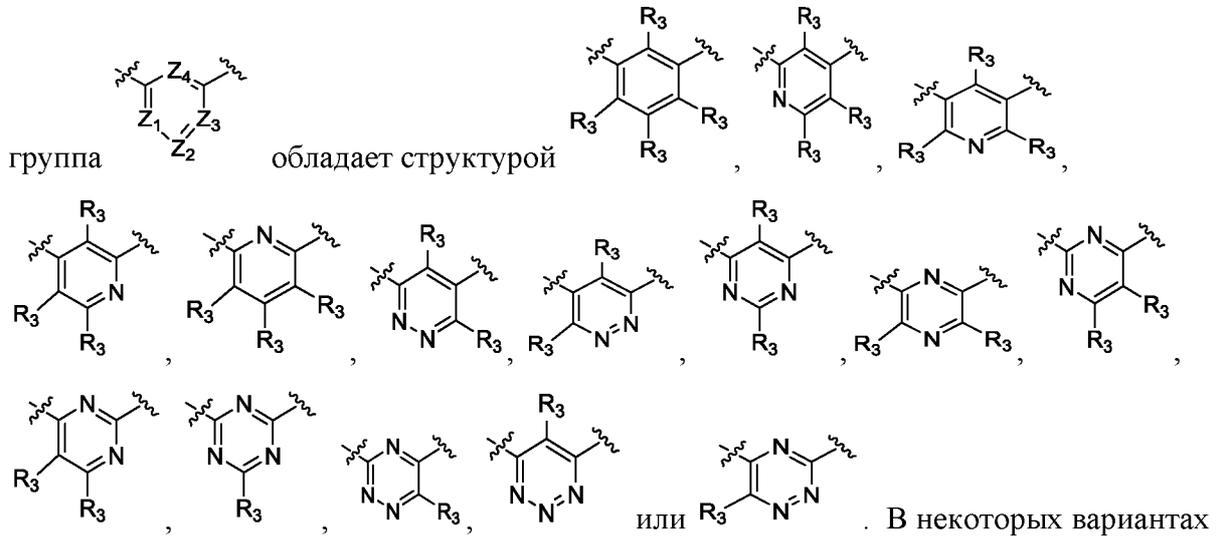
[0219] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

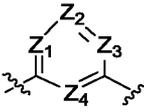


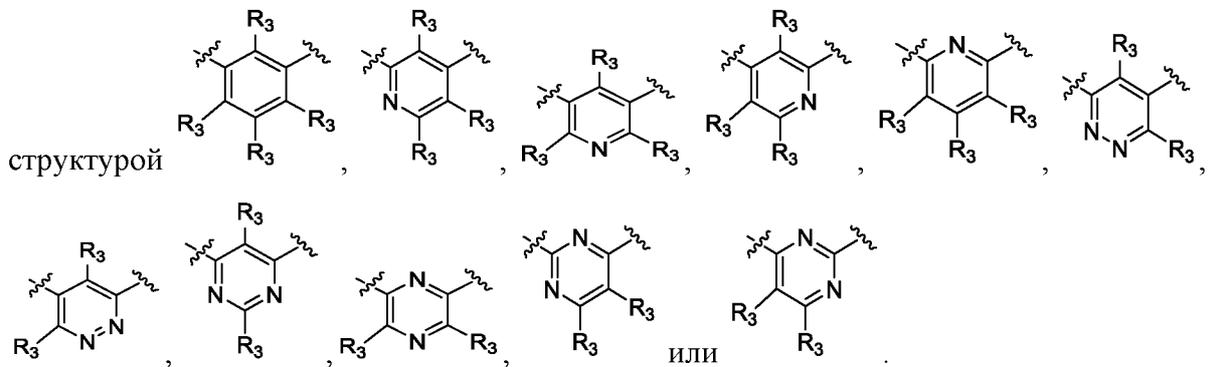
[0220] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 каждый независимо является CR_3 или N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 каждый независимо является CR_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 каждый независимо является CH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 каждый является N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 является CR_3 и остальные являются N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 является CH и остальные являются N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 являются CR_3 и остальные являются N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 являются CH и остальные являются N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, три из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 являются CR_3 и два являются N. В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения, три из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 являются СН и два являются N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z_4 является N и Z_1 , Z_2 , и Z_3 , и Z_5 являются CR_3 .

[0221] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



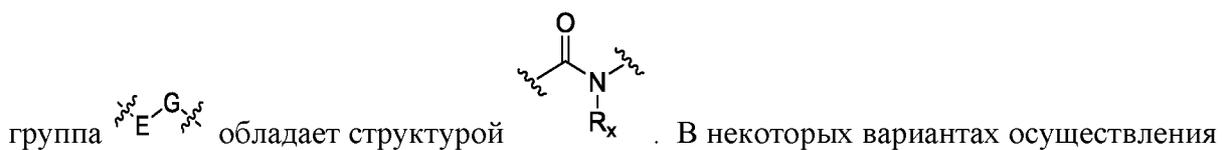
осуществления данного изобретения, структурная группа  обладает

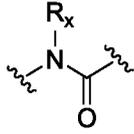


[0222] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

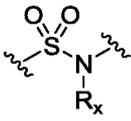


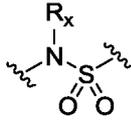
[0223] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



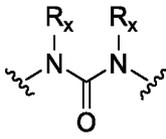
данного изобретения, структурная группа $\text{E}-\text{G}$ обладает структурой  . В

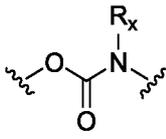
некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа $\text{E}-\text{G}$

обладает структурой  . В некоторых вариантах осуществления данного

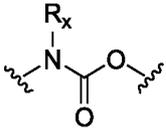
изобретения, структурная группа $\text{E}-\text{G}$ обладает структурой  . В некоторых

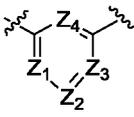
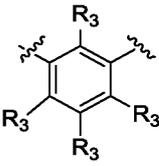
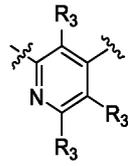
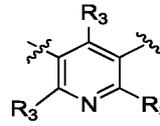
вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа $\text{E}-\text{G}$ обладает

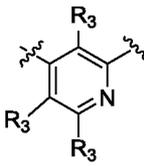
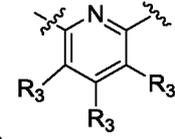
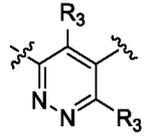
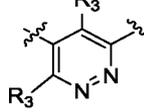
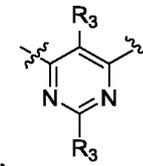
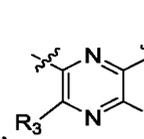
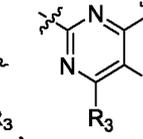
структурой  . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

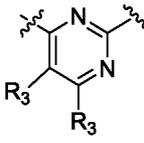
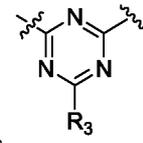
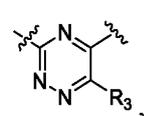
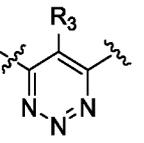
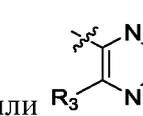
структурная группа $\text{E}-\text{G}$ обладает структурой  . В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, структурная группа $\text{E}-\text{G}$ обладает структурой

 . В этих вариантах осуществления данного изобретения, структурная

группа  обладает структурой  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  или  .

[0224] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_x независимо является H, (C_1-C_6) алкильной группой, (C_3-C_7) циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой; или где R_x и Y_2 , R_x и Y_3 , R_x и Z_1 или R_x и Z_4 вместе образуют возможно замещенный 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_x независимо является H, (C_1-C_6) алкильной группой, (C_3-C_7) циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_x независимо является H, CH_3 или CH_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_x и Y_2 вместе образуют возможно замещенный 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_x и Y_3 вместе образуют возможно замещенный 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_x и Z_1 вместе образуют возможно замещенный 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_x и Z_4 вместе образуют возможно замещенный 5-6-членный гетероцикл.

[0225] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

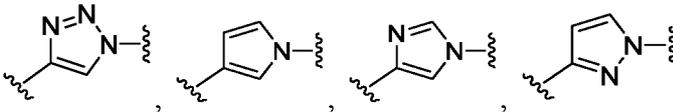


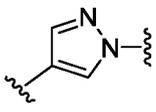
[0226] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , и W_5 каждый независимо является CR_6 , N или NR_6 где это возможно с точки зрения валентности. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , и W_5 являются N или NR_6 и остальные являются C или CR_6 где это возможно с точки зрения валентности. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , и W_5 являются N или NR_6 и остальные являются C или CR_6 где это возможно с точки зрения валентности. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, три из W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , и W_5 являются N или NR_6 и два являются C или CR_6 где это возможно с точки зрения валентности. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, один из W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , и W_5 являются N и остальные являются C или CR_6 где это возможно с точки зрения валентности. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, два из W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , и W_5 являются N и остальные являются C или CR_6 где это возможно с точки зрения валентности. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, три из $W_1, W_2, W_3, W_4,$ и W_5 являются N и два являются C или CR_6 где это возможно с точки зрения валентности.

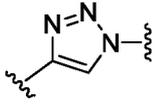
[0227] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, (C_1-C_6) алкильной группы, и (C_1-C_6) галогеналкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_6 независимо выбирают из группы, состоящей из H, F, $CH_3,$ и $CH_2CH_3.$

[0228] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

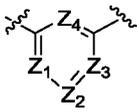
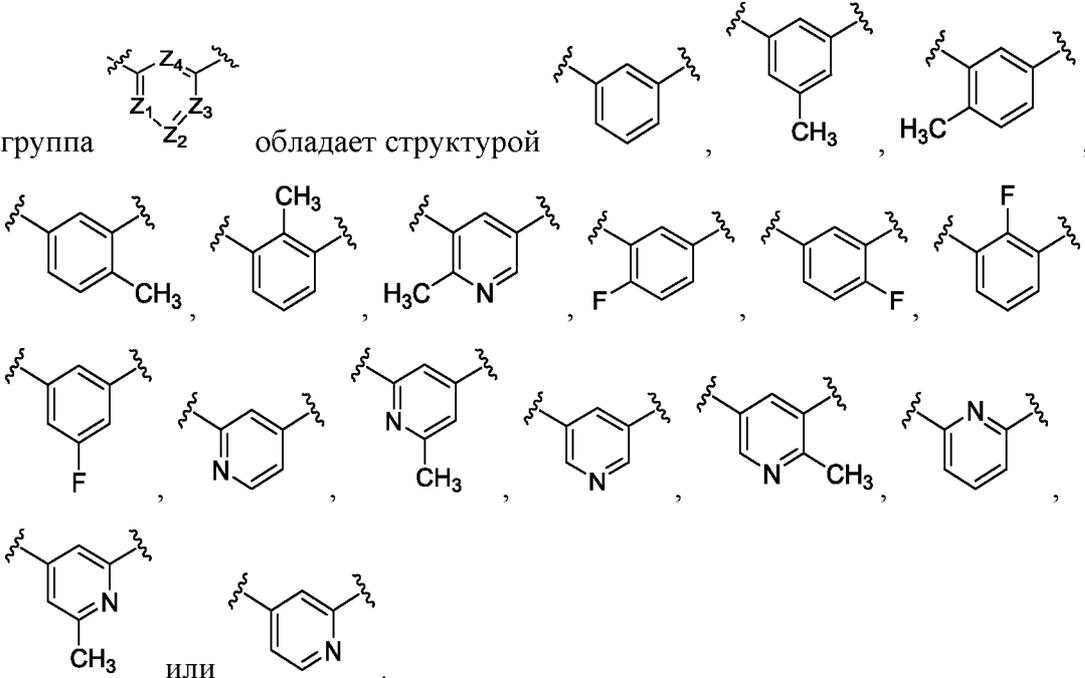
группа $\text{---}E-G\text{---}$ обладает структурой  ,

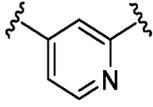
или 

. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,

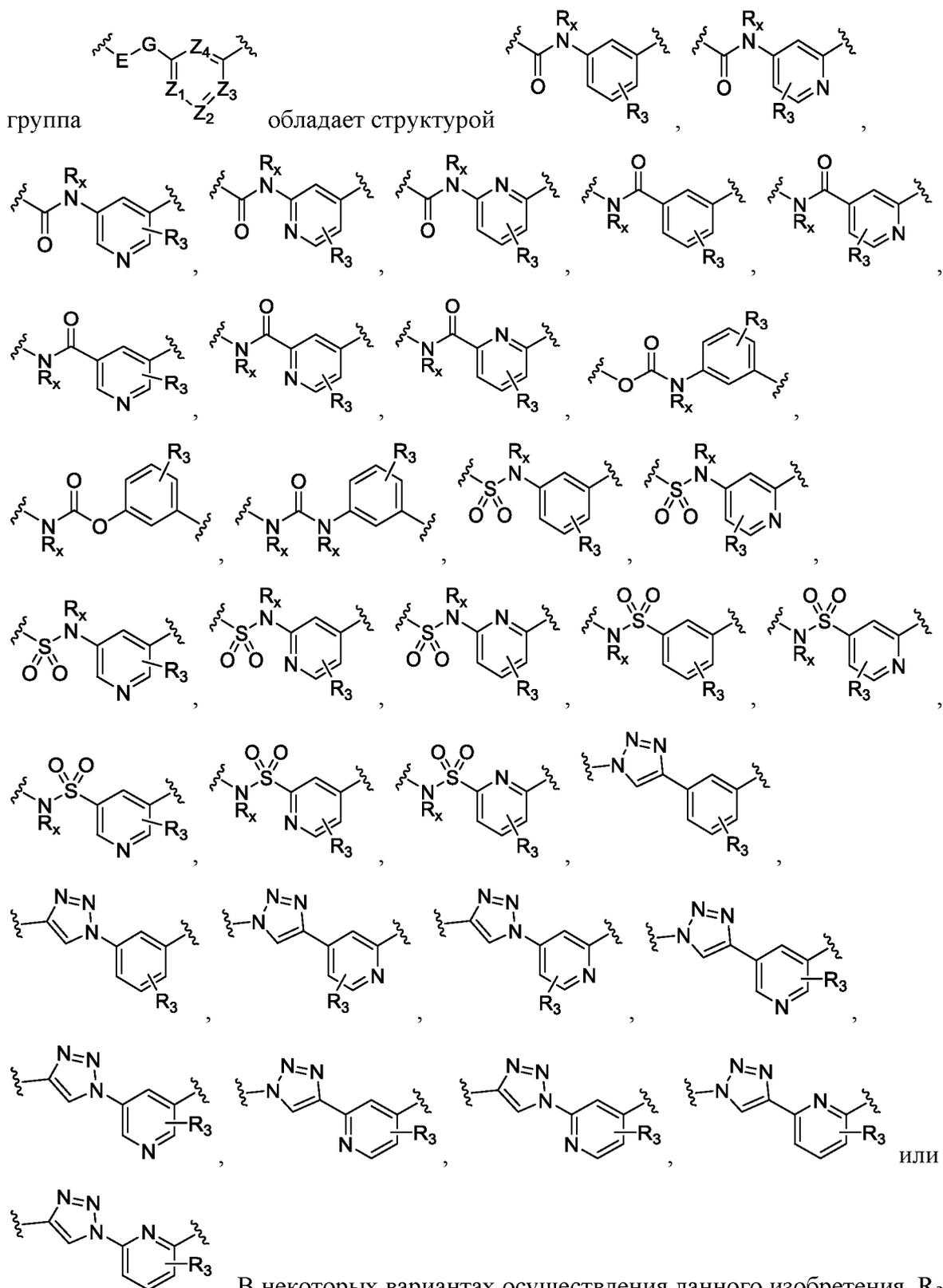
структурная группа $\text{---}E-G\text{---}$ обладает структурой 

[0229] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

группа  обладает структурой  ,

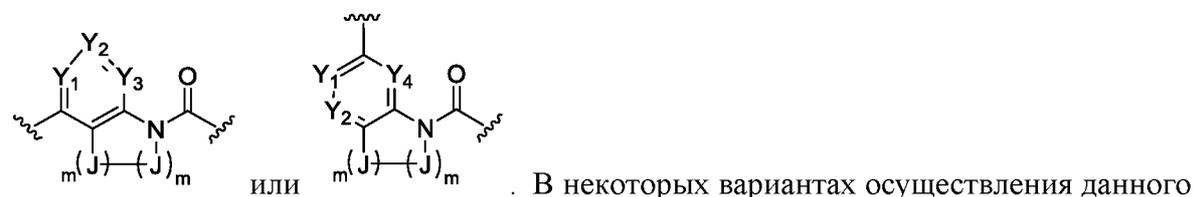
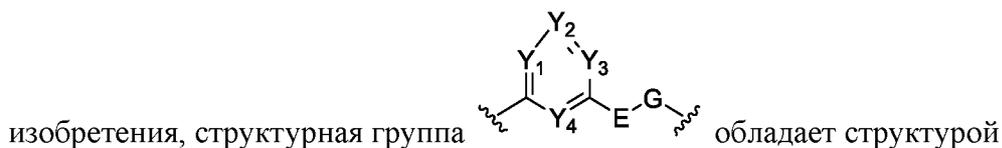
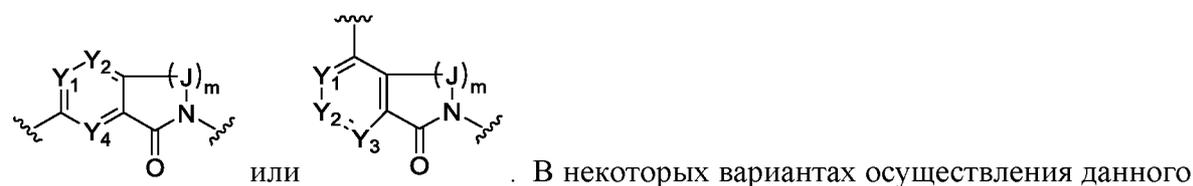
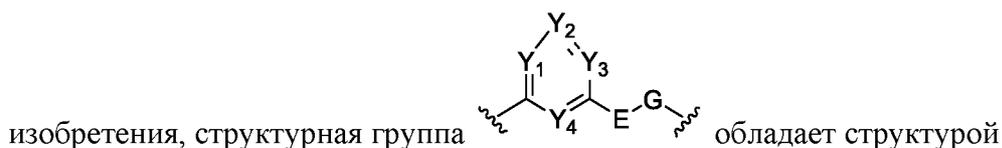
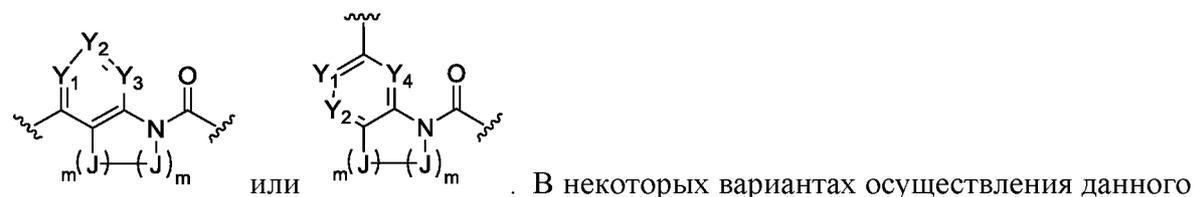
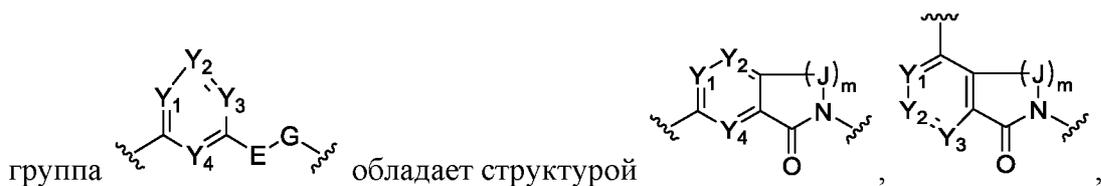
или 

[0230] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



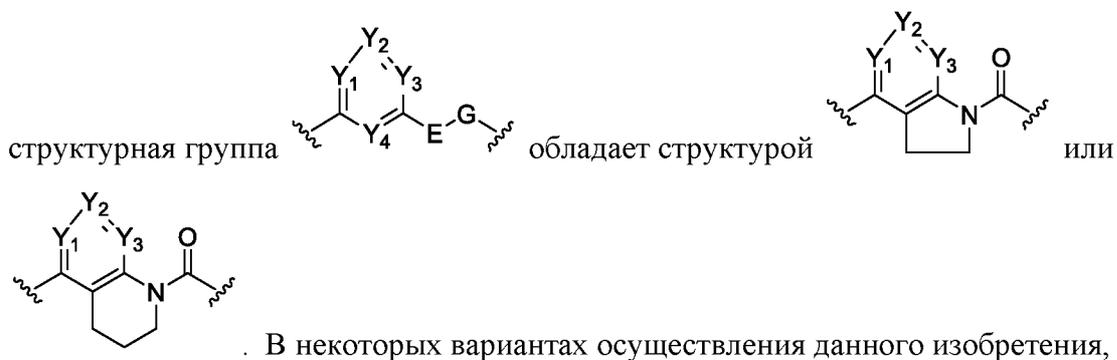
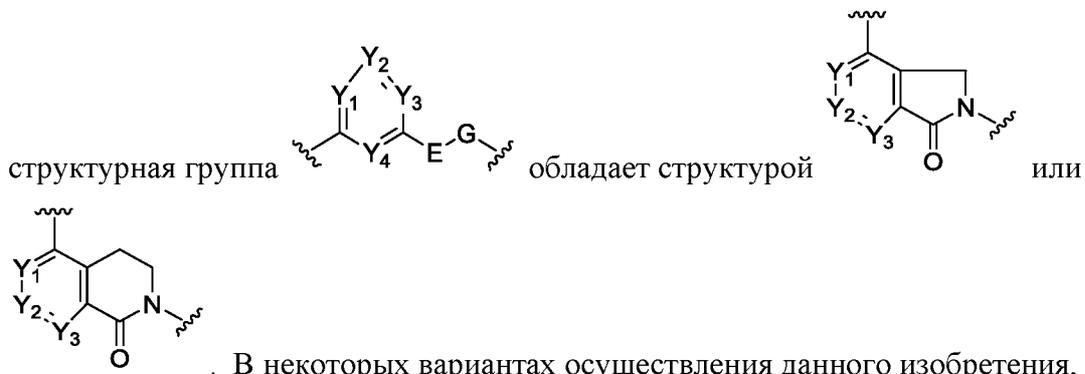
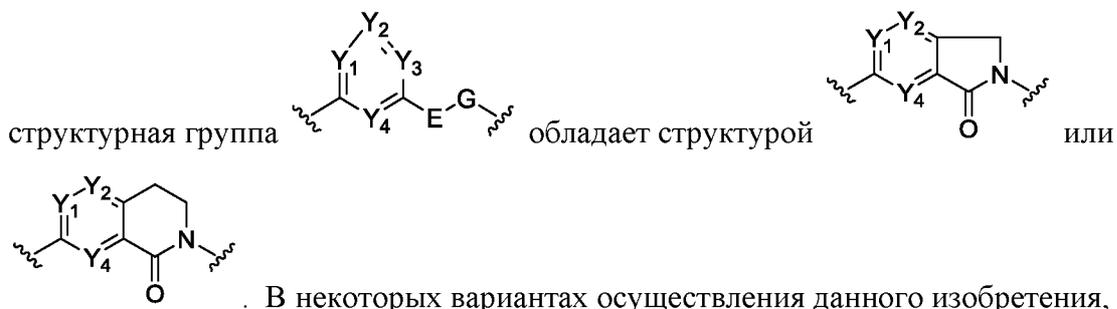
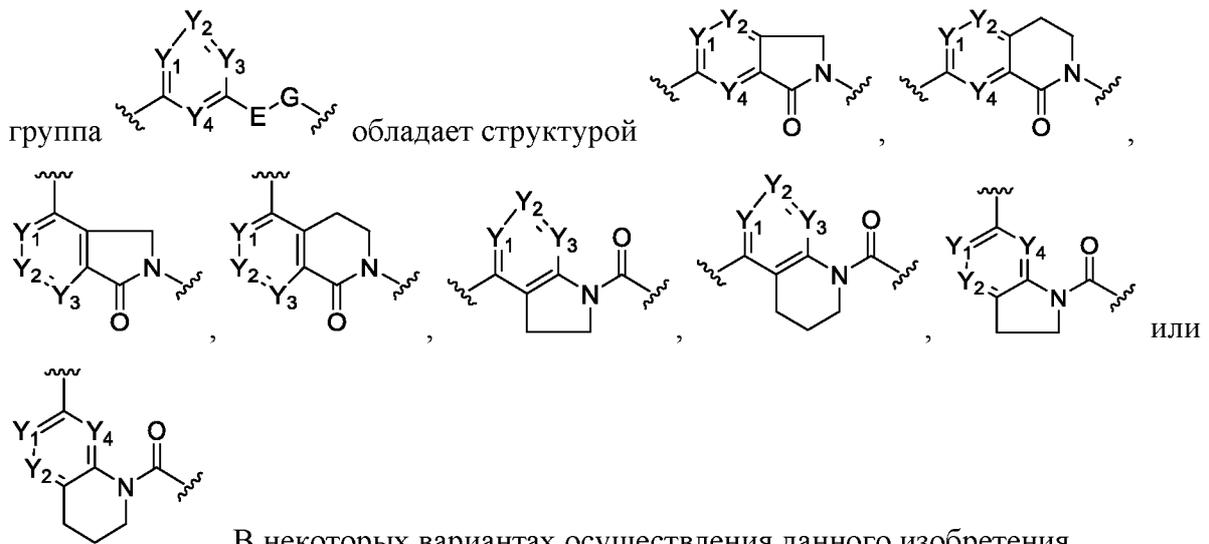
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_3 является H, CH_3 , OH, галогеном или NH_2 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_x является H, CH_3 или CH_2CH_3 .

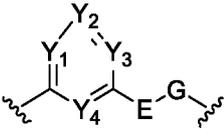
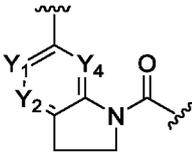
[0231] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

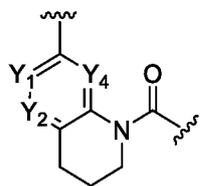


изобретения, каждая из m независимо является 1 или 2, J является $C(R_y)_2$, и каждая из R_y независимо является H, (C_1-C_6) алкильной группой, OH, $O(C_1-C_6)$ алкильной группой или галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, m является 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, m является 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждая из R_y независимо является H или (C_1-C_6) алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждая из R_y независимо является OH, $O(C_1-C_6)$ алкильной группой или галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждая из R_y является H.

[0232] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

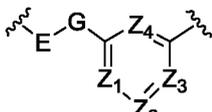
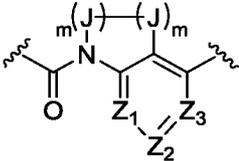
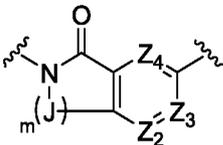


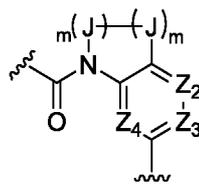
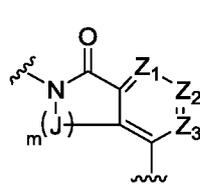
структурная группа  обладает структурой  или



. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Y_1 , Y_2 , Y_3 , и Y_4 каждый независимо является N, CH, $CC\text{H}_3$ или CF. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Y_1 , Y_2 , Y_3 , и Y_4 каждый независимо является N или CH.

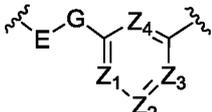
[0233] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

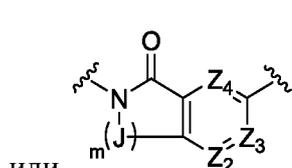
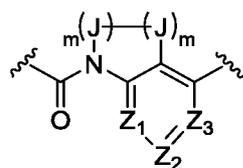
группа  обладает структурой , ,



или

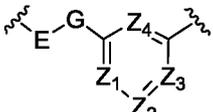
. В некоторых вариантах осуществления данного

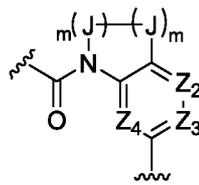
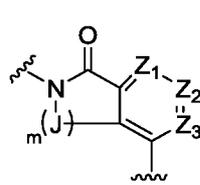
изобретения, структурная группа  обладает структурой



или

. В некоторых вариантах осуществления

данного изобретения, структурная группа  обладает структурой



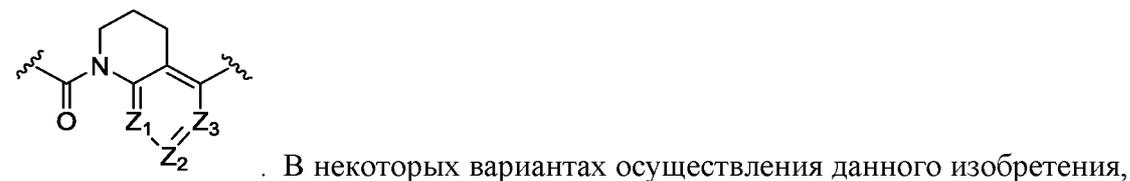
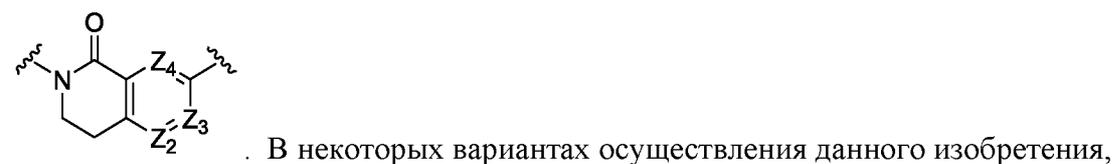
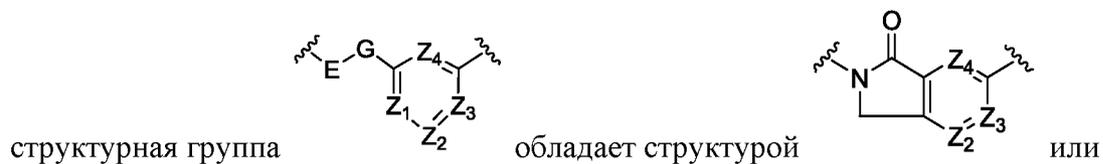
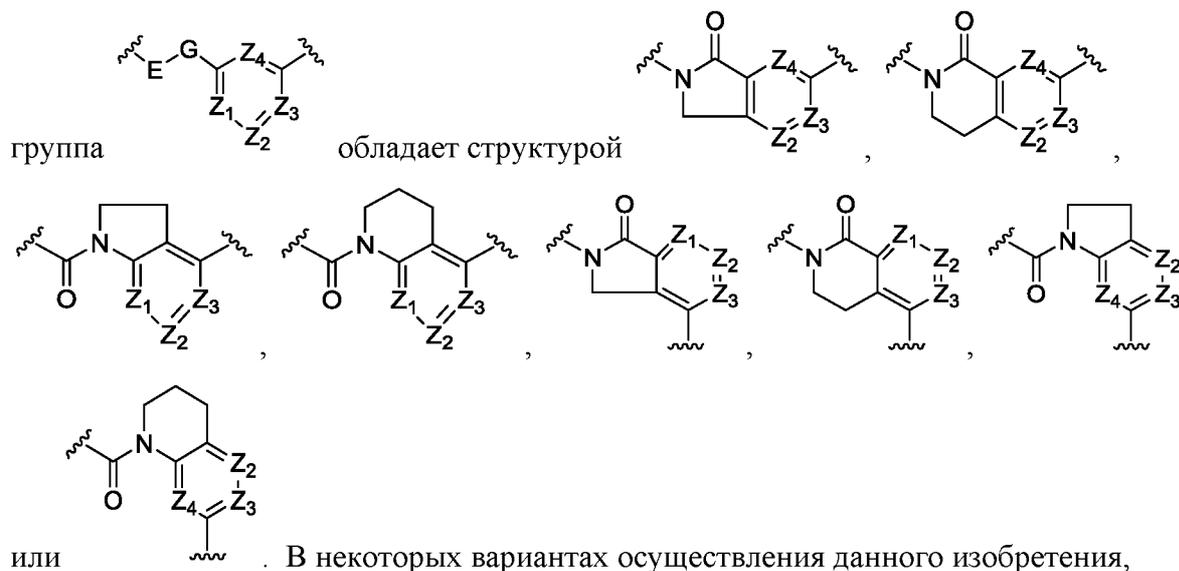
или

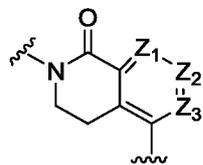
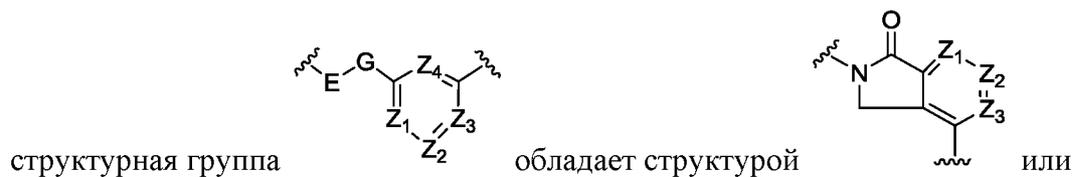
. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, каждая из m независимо является 1 или 2, J является $C(R_z)_2$, и каждая из R_z независимо является H, (C_1-C_6) алкильной группой, OH, $O(C_1-C_6)$ алкильной группой

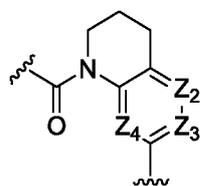
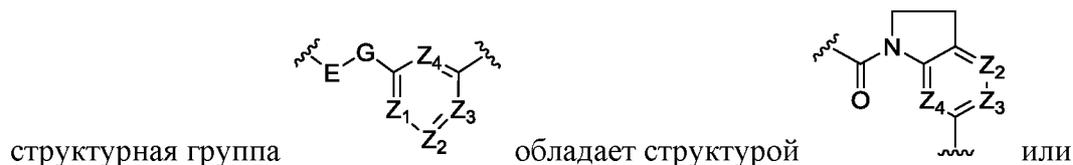
или галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, m является 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, m является 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждая из R_z независимо является H или (C₁-C₆)алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждая из R_z независимо является OH, O(C₁-C₆)алкильной группой или галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждая из R_z является H.

[0234] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная





. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,



. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z_1 , Z_2 , Z_3 ,

и Z_4 каждый независимо является N, CH, CCH₃ или CF. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z_1 , Z_2 , Z_3 , и Z_4 каждый независимо является N или CH.

[0235] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение обладает структурой Формулы Ib.

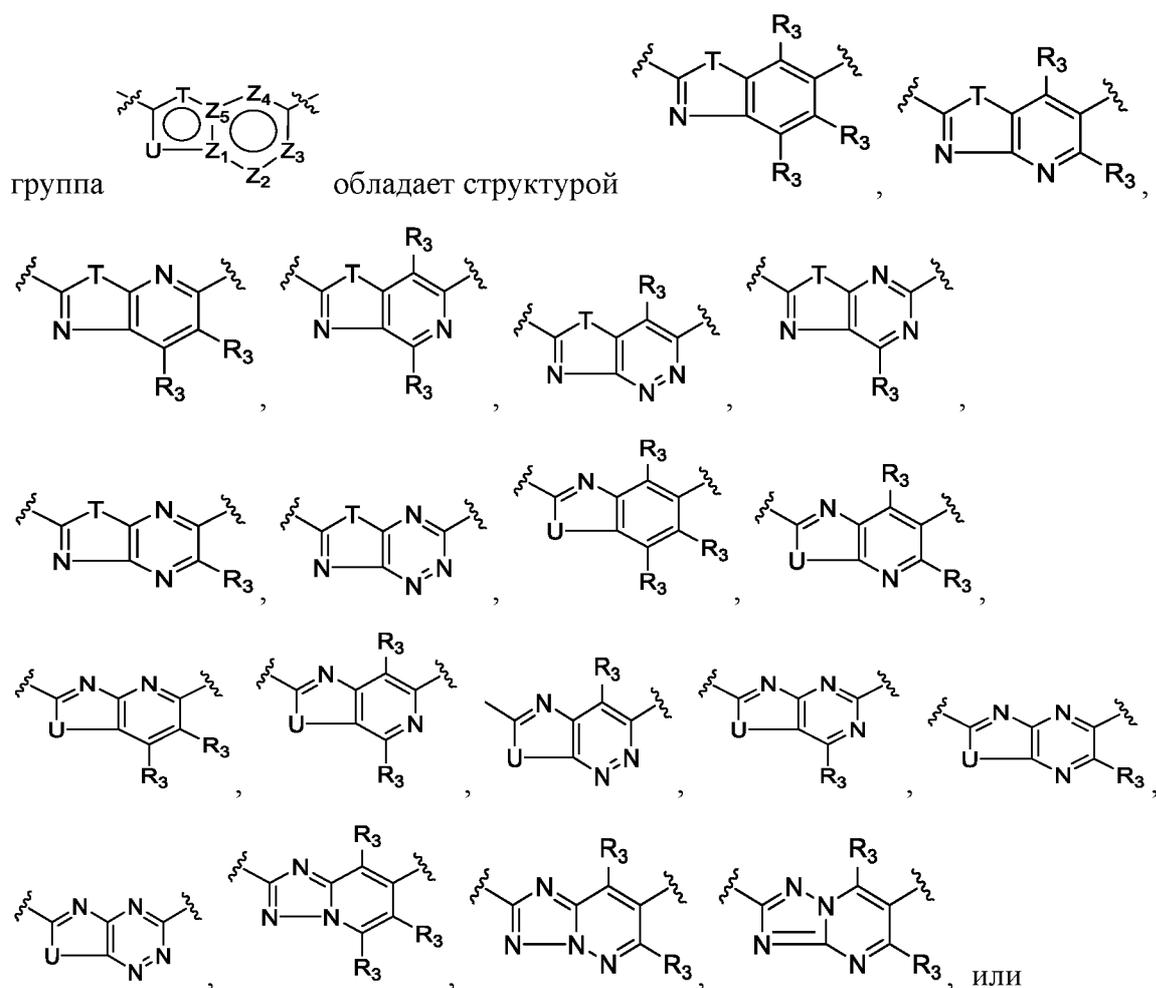
[0236] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, T является N(C=O)R_a или NSO₂R_a. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, T является N(C=O)Me или N(C=O)Et. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, T является NSO₂Me или NSO₂Et. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, T является O или NR_a. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, T является O. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, T является NR_a. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, T является NH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, T является NCH₃ или NCH₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, T является NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂.

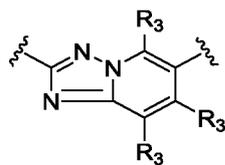
[0237] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, U является N(C=O)R_a или NSO₂R_a. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, U является N(C=O)Me или N(C=O)Et. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, U является NSO₂Me или NSO₂Et. В некоторых вариантах осуществления

данного изобретения, U является O или NR_a. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, U является O. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, U является NR_a. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, U является NH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, U является NCH₃ или NCH₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, U является NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂.

[0238] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_b независимо является H или (C₁-C₆)алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_b независимо является H, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, бутилом, *sec*-бутилом, изобутилом или *tert*-бутилом. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_b независимо является H или CH₃. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_b является H.

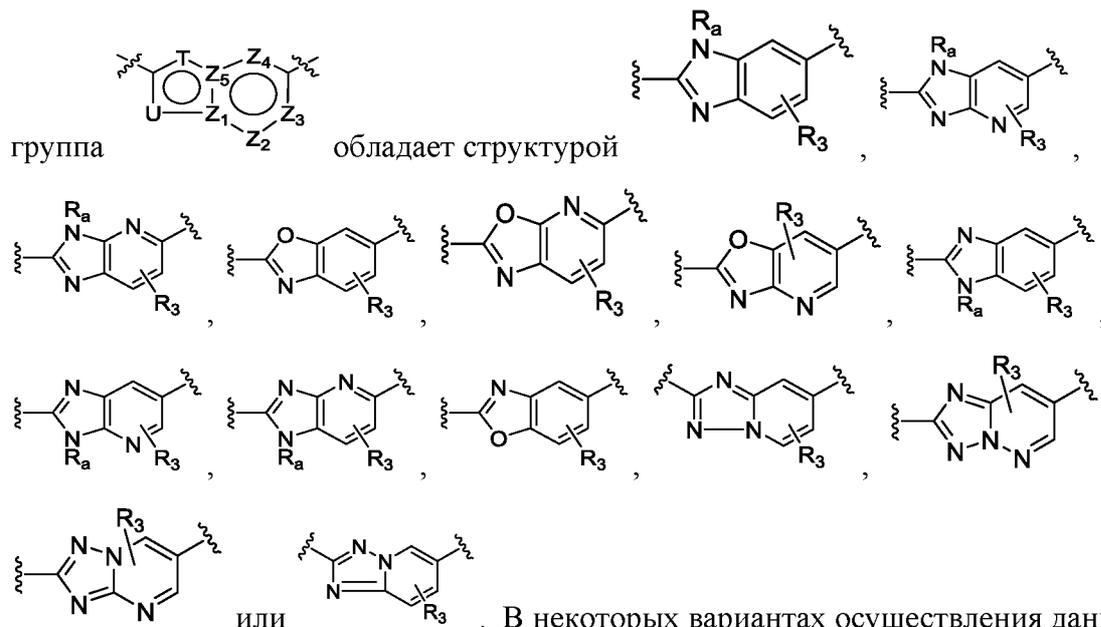
[0239] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



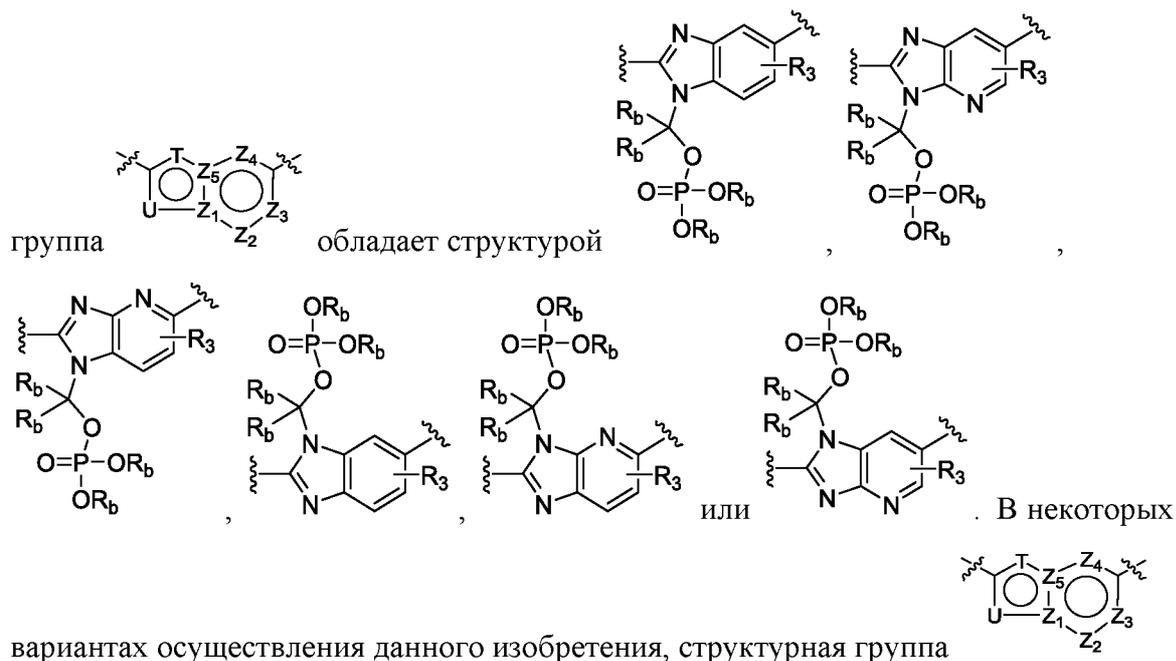


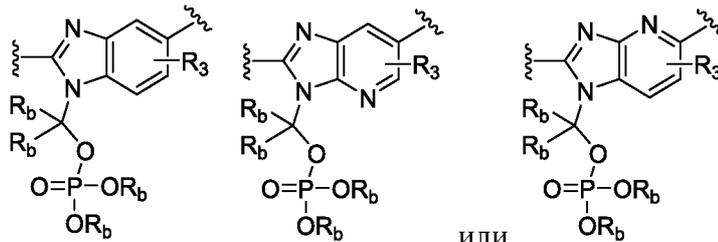
, при этом каждая из T и U независимо является O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a где это возможно с точки зрения валентности.

[0240] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



[0241] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

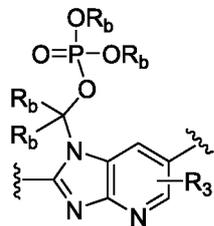
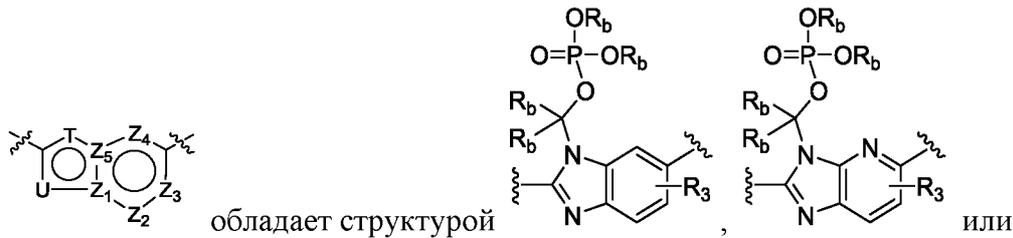




обладает структурой

или В

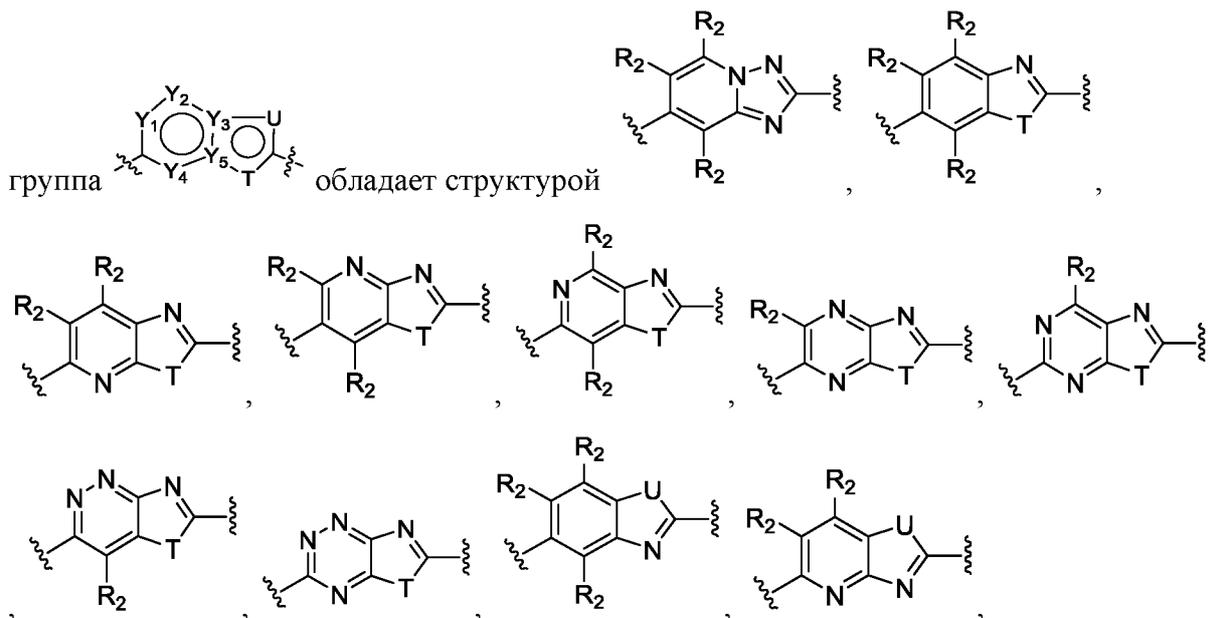
некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

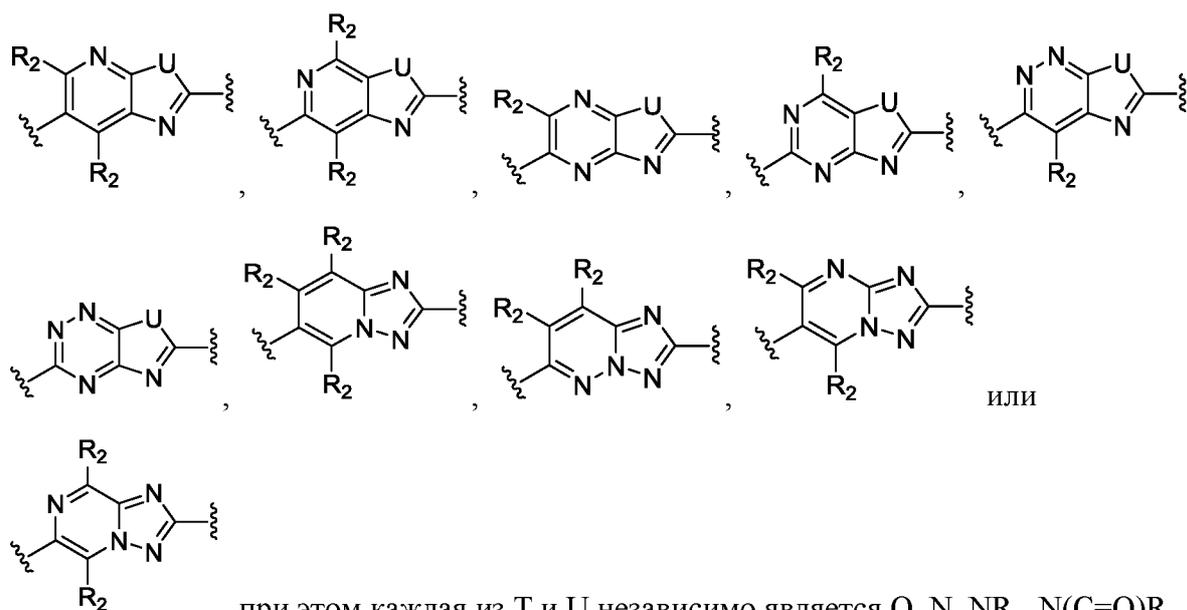


В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_b независимо является H или CH_3 .

[0242] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение обладает структурой Формулы Ic.

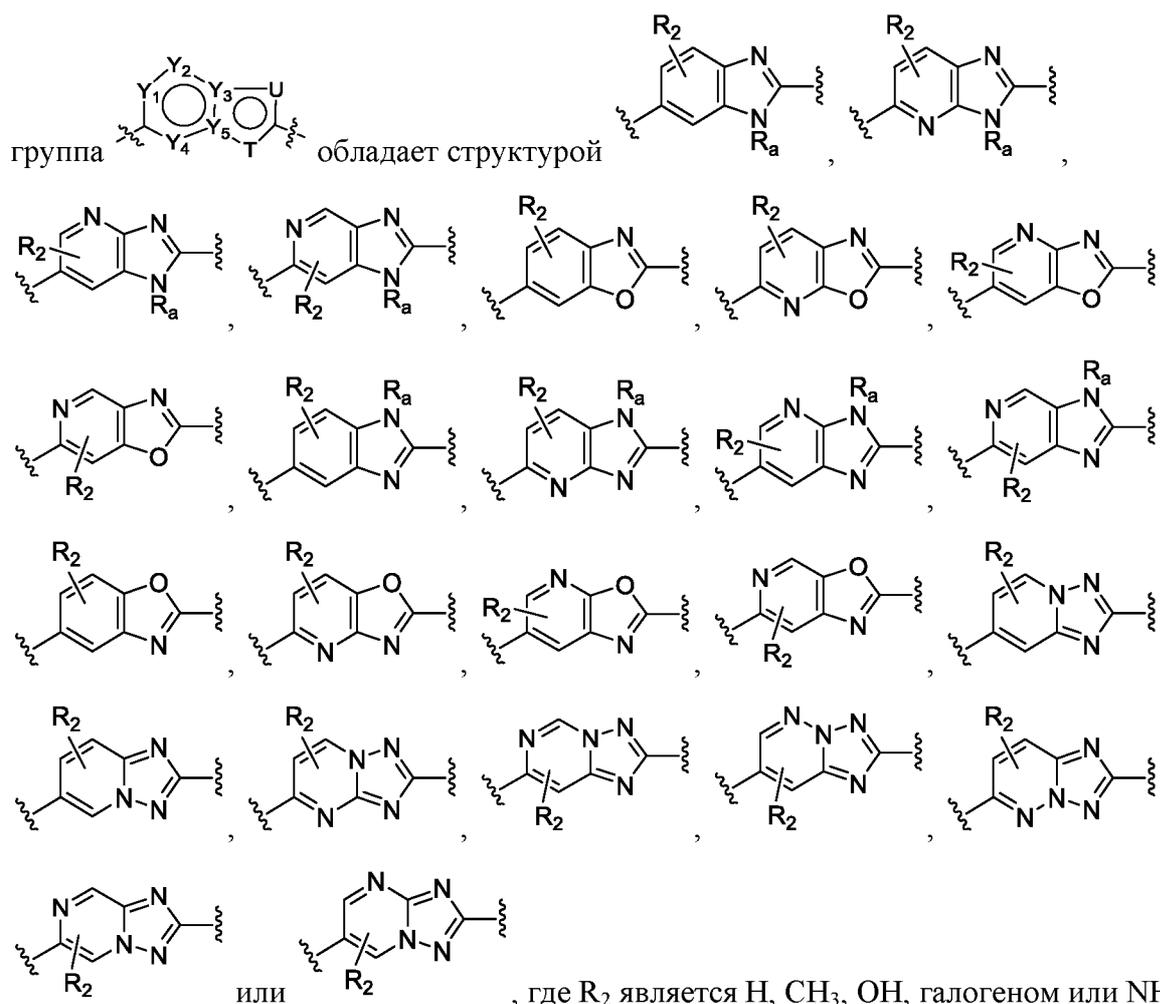
[0243] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная





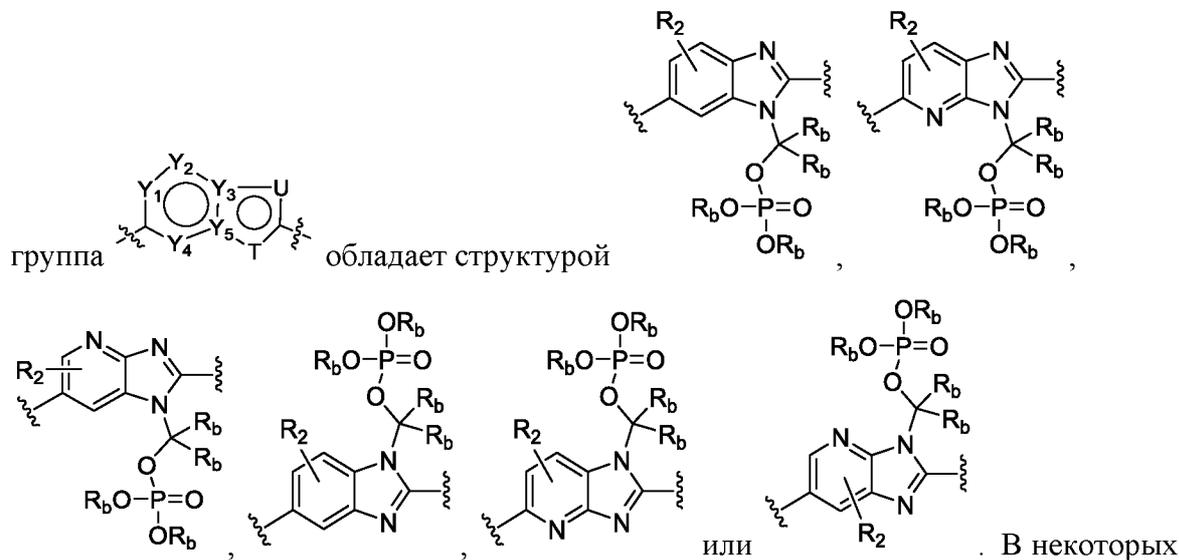
, при этом каждая из T и U независимо является O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a где это возможно с точки зрения валентности.

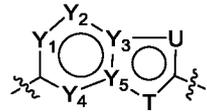
[0244] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

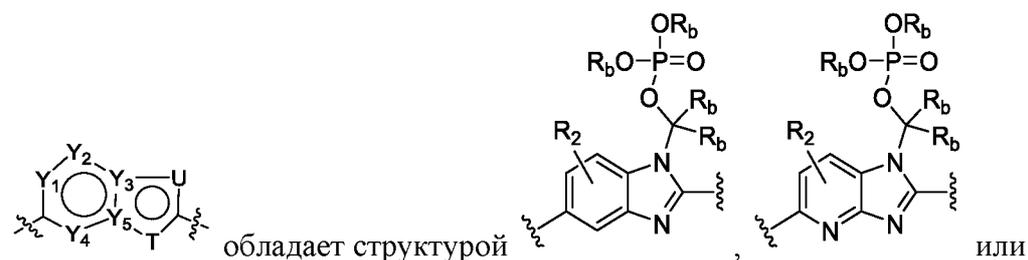


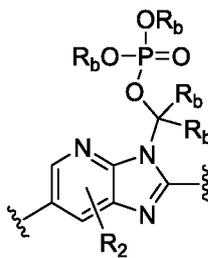
изобретения, R_2 является H, CH_3 , OH, галогеном или NH_2 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_a является H, CH_3 или CH_2CH_3 .

[0245] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа 



 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_b независимо является H или CH_3 .

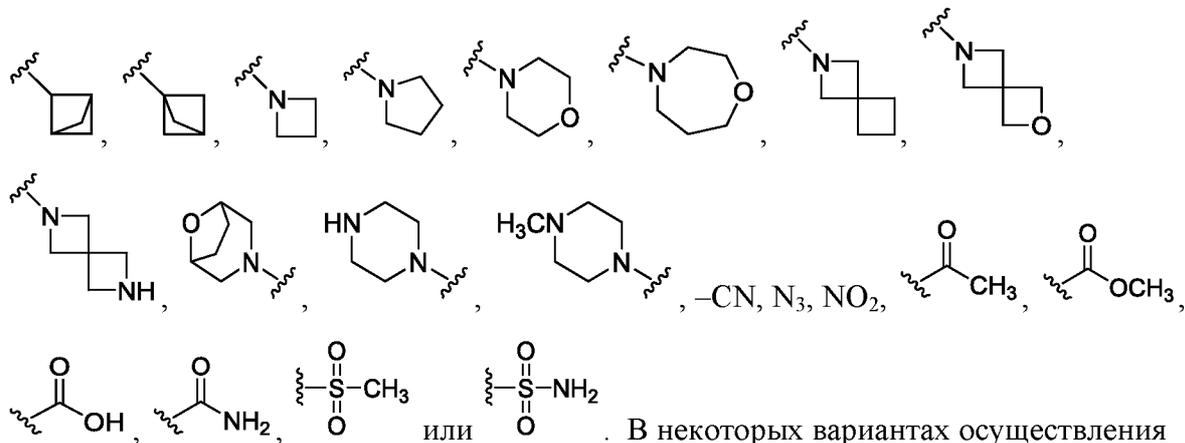
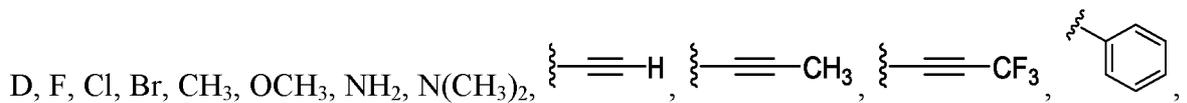
[0246] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, и $-N(R_a)SO_2R_a$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, и (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, и гетероарильной группы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, и $-N(R_a)SO_2R_a$. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, каждую из R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ R_a N = S = O \\ | \\ R_a \end{array}$,

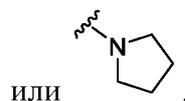
$\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ R_a N = S = O \\ | \\ N(R_a)_2 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ N = S = O \\ | \\ R_a \end{array}$, и $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ N = S = O \\ | \\ N(R_a)_2 \end{array}$. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, каждая из R_3 независимо является H, D, галогеном, OR_a , $N(R_a)_2$, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, (C₁-C₆)алкинильной группой, арильной группой, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группой, $-CN$, N_3 , NO_2 , COR_a , CO_2R_a , $CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_3 независимо является H, D, галогеном, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой, $N(R_a)_2$ или $-CN$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_3 независимо

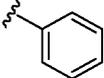
является H, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₁-C₆)алкинильной группой, арильной группой, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группой, -SO₂R_a или -SO₂N(R_a)₂. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R₃ независимо является H,



данного изобретения, каждая из R₃ независимо является H, D, F, CH₃, N(CH₃)₂, ,



[0247] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₃ является H, D или галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₃ является H. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₃ является D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₃ является F. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₃ является CH₃. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₃ является OCH₃. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₃ является NH₂. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R₃ является N(CH₃)₂. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

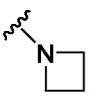
меньшей мере одна R₃ является . В некоторых вариантах осуществления

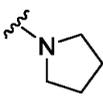
данного изобретения, по меньшей мере одна R₃ является . В некоторых

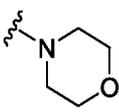
вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_3 является

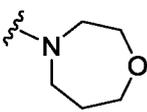


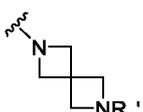
. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере

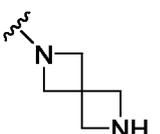
одна R_3 является . В некоторых вариантах осуществления данного

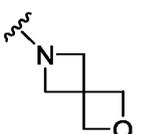
изобретения, по меньшей мере одна R_3 является . В некоторых вариантах

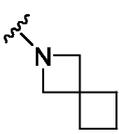
осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_3 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_3

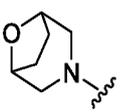
является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

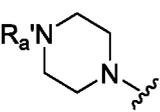
меньшей мере одна R_3 является , где $R_{a'}$ является H или (C₁-C₆)алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере

одна R_3 является . В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, по меньшей мере одна R_3 является . В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_3 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_3

является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

меньшей мере одна R_3 является , где $R_{a'}$ является H или (C₁-C₆)алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере

[0248] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_3 независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, (C_1-C_6) алкильной группы, (C_1-C_6) галогеналкильной группы, $-N(R_a)_2$, NO_2 , и $-OR_a$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_3 является H, CH_3 , OH, NH_2 или галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_3 является H или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_3 является OH или NH_2 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_3 является галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_3 является H. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_3 является CF_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_3 является H или CH_3 .

[0249] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V является отсутствующим, O или NR_a . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V отсутствует. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V является O. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V является NR_a . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V является NH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V является NCH_3 или NCH_2CH_3 .

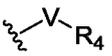
[0250] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V является $N(C=O)R_a$ или NSO_2R_a . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V является $N(C=O)H$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V является $N(C=O)CH_3$ или $N(C=O)CH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V является NSO_2H . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V является NSO_2CH_3 или $NSO_2CH_2CH_3$.

[0251] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа $\begin{array}{c} \diagup \\ V \\ \diagdown \end{array} R_4$ обладает структурой $\begin{array}{c} \diagup \\ O \\ \diagdown \end{array} R_4$. В некоторых вариантах осуществления

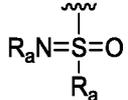
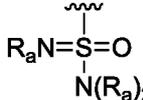
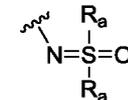
данного изобретения, структурная группа $\begin{array}{c} \diagup \\ V \\ \diagdown \end{array} R_4$ обладает структурой $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ \begin{array}{c} \diagup \\ N \\ \diagdown \end{array} R_4 \end{array}$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

$\begin{array}{c} \diagup \\ V \\ \diagdown \end{array} R_4$ обладает структурой $\begin{array}{c} R_a & R_a \\ & \diagdown \\ & C \\ & / \\ & R_4 \end{array}$.

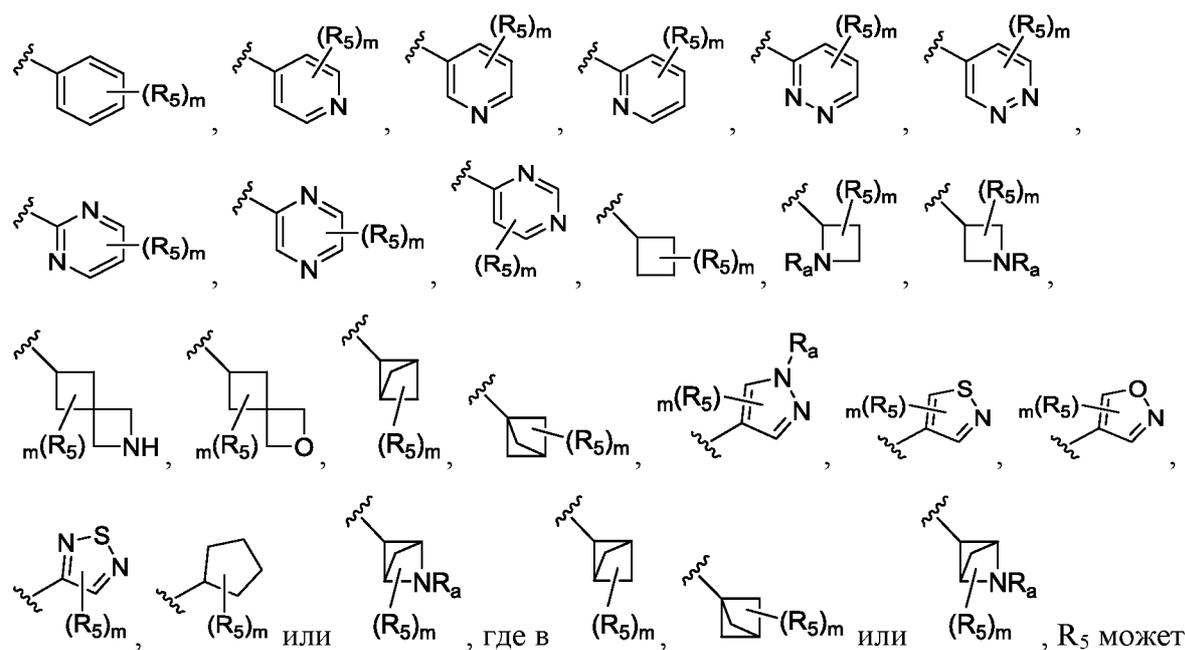
[0252] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, V и R₄

структурной группы  вместе образуют (C₄-C₁₀)гетероспироалкильную группу.

[0253] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R₄ выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, арильной группы, и гетероарильной группы, каждая из которых может быть замещена одной или несколькими R₅. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R₄ является замещенной 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 R₅ заместителями, при этом каждый R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, -OR_a, -SR_a, -N(R_a)₂, N(R_a)COR_a, -COR_a, -CO₂R_a, CON(R_a)₂, -

CN, -NC, NO₂, N₃, -SO₂R_a, -SO₂N(R_a)₂, -N(R_a)SO₂R_a, , , , и

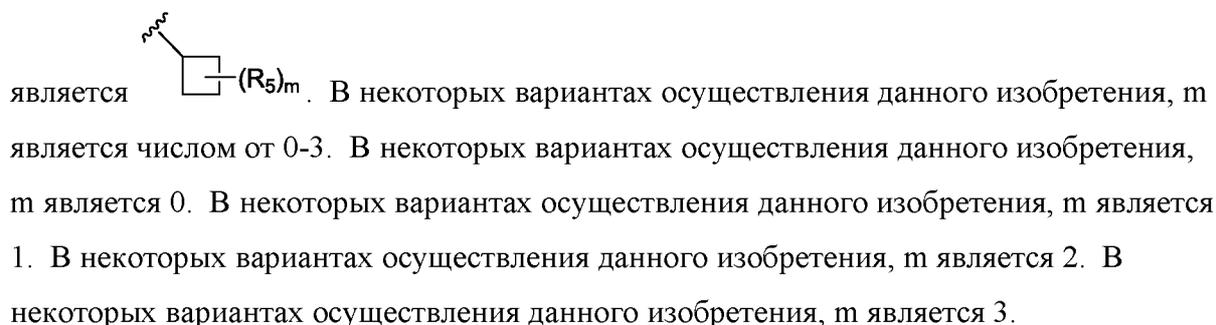
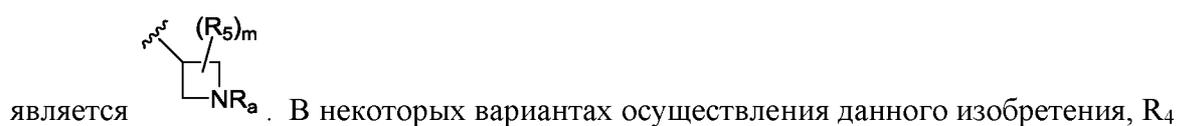
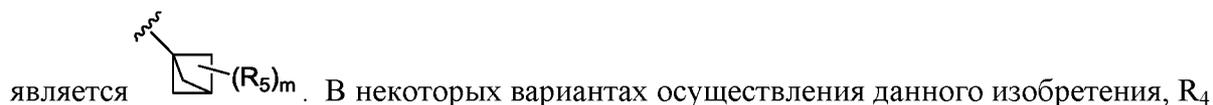
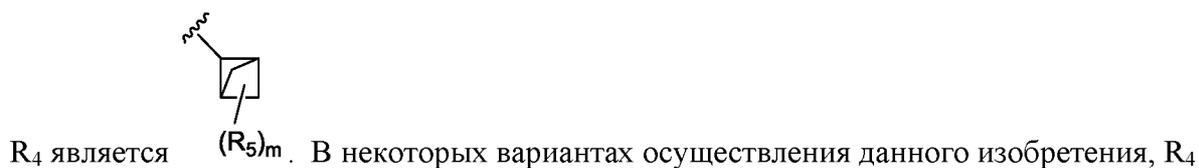
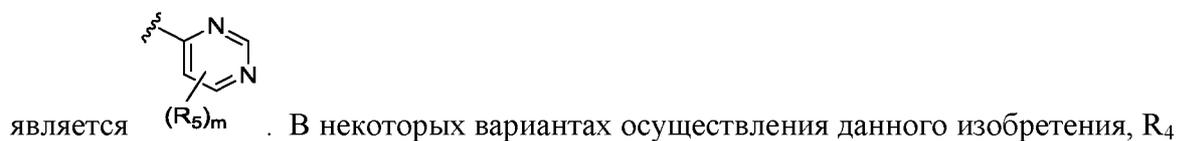
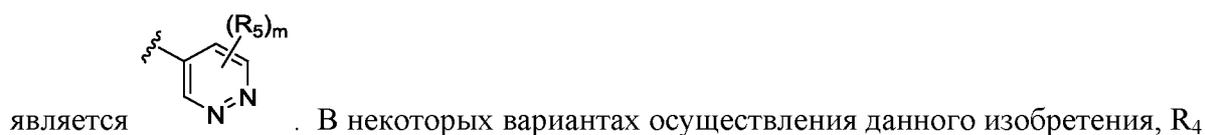
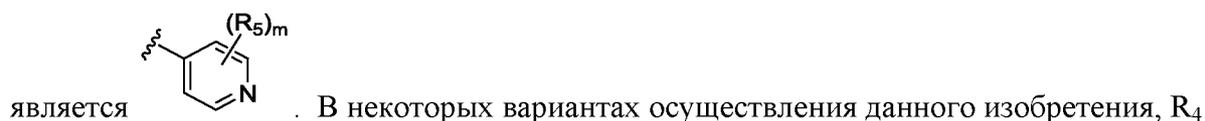
. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R₄ является



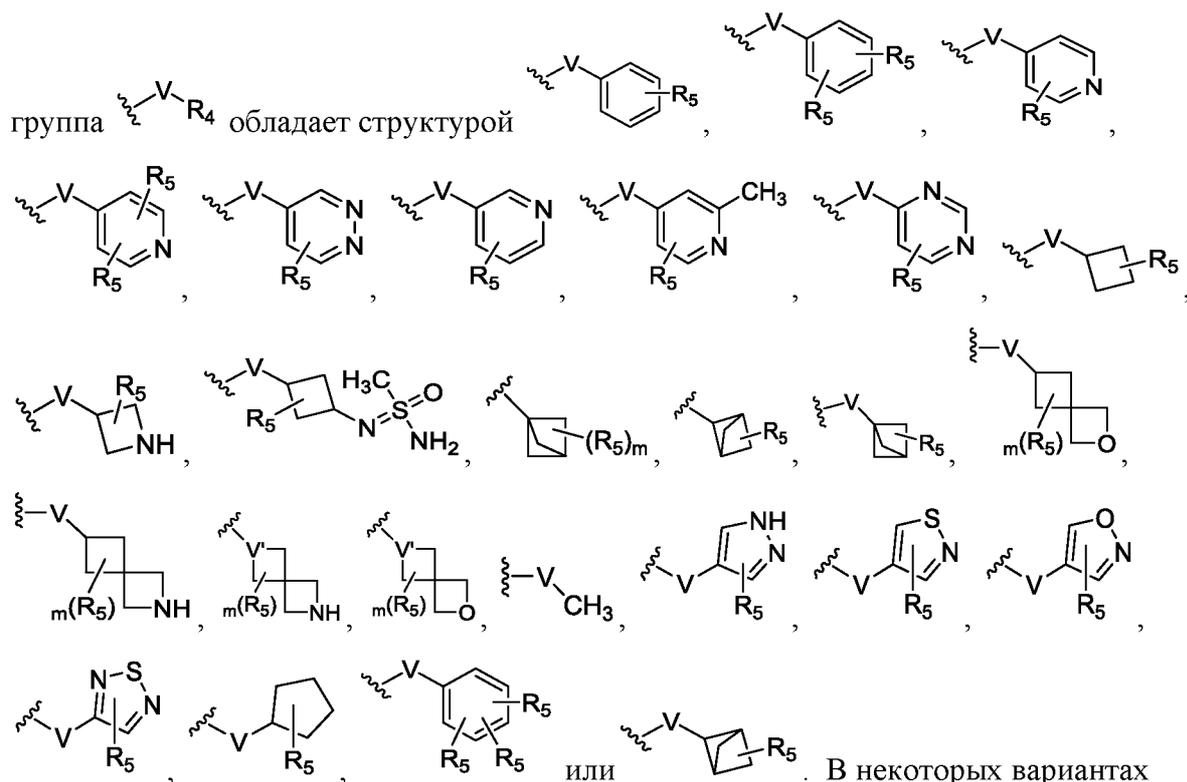
быть присоединена к любой позиции бициклоалкильной группы или гетеробициклоалкильной группы, включая верхний атом углерода мостика, и где в



любом из двух колец. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_4

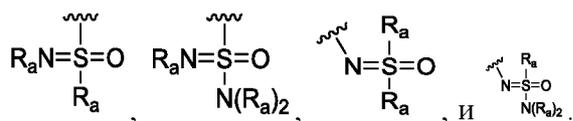


[0254] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная

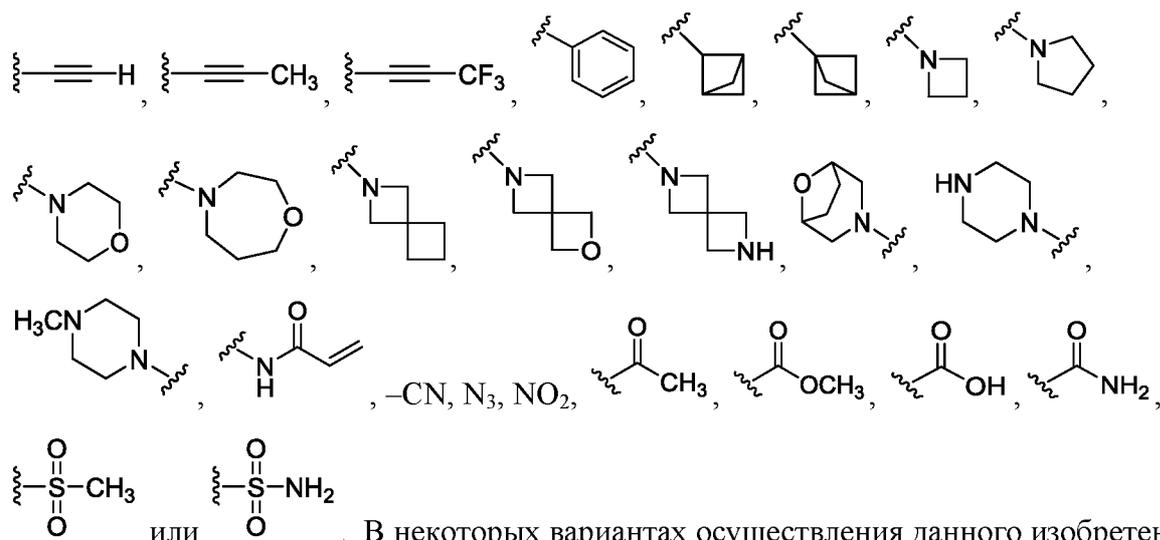


[0255] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из H , D , галогена, (C_1-C_6) алкильной группы, (C_1-C_6) галогеналкильной группы, (C_2-C_6) алкенильной группы, (C_2-C_6) галогеналкенильной группы, (C_2-C_6) алкинильной группы, (C_2-C_6) галогеналкинильной группы, (C_3-C_7) циклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) бициклоалкильной группы, (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетероспироалкильной группы, галогенированной (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $N(R_a)COR_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, и $-N(R_a)SO_2R_a$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкильной группы, (C_1-C_6) галогеналкильной группы, (C_2-C_6) алкенильной группы, (C_2-C_6) галогеналкенильной группы, (C_2-C_6) алкинильной группы, (C_2-C_6) галогеналкинильной группы, (C_3-C_7) циклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) бициклоалкильной группы, (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, и (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, каждую из R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из (C_4 - C_{10})гетероспироалкильной группы, галогенированной (C_3 - C_7)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, и гетероарильной группы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $N(R_a)COR_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, и $-N(R_a)SO_2R_a$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из

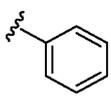


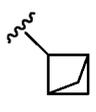
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_5 независимо является H, D, галогеном, OR_a , $N(R_a)_2$, (C_1 - C_6)алкильной группой, (C_3 - C_7)гетероциклоалкильной группой, (C_1 - C_6)алкинильной группой, арильной группой, (C_4 - C_{10})бициклоалкильной группой, $-CN$, N_3 , NO_2 , COR_a , CO_2R_a , $CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$, $N(R_a)COR_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_5 независимо является H, D, галогеном, (C_1 - C_6)алкильной группой, (C_3 - C_7)гетероциклоалкильной группой, $N(R_a)COR_a$, $N(R_a)_2$ или $-CN$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_5 независимо является H, (C_1 - C_6)алкильной группой, (C_1 - C_6)алкинильной группой, арильной группой, (C_4 - C_{10})бициклоалкильной группой, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_5 независимо является H, D, F, Cl, Br, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , NH_2 , $N(CH_3)_2$,

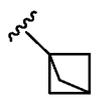


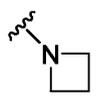
. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_5 независимо является H, D, F, CH_3 , $N(CH_3)_2$, или .

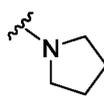
[0256] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является H, D или галогеном. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является H. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является D. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является F. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является CH_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является OCH_3 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является NH_2 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является $N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

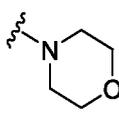
меньшей мере одна R_5 является . В некоторых вариантах осуществления

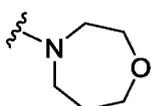
данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является

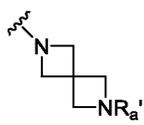
. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере

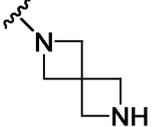
одна R_5 является . В некоторых вариантах осуществления данного

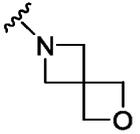
изобретения, по меньшей мере одна R_5 является . В некоторых вариантах

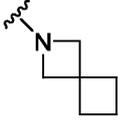
осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5

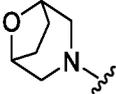
является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

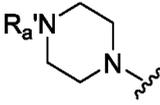
меньшей мере одна R_5 является , где R_a' является H или (C_1-C_6) алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере

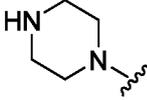
мере одна R_5 является . В некоторых вариантах осуществления данного

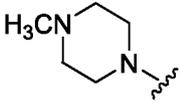
изобретения, по меньшей мере одна R_5 является . В некоторых вариантах

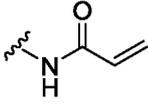
осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5

является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

меньшей мере одна R_5 является , где R_a' является H или (C_1-C_6) алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей

мере одна R_5 является . В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения, по меньшей мере одна R_5 является . В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5

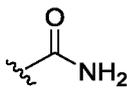
является $\xi \equiv \text{H}$, $\xi \equiv \text{CH}_3$ или $\xi \equiv \text{CF}_3$. В некоторых вариантах

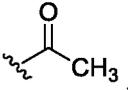
осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является $\xi \equiv \text{H}$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5

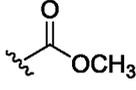
является $\xi \equiv \text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

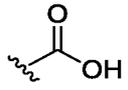
меньшей мере одна R_5 является $\xi \equiv \text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является $-\text{CN}$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является $-\text{NC}$. В

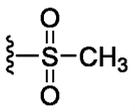
некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5

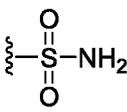
является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по

меньшей мере одна R_5 является . В некоторых вариантах осуществления

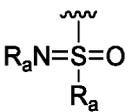
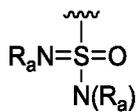
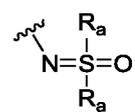
данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является

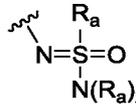
. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является NO_2 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является N_3 . В некоторых вариантах

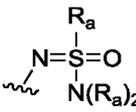
осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5

является .

[0257] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждую из R_5 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6) алкильной группы, (C_1-C_6) галогеналкильной группы, OR_a , $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-N(R_a)COR_a$,

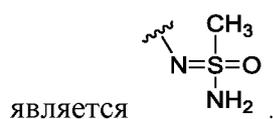
$-CN$, NO_2 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, , , , и

. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере

одна R_5 является (C_1-C_6) алкильной группой, галогеном, OH , NH_2 или .

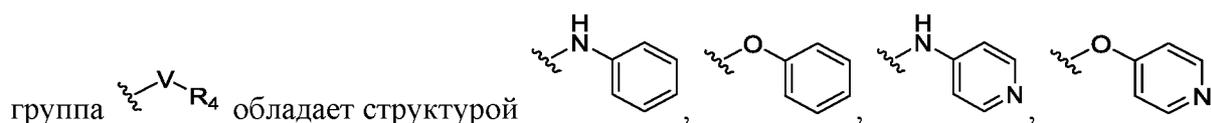
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является CH_3 , галогеном, OH или NH_2 . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является OH . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5 является CH_3 . В

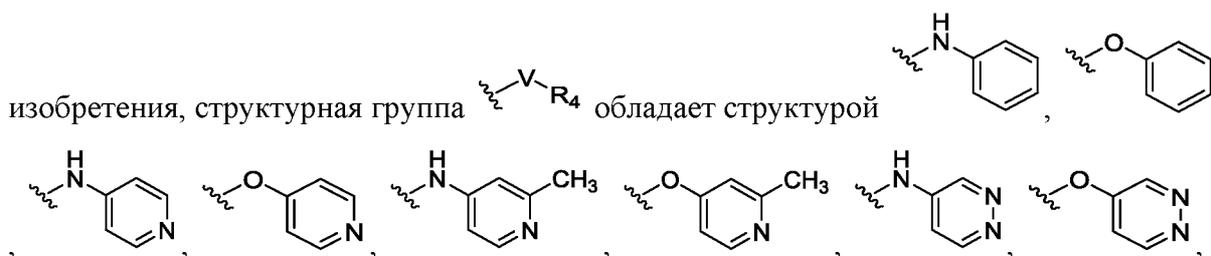
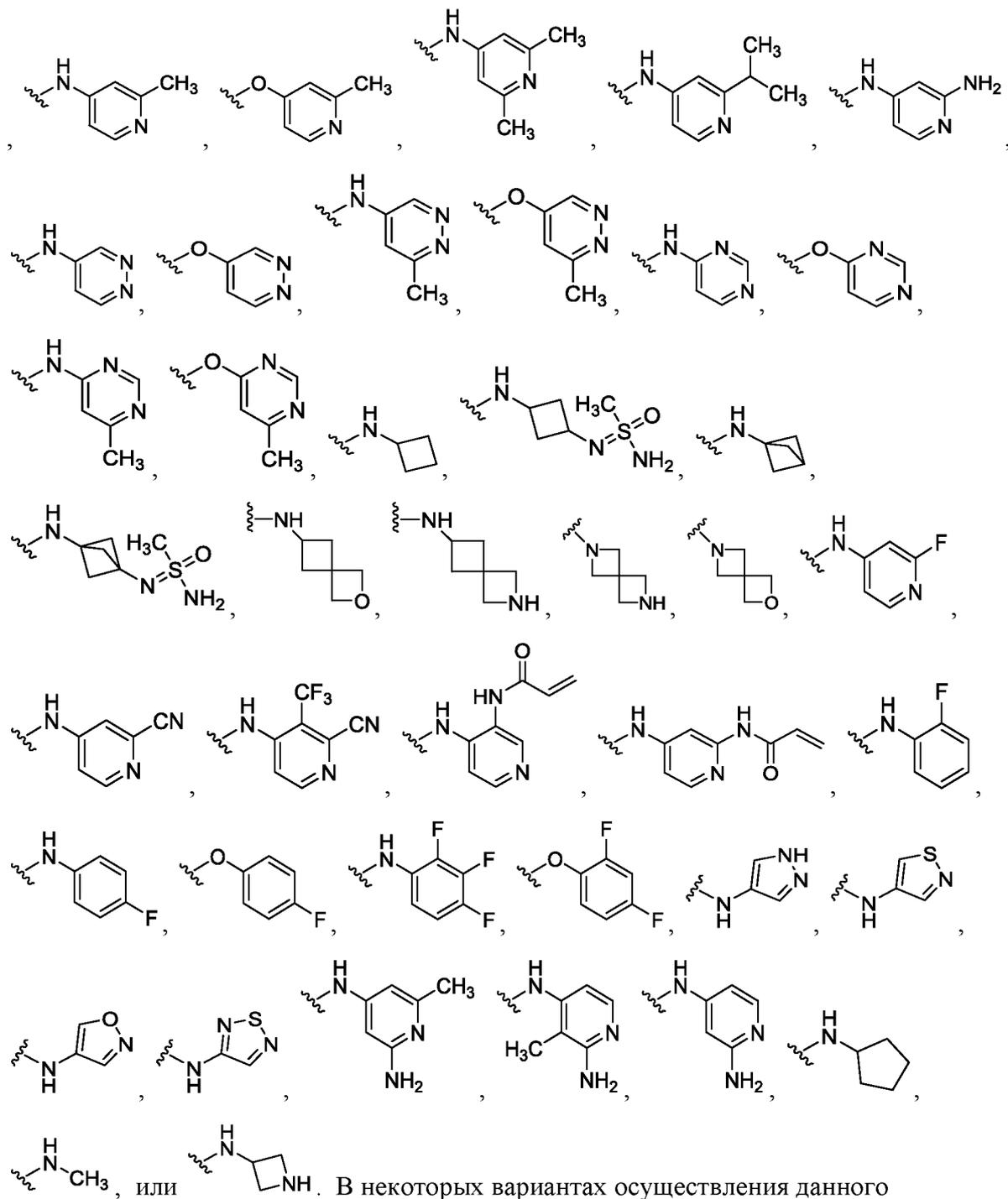
некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_5

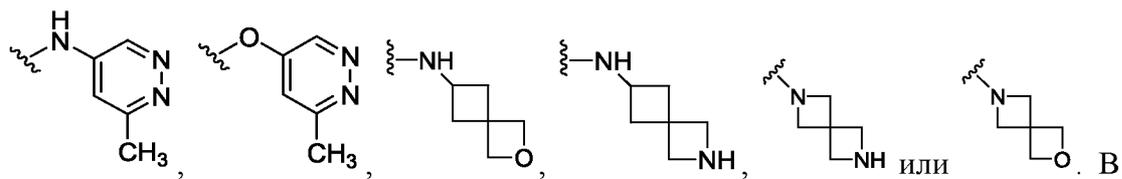


[0258] В любом из вариантов осуществления данного изобретения, описанных в этом документе, каждая из R_a является H, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₂-C₆)алкенильной группой, (C₃-C₇)циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой. В любом из вариантов осуществления данного изобретения, описанных в этом документе, по меньшей мере одна R_a является арильной или гетероарильной группой. В любом из вариантов осуществления данного изобретения, описанных в этом документе, каждая из R_a независимо является H, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₂-C₆)алкенильной группой или (C₃-C₇)циклоалкильной группой или два R_a вместе образуют 5- или 6-членный цикл, возможно замещенный галогеном или (C₁-C₆)алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_a независимо является H или (C₁-C₆)алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_a независимо является (C₂-C₆)алкенильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_a независимо является H, CH₃ или CH₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_a является H или CH₃. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_a является H. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_a является CH₃. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_a является (C₃-C₇)циклоалкильной группой, возможной замещенной галогеном или (C₁-C₆)алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна R_a является циклопропильной группой, циклобутильной группой, цикlopентильной группой или циклогексильной группой, возможно замещенный галогеном или (C₁-C₆)алкильной группой.

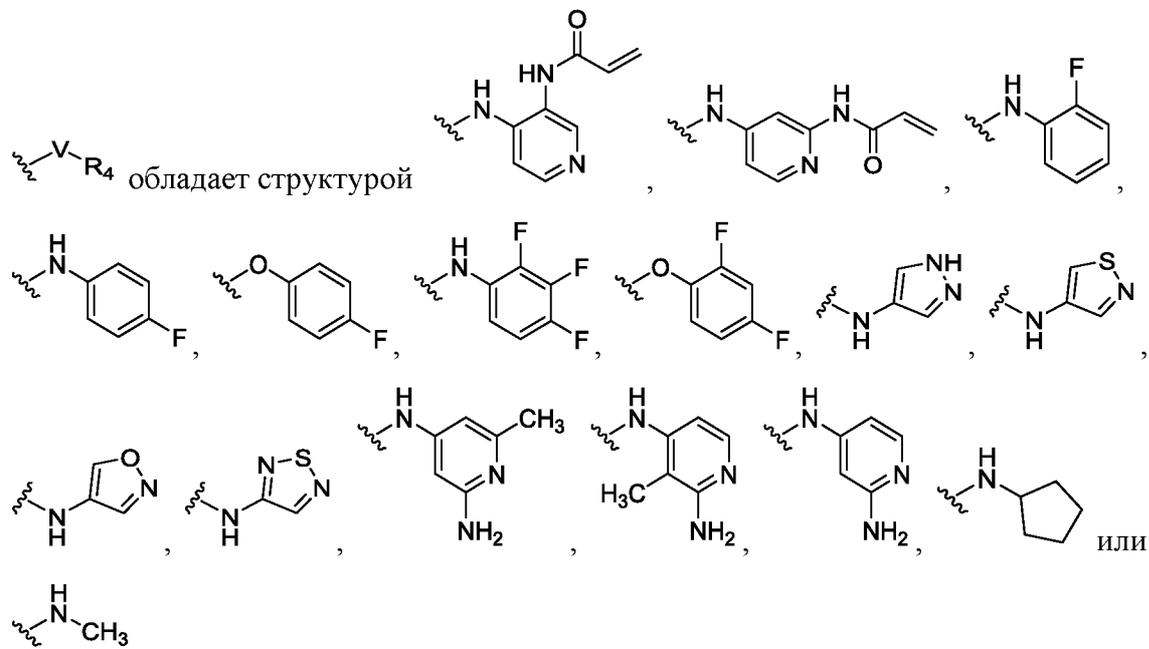
[0259] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная



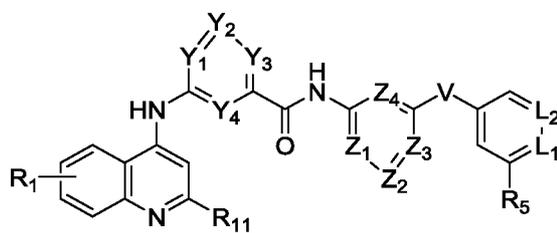




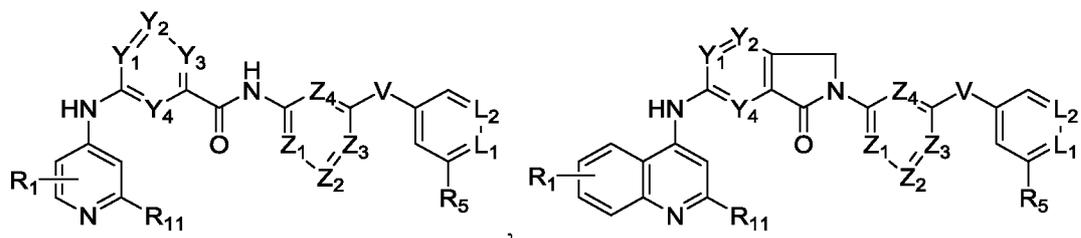
некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа

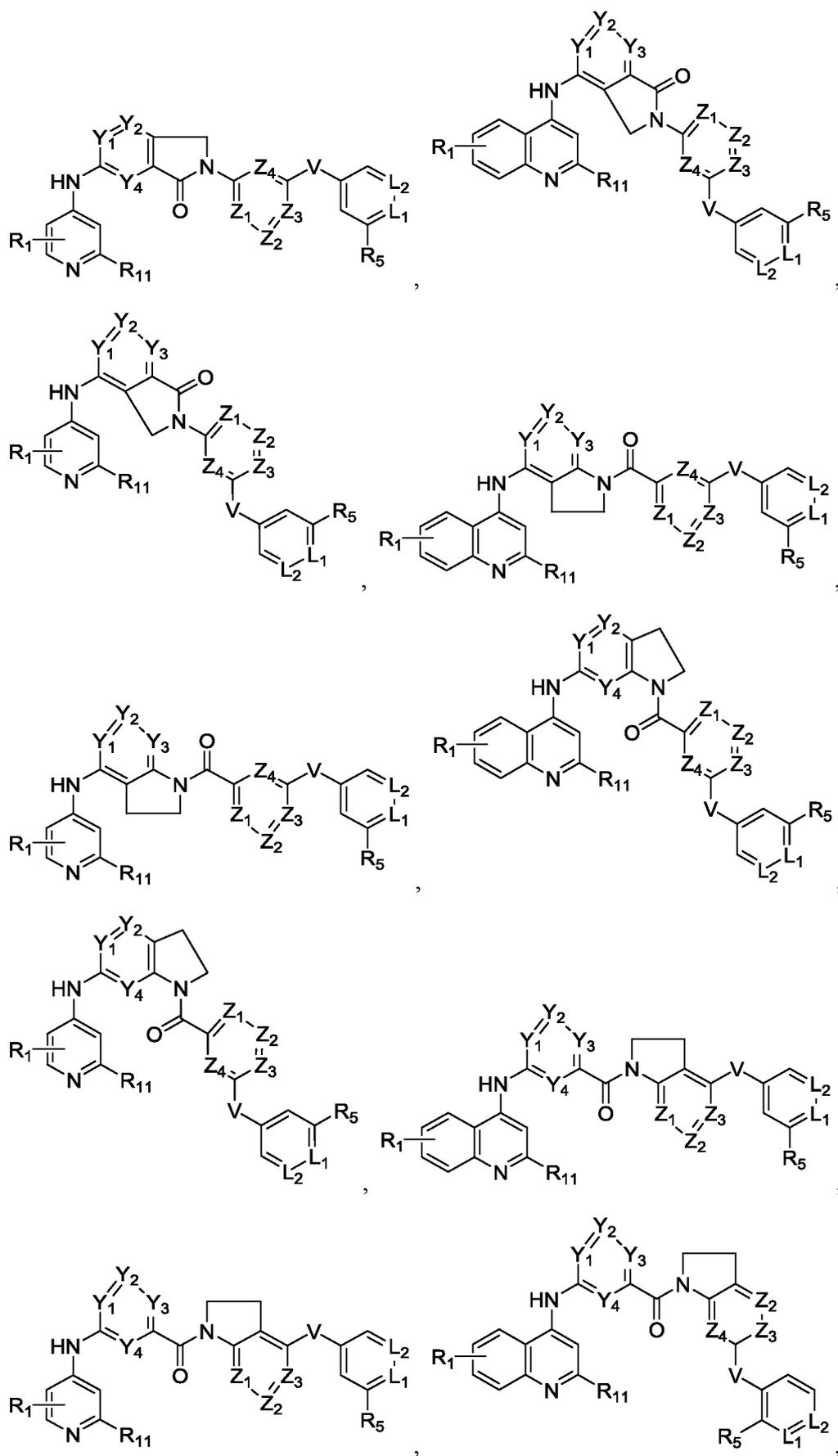


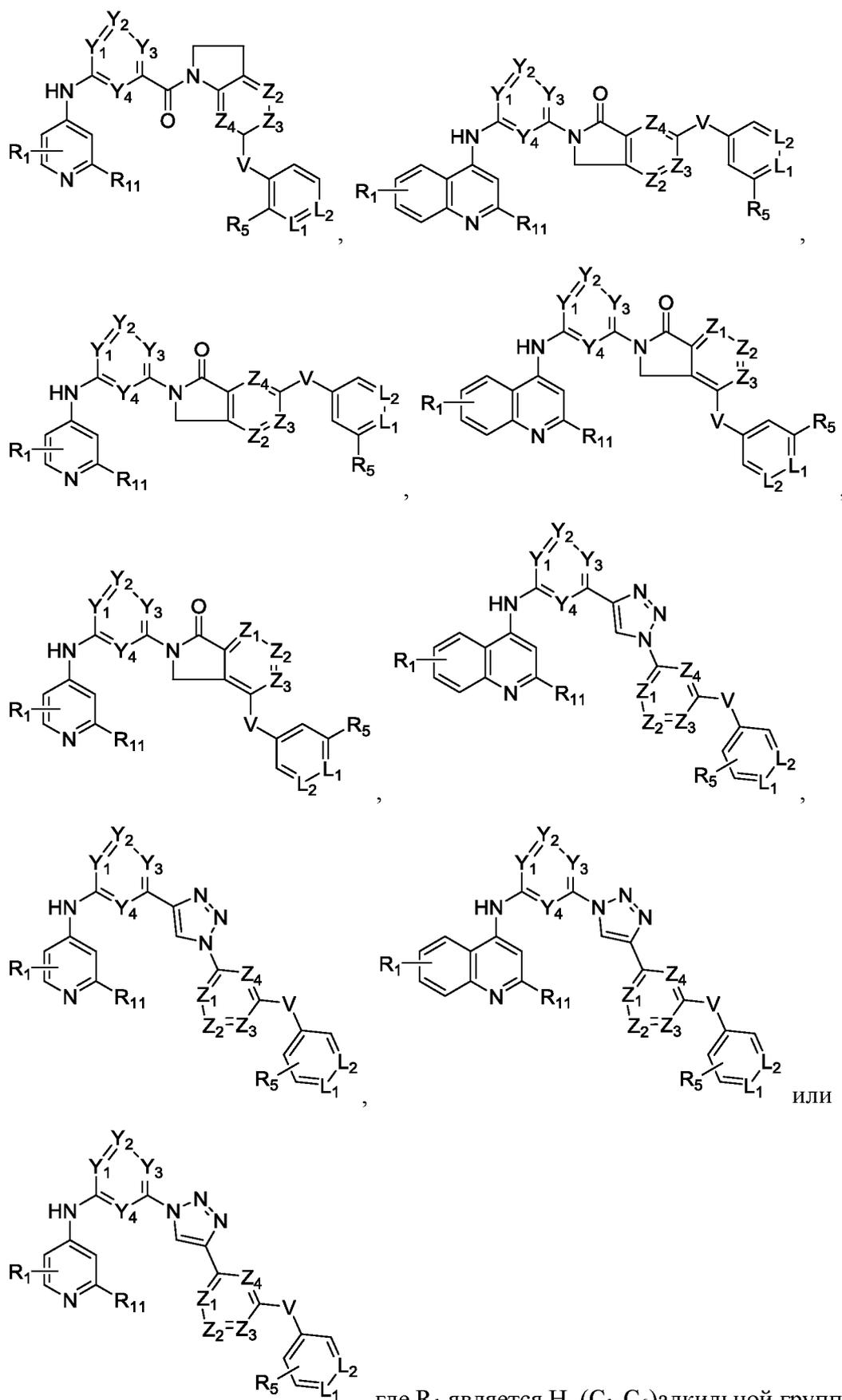
[0260] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение



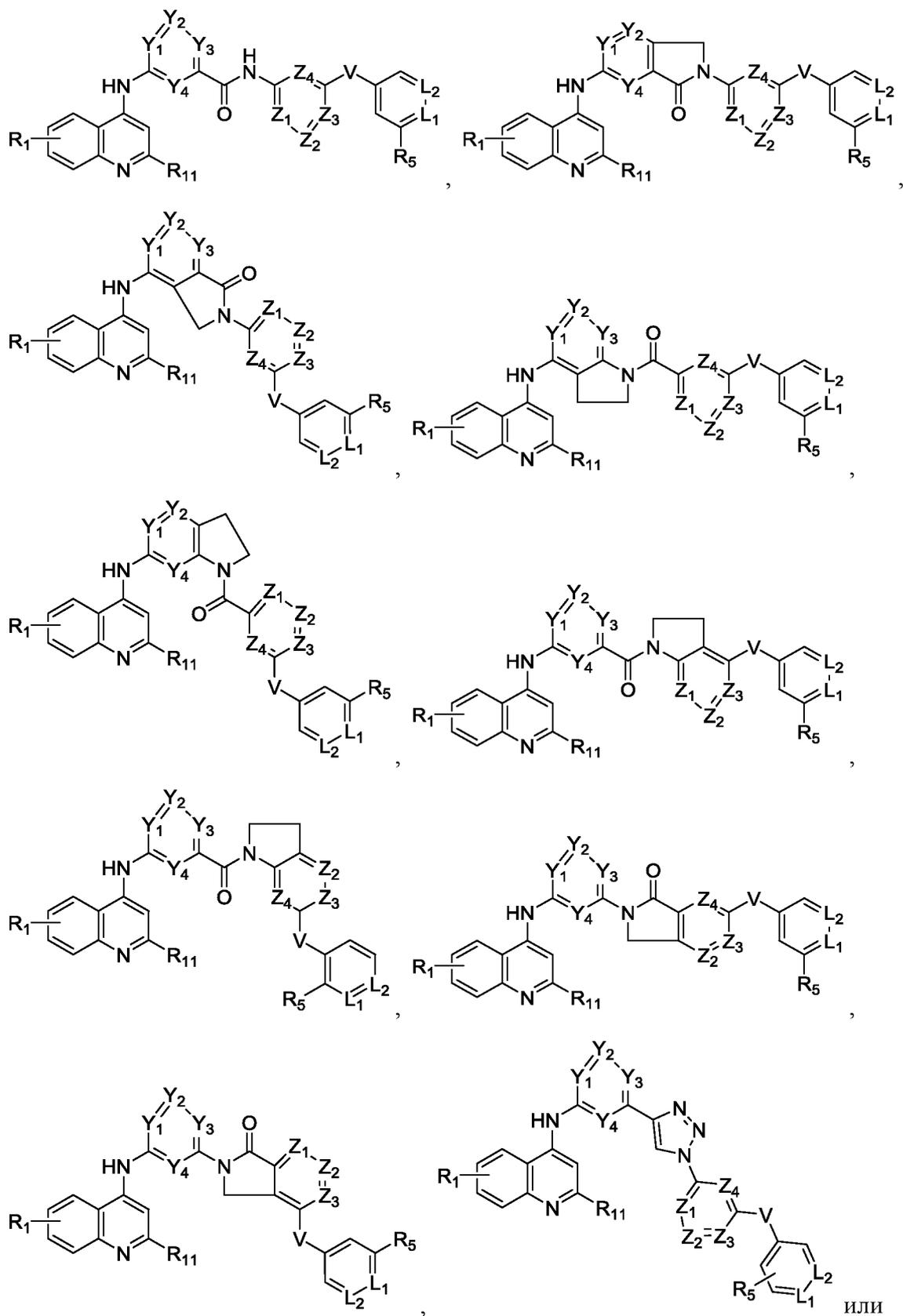
Формулы Ia обладает структурой

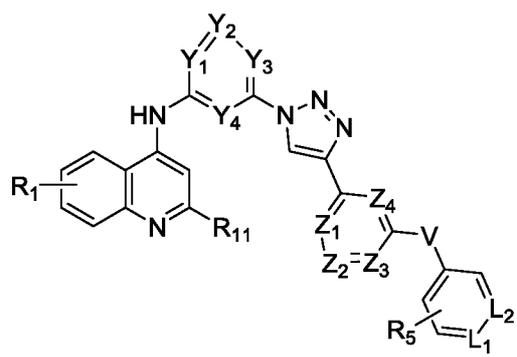




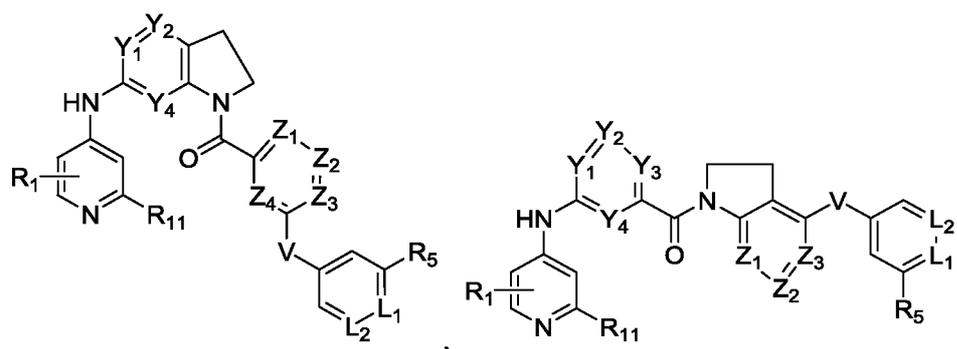
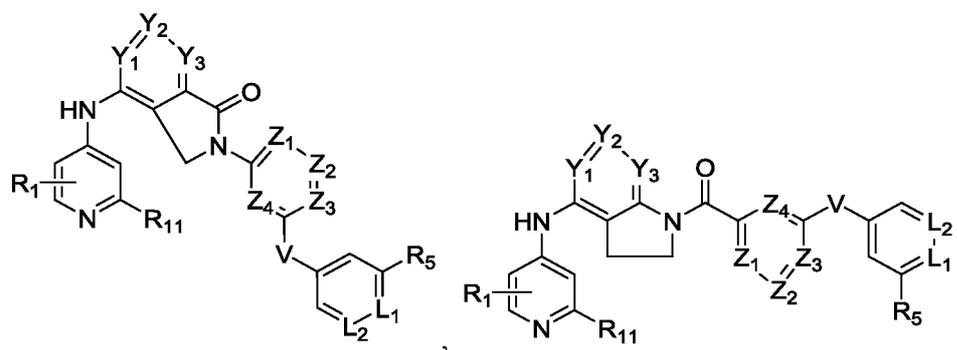
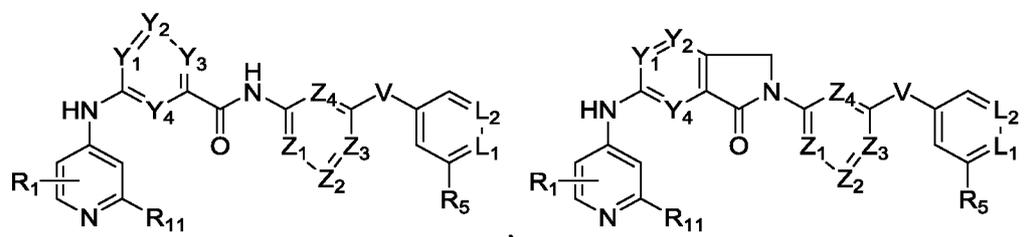


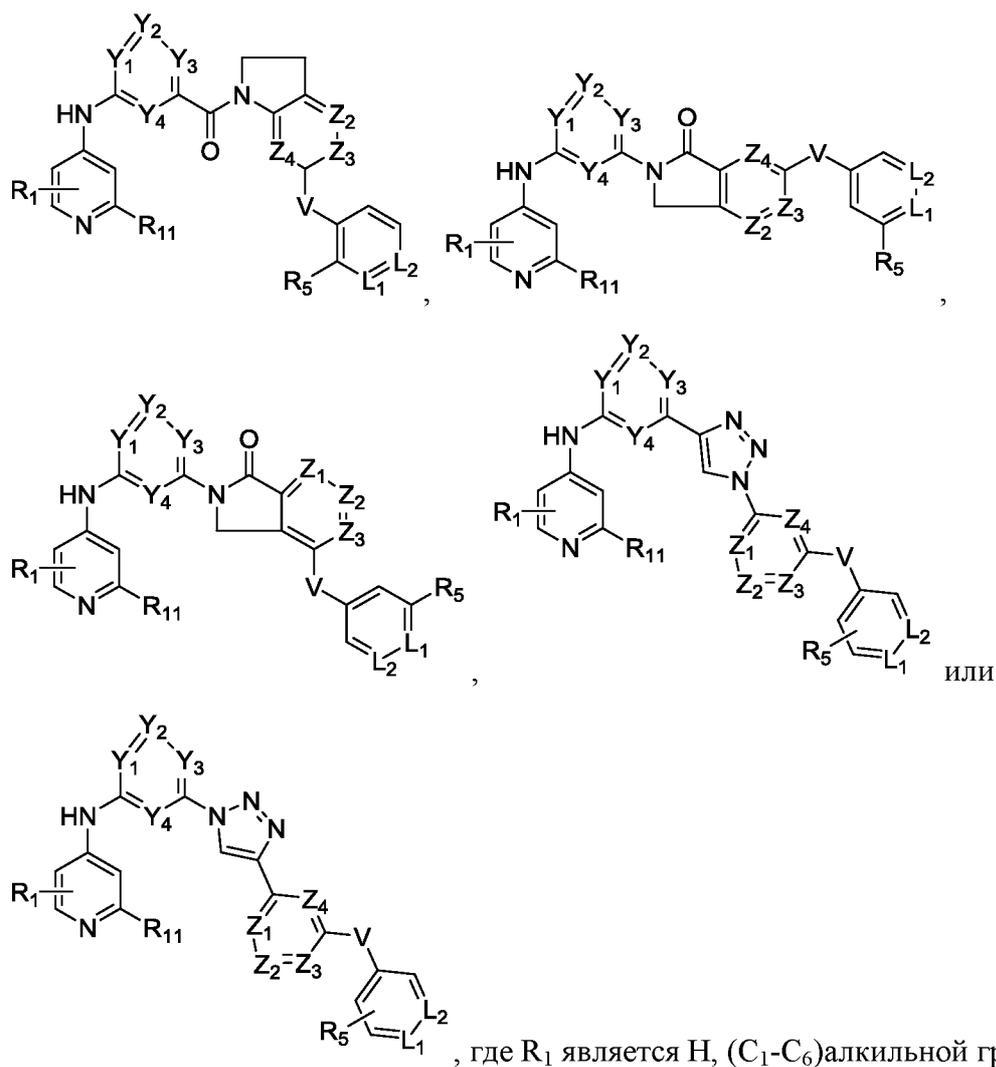
является Н или CH₃; Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, L₁, и L₂ каждый независимо является СН или N; и V является NH или O. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia обладает структурой



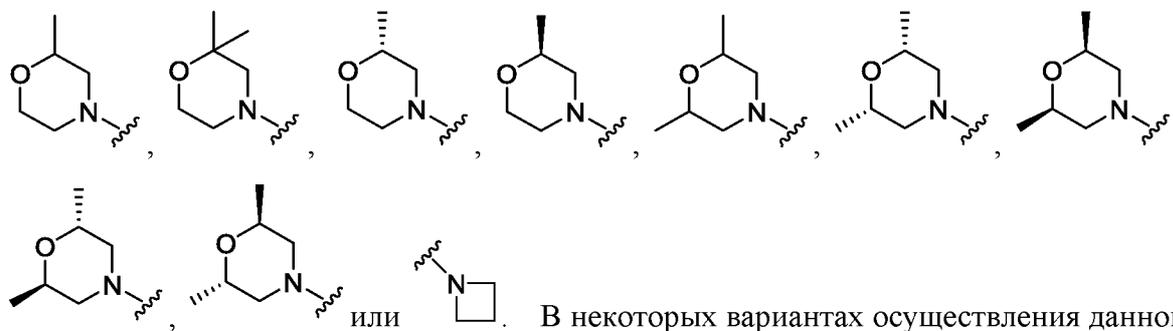


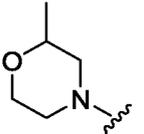
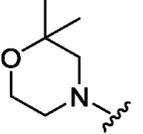
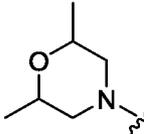
, где R_1 является H, (C₁-C₆)алкильной группой, N(R_a)₂, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группой или галогеном; R₅ и R₁₁ каждый независимо является H или CH₃; Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, L₁, и L₂ каждый независимо является CH или N; и V является NH или O. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia обладает структурой

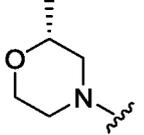
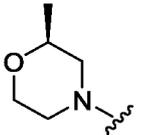


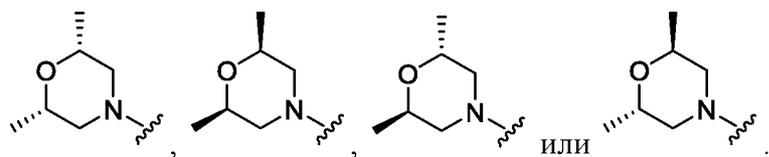


изобретения, R_1 является H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, NH_2 , NMe_2 ,

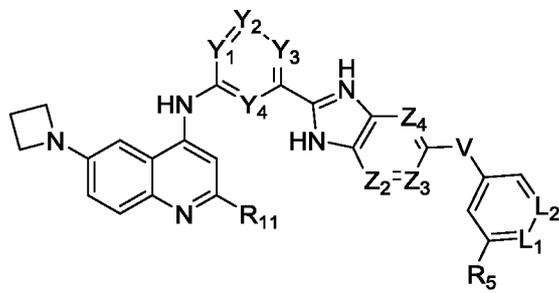


изобретения, R_1 является , , или . В некоторых

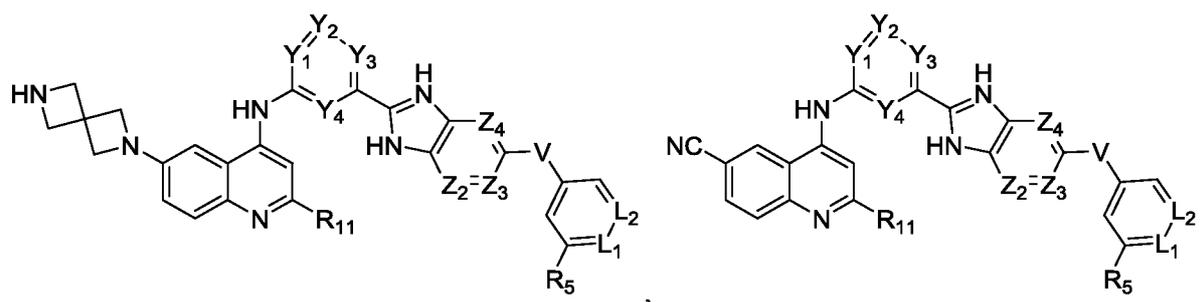
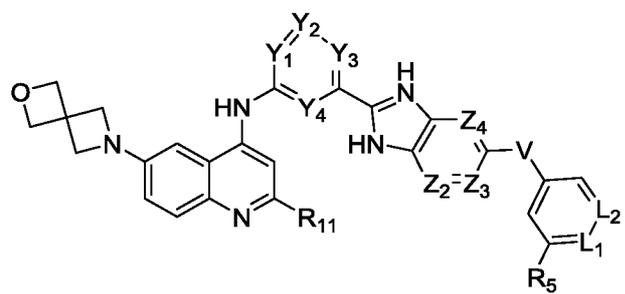
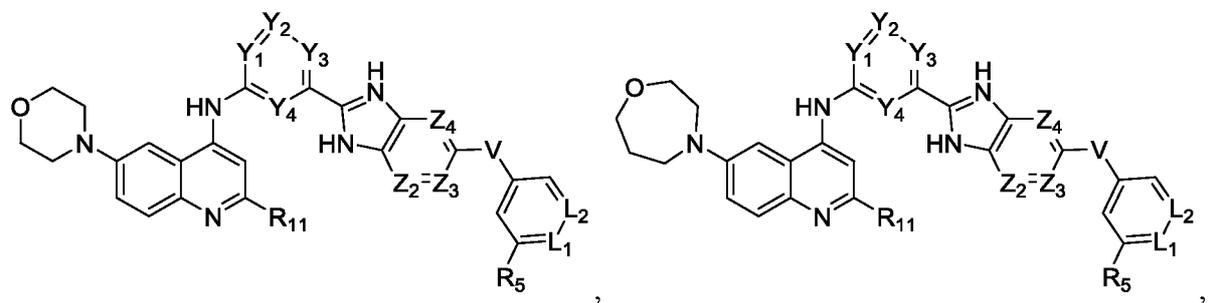
вариантах осуществления данного изобретения, R_1 является , ,

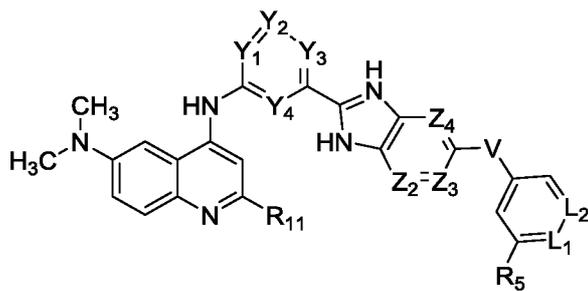


[0261] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение

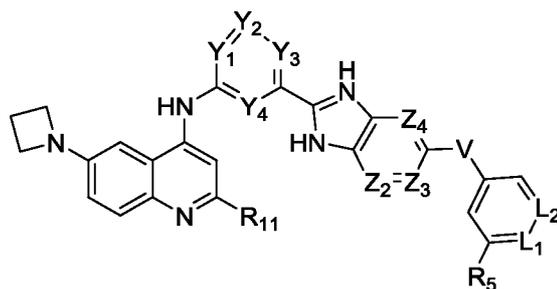


Формулы Ib имеет структуру

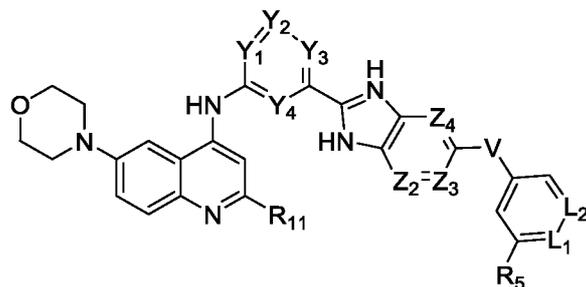




или
 , где R_{11} и R_5 каждый независимо является Н или CH_3 ; и $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Z_2, Z_3,$ и Z_4 каждый независимо является СН или N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы

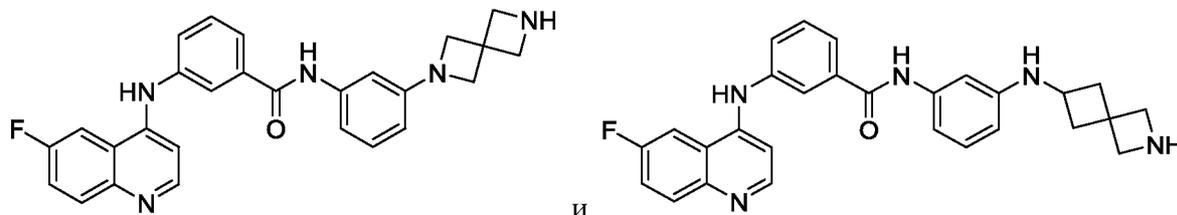


Ib имеет структуру
 , где R_{11} и R_5 каждый независимо является Н или CH_3 ; и $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Z_2, Z_3,$ и Z_4 каждый независимо является СН или N. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения,



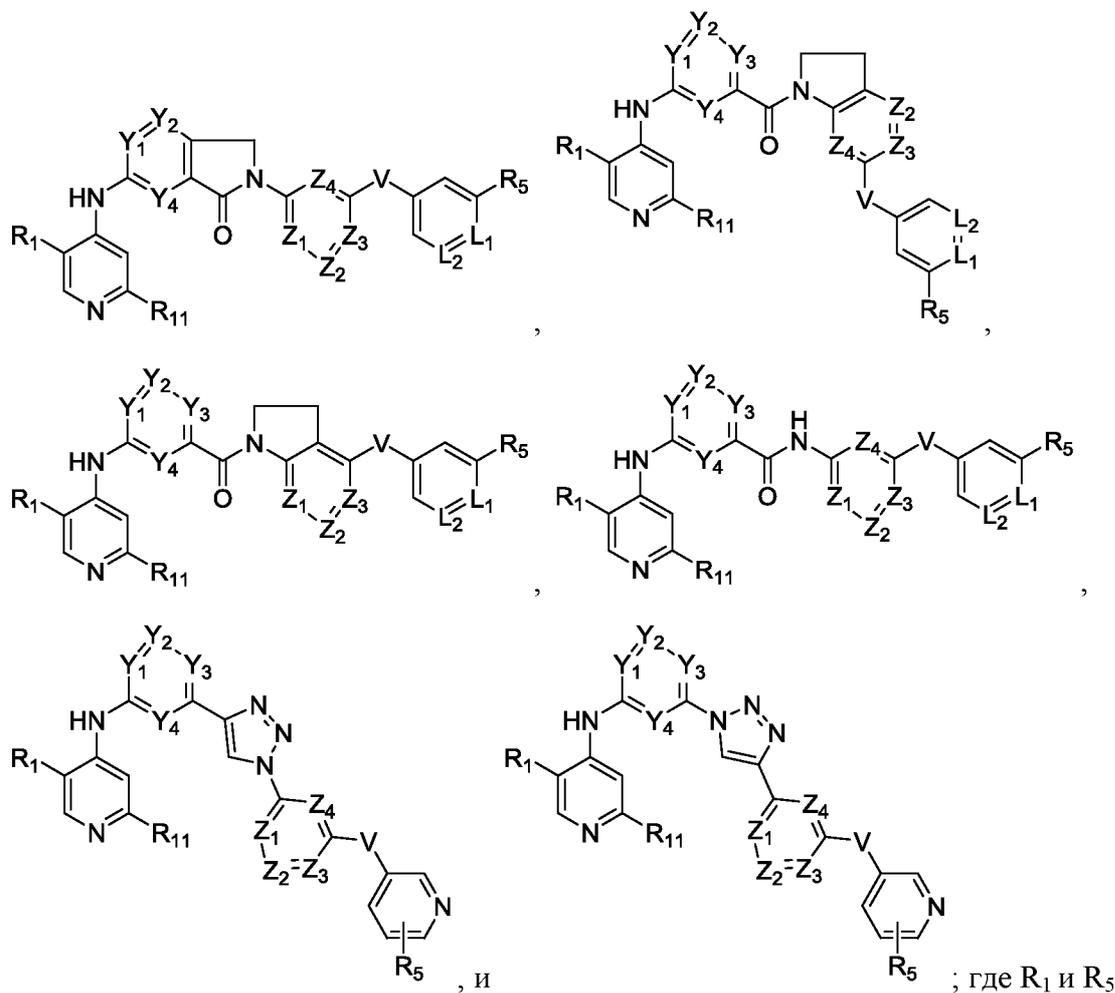
соединение Формулы Ib имеет структуру
 ,
 где R_{11} и R_5 каждый независимо является Н или CH_3 ; и $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Z_2, Z_3,$ и Z_4 каждый независимо является СН или N.

[0262] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic активирует Akt3 и его выбирают из группы, состоящей из

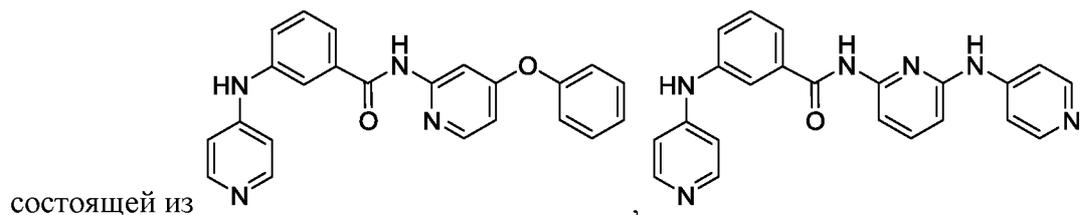


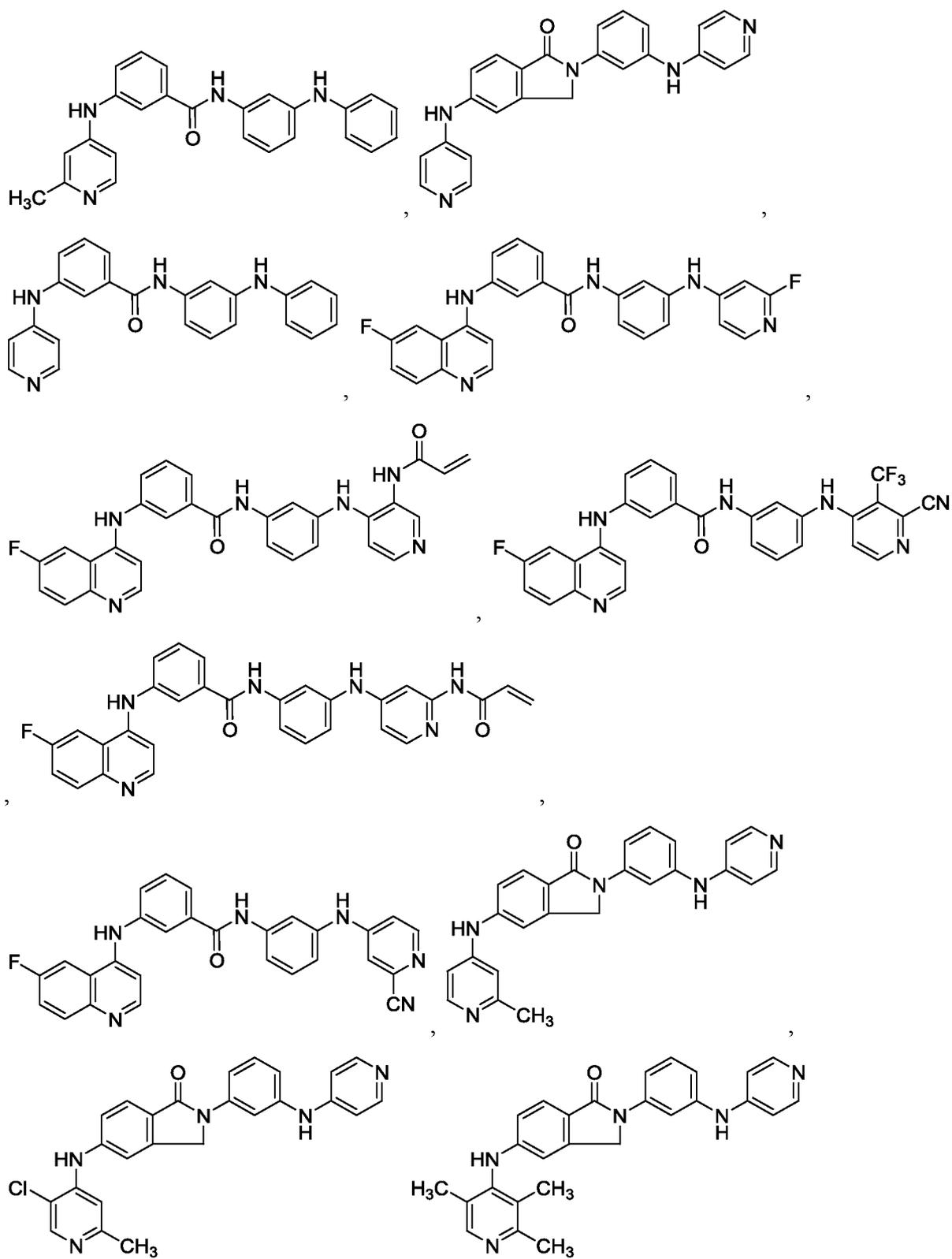
В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic активирует Akt3 и его выбирают из группы, состоящей из Соединений 3, 6, 26, 31, 59, 61, 65, и 106 как показано в Таблице 2.

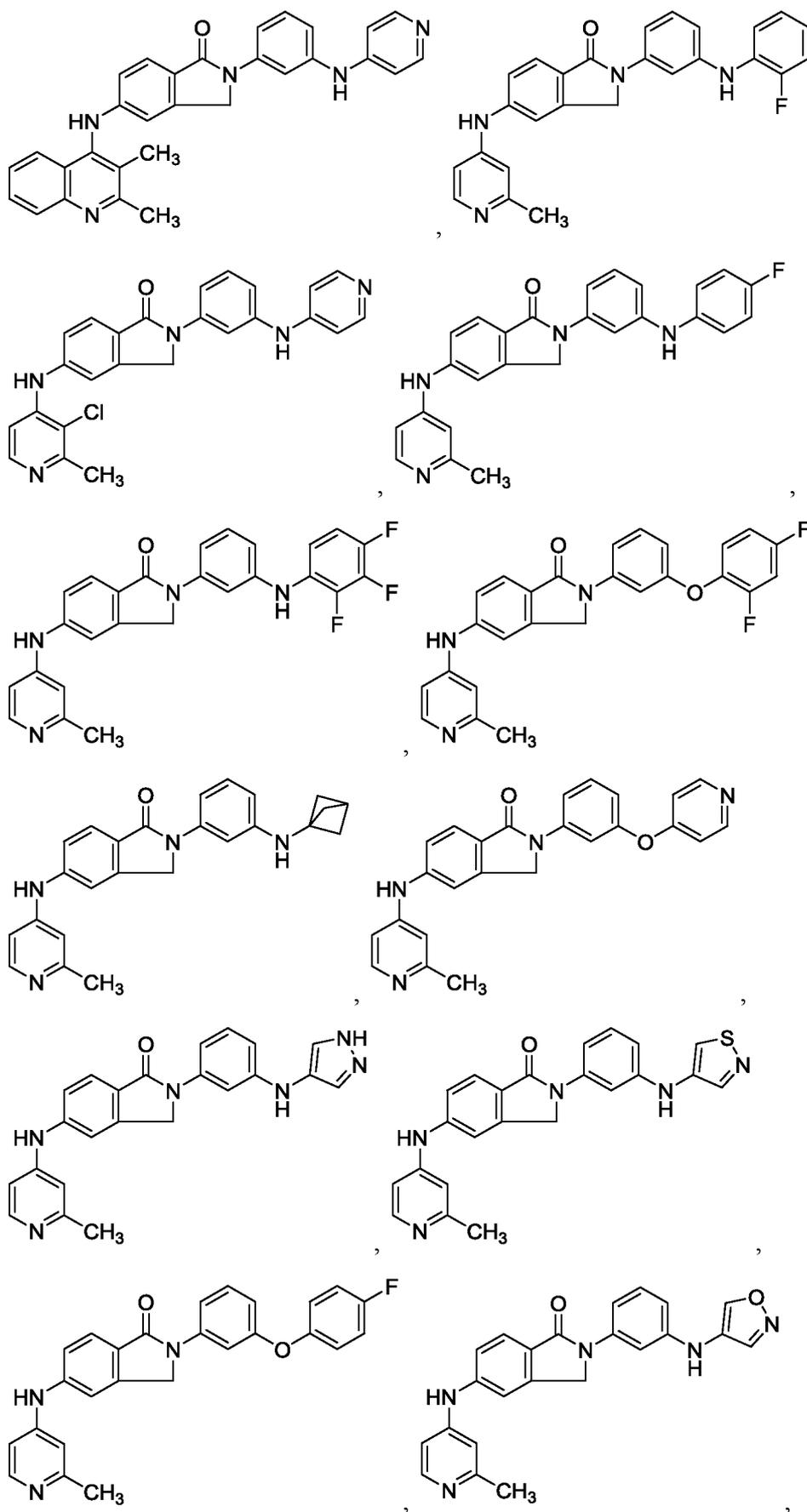
[0263] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic ингибирует Akt3 и его выбирают из группы, состоящей из

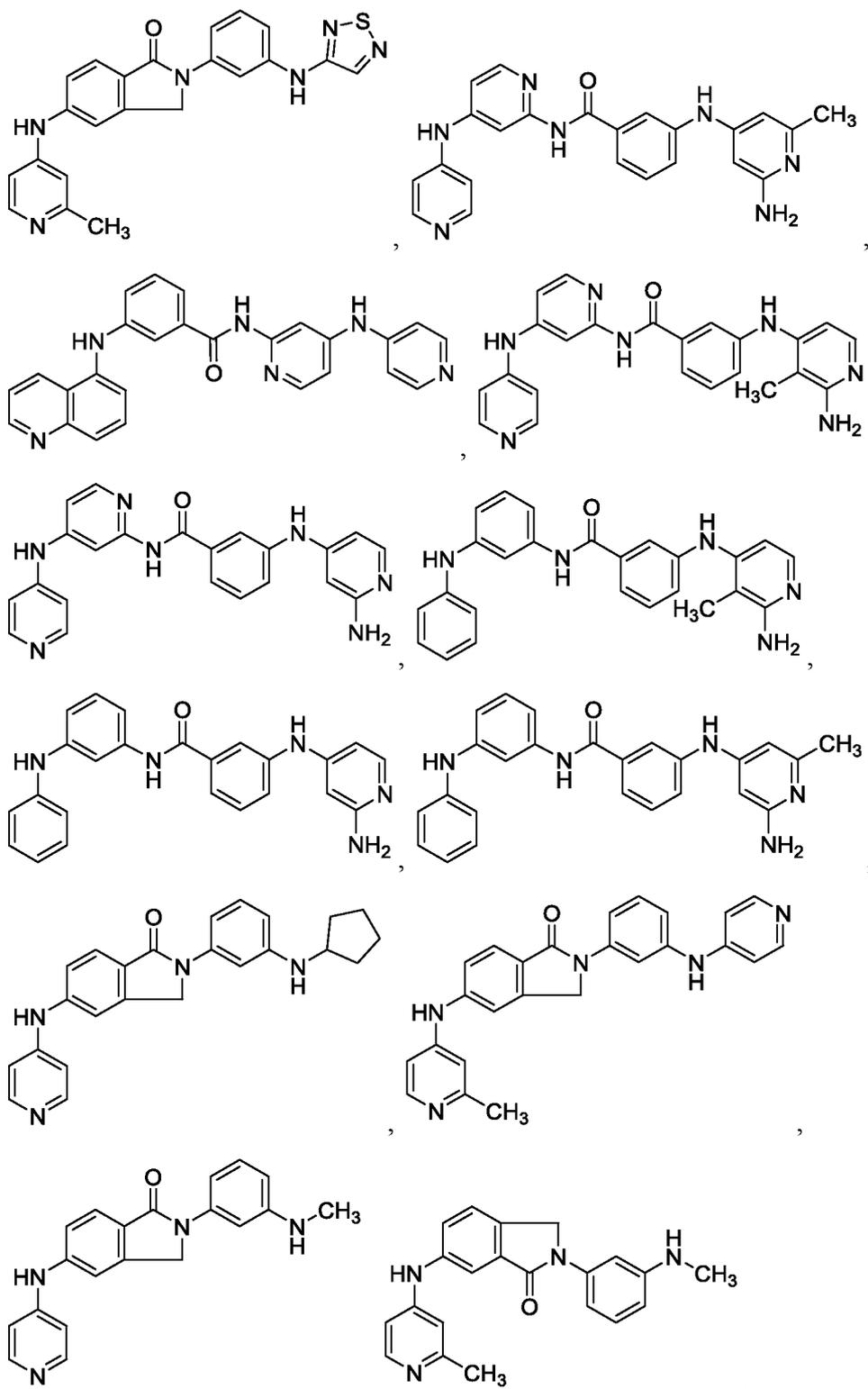


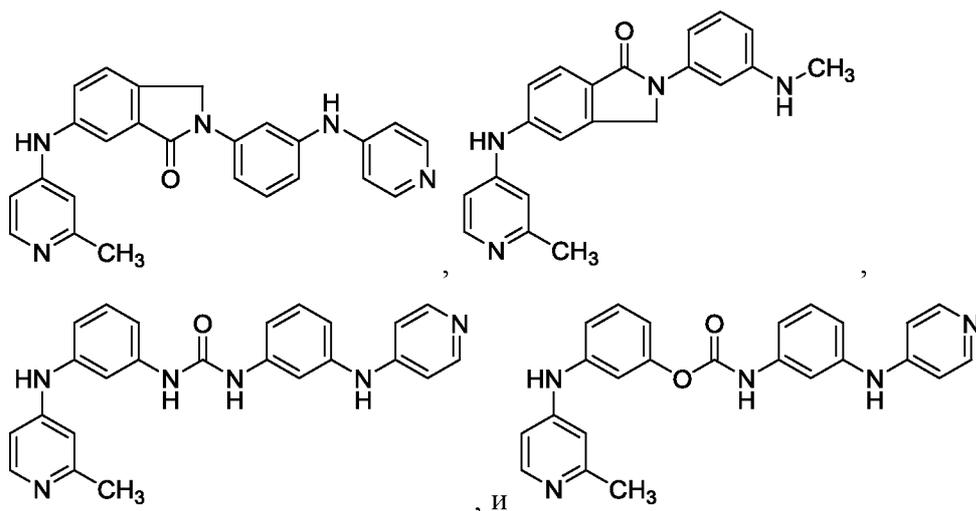
независимо являются H, (C₁-C₆)алкильной группой или галогеном; R₁₁ является H или CH₃; Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, L₁, и L₂ каждый независимо является CH или N; и V является NH или O. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic ингибирует Akt3 и его выбирают из группы, состоящей из Соединений 4-5, 10, 21, 38, 67, 97, 99, 107-114, 118-120, и 125-132 как показано в Таблице 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic ингибирует Akt3 и его выбирают из группы,







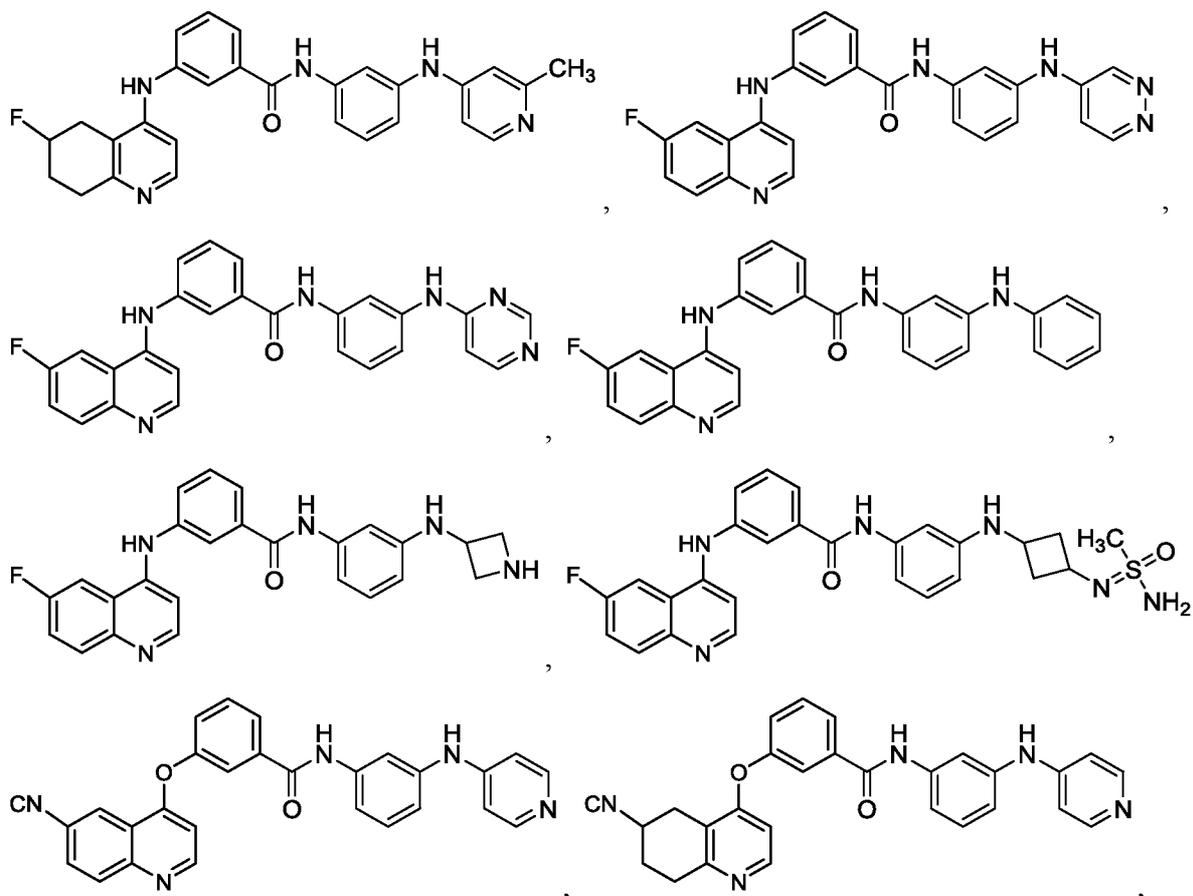


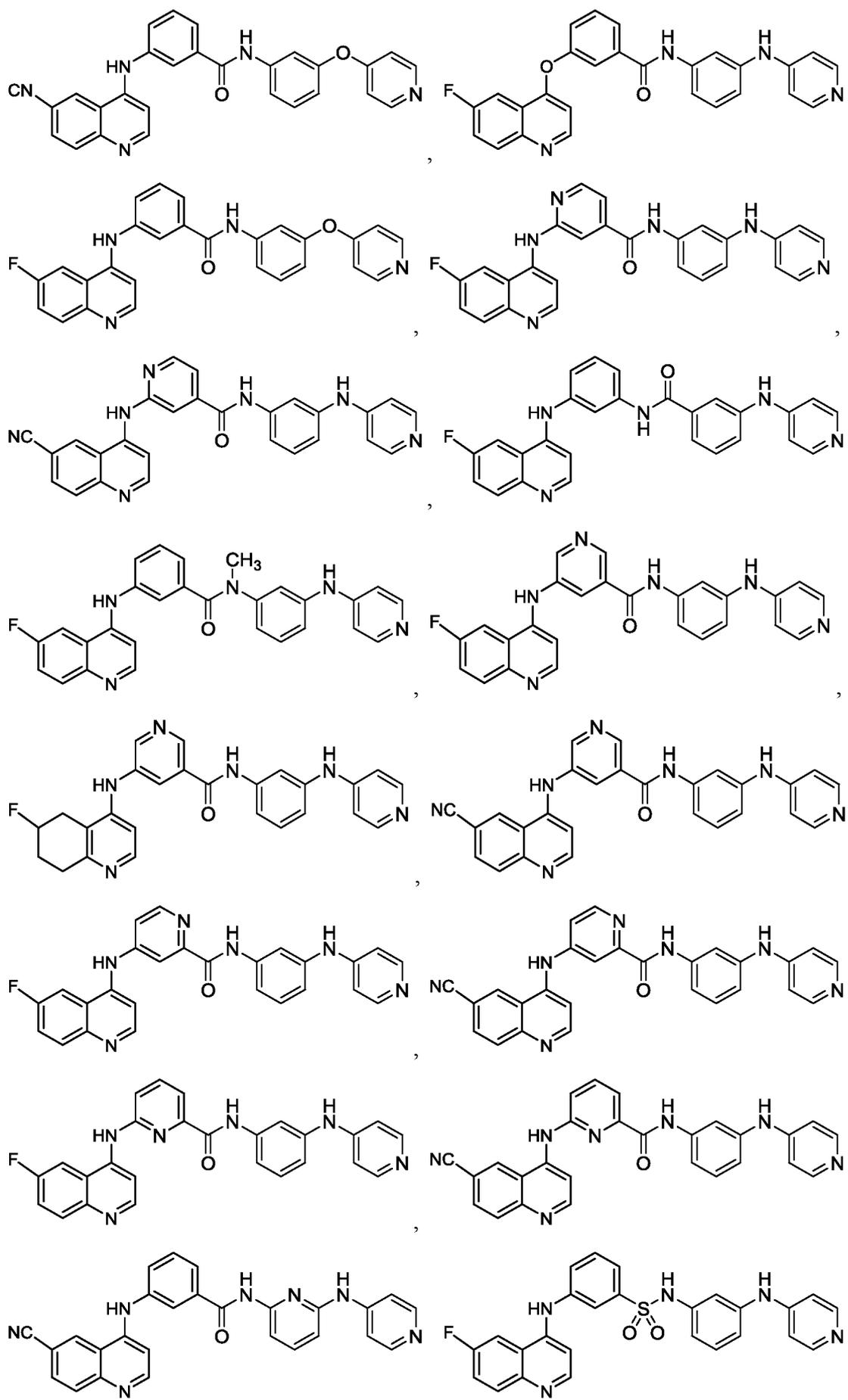


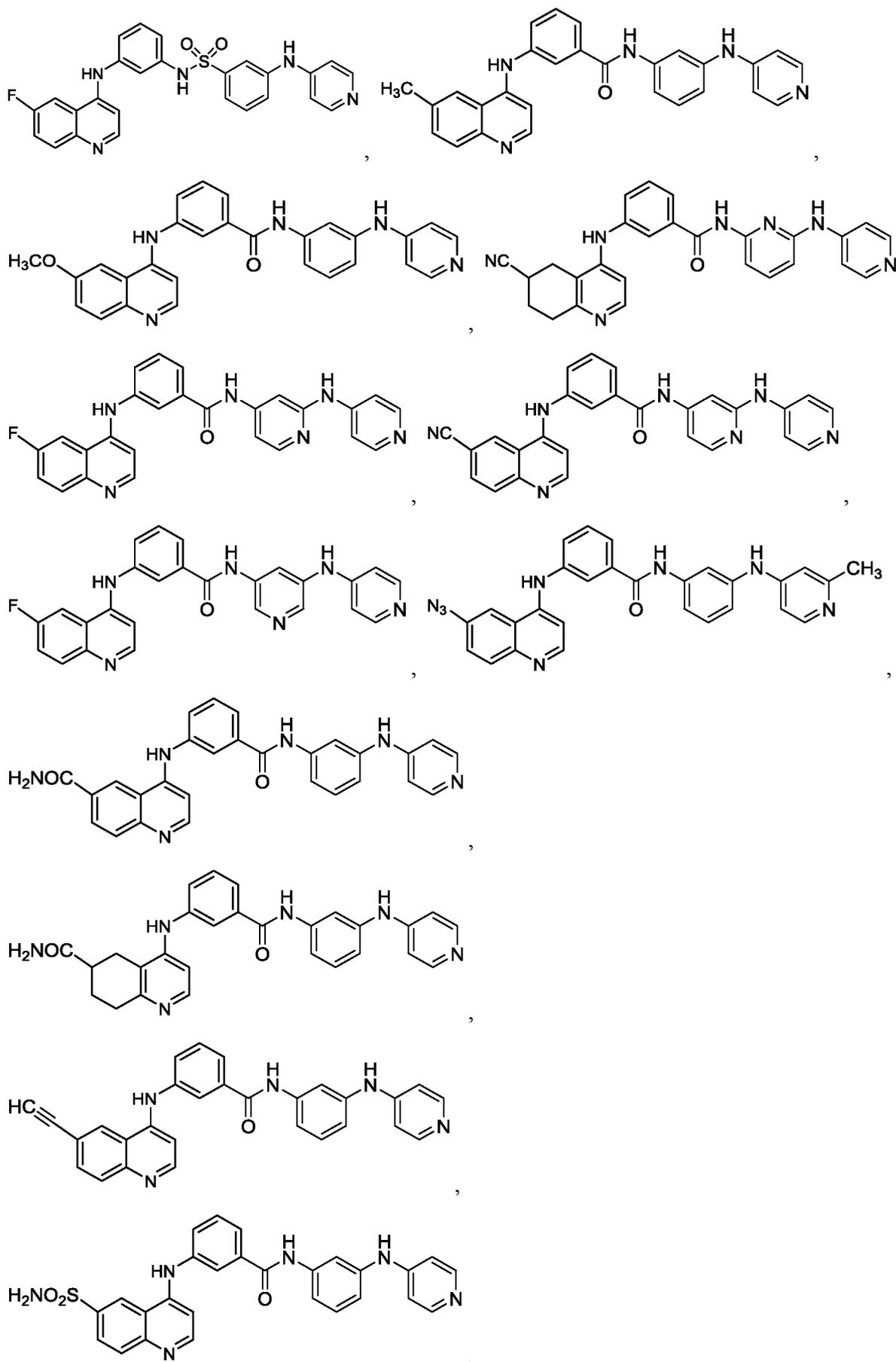
[0264] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение

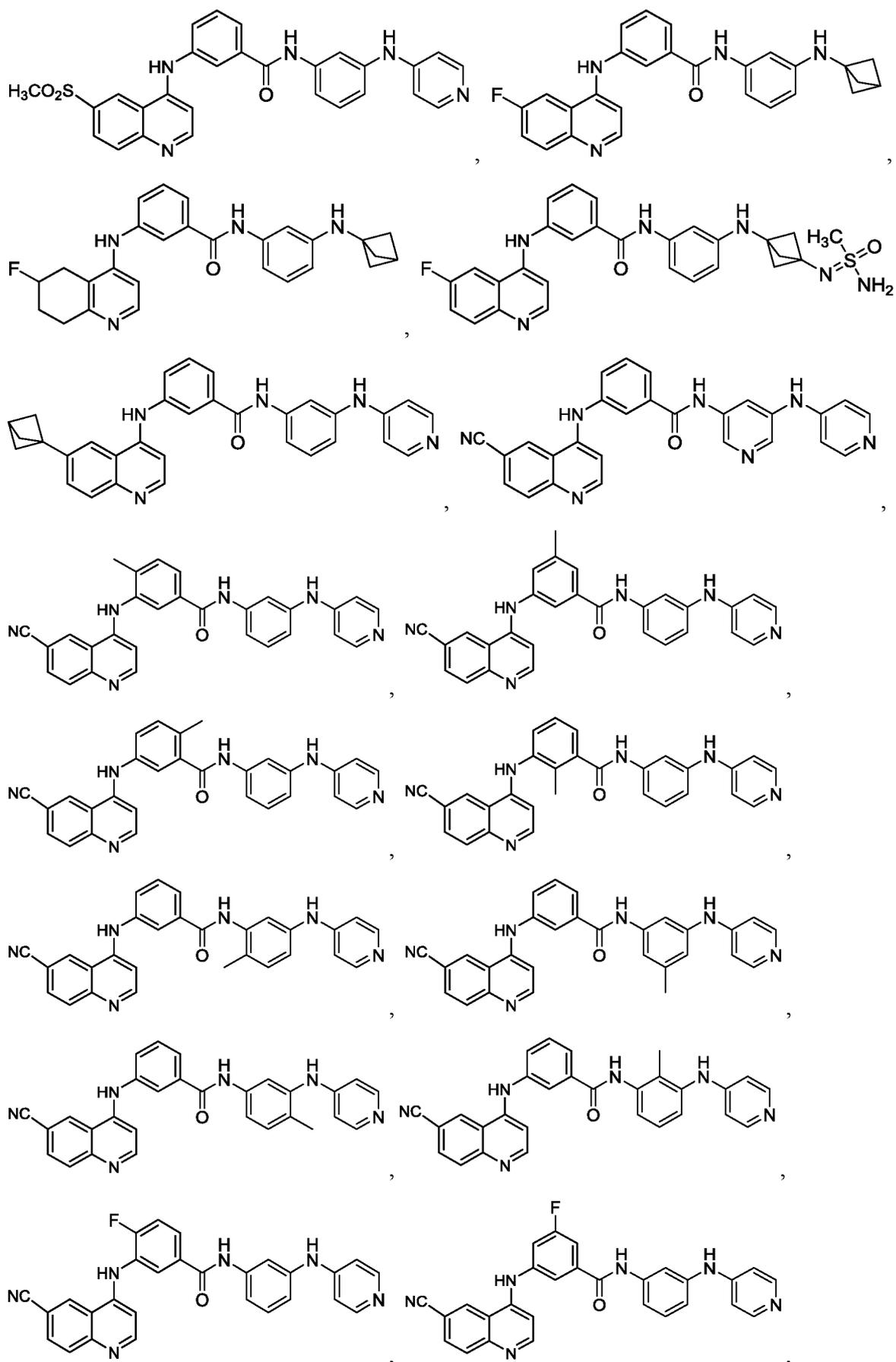


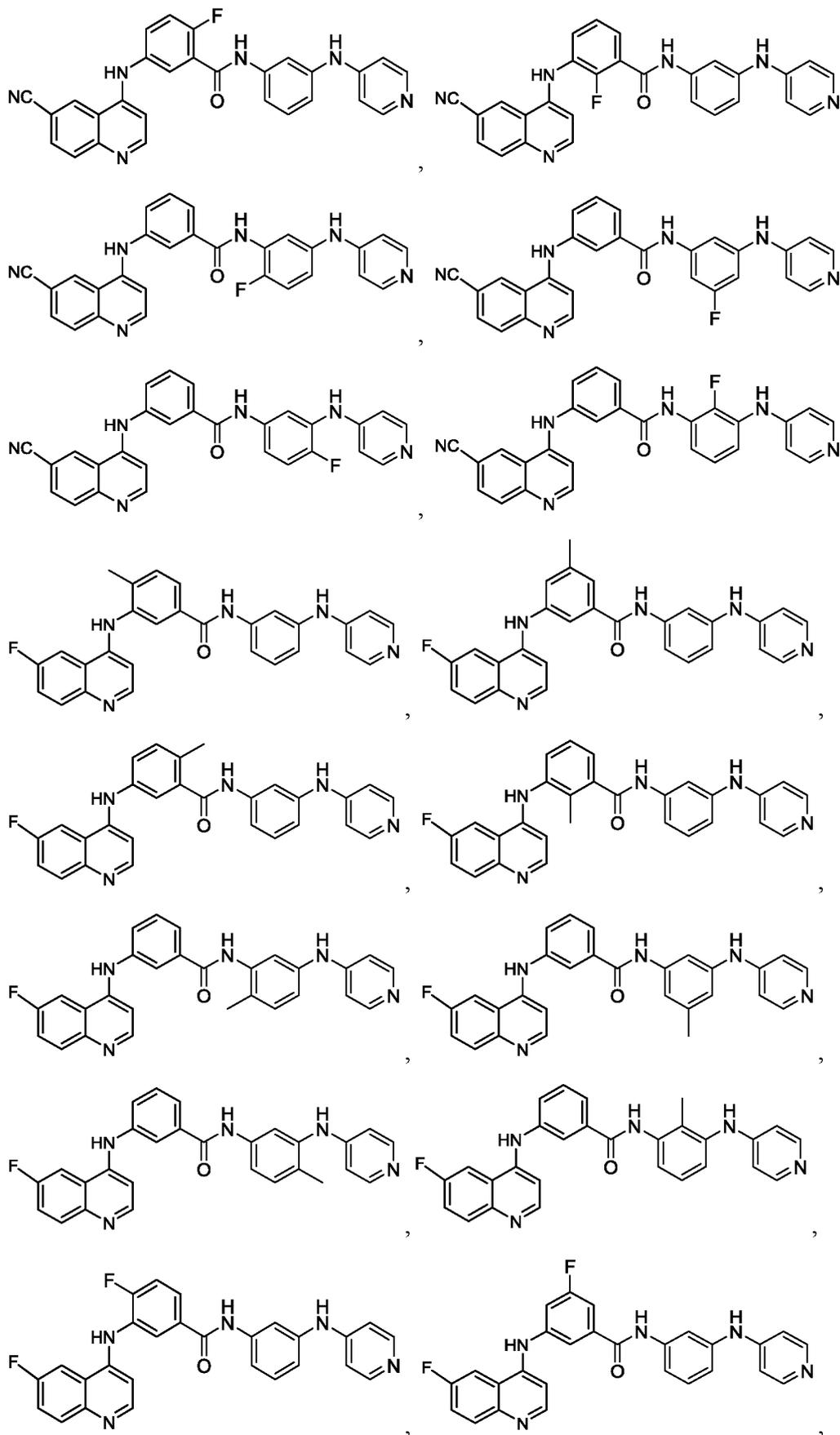
Формулы Ia является

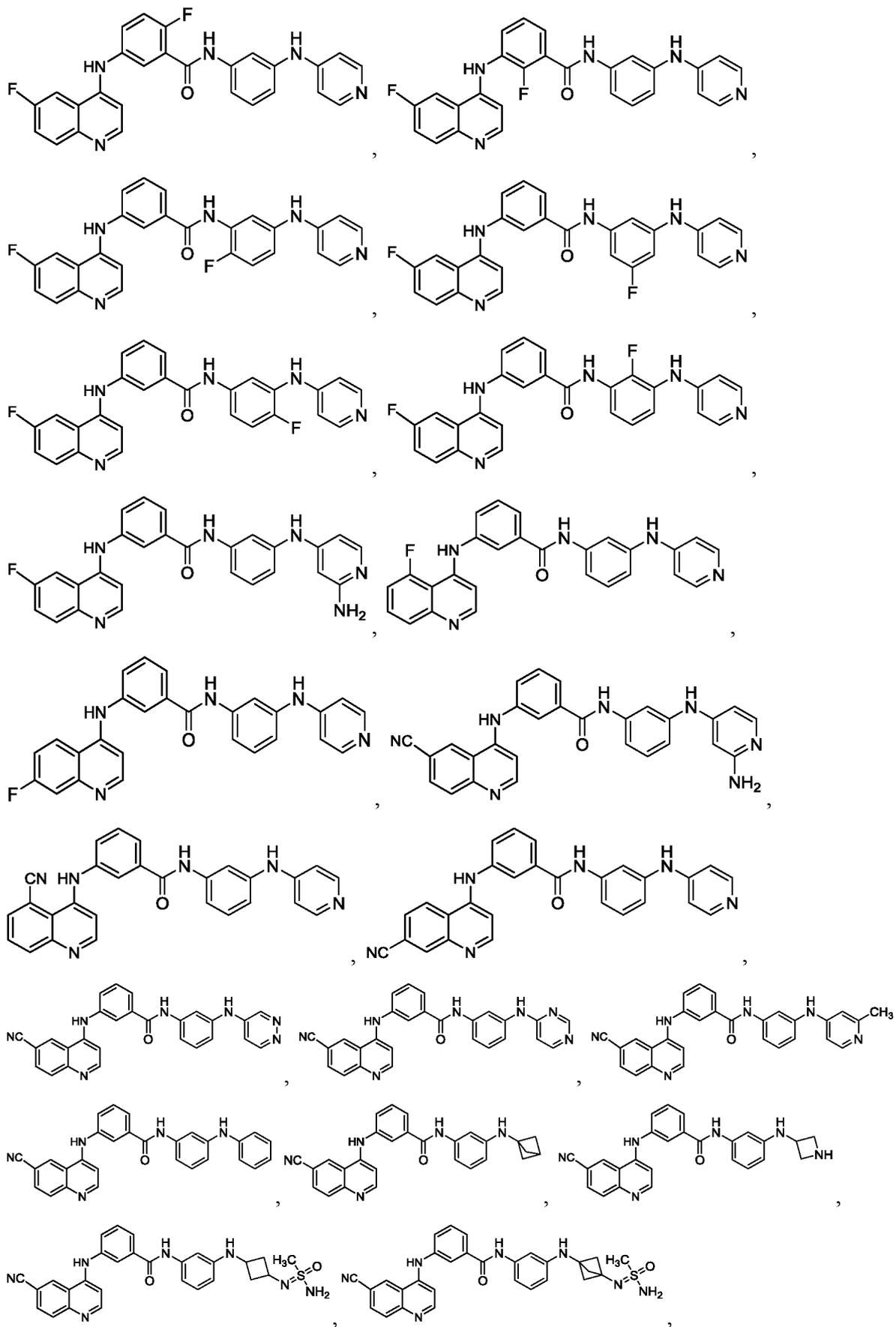


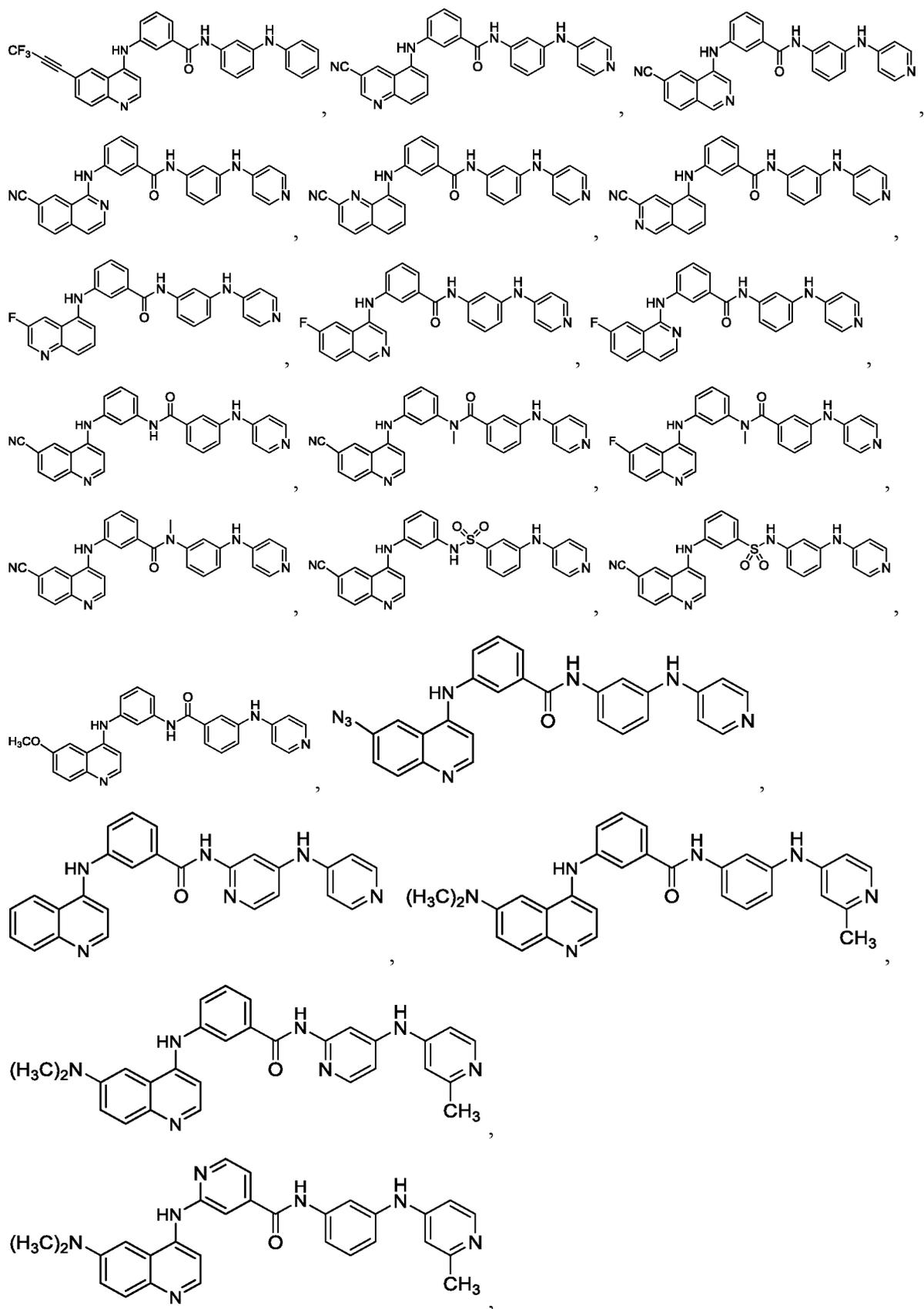


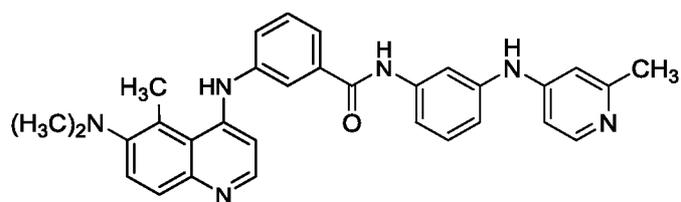
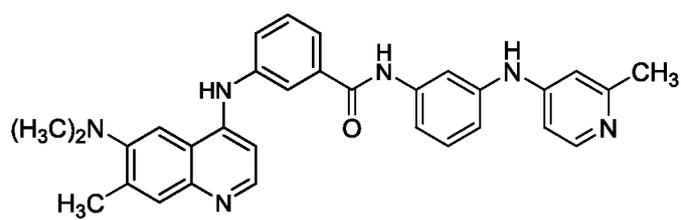
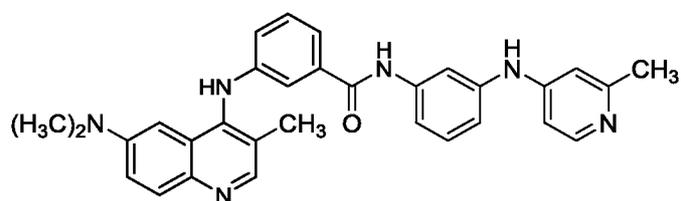
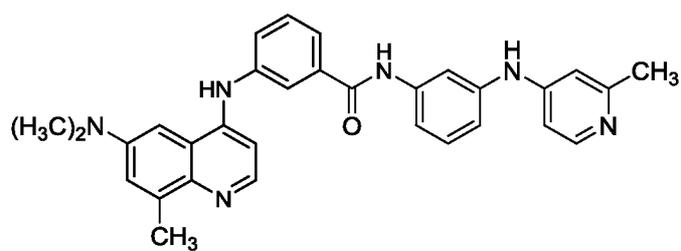
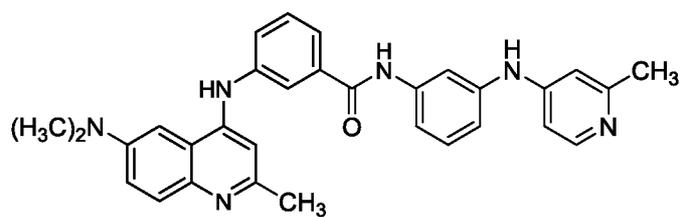
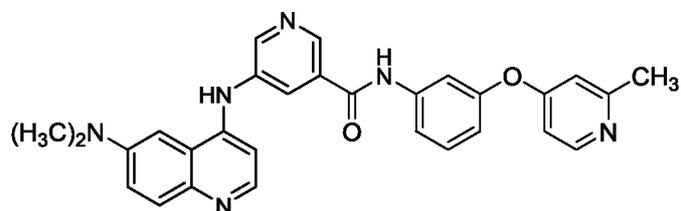
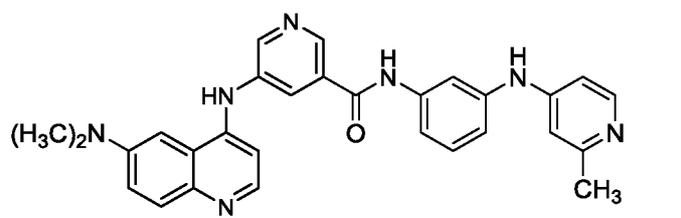


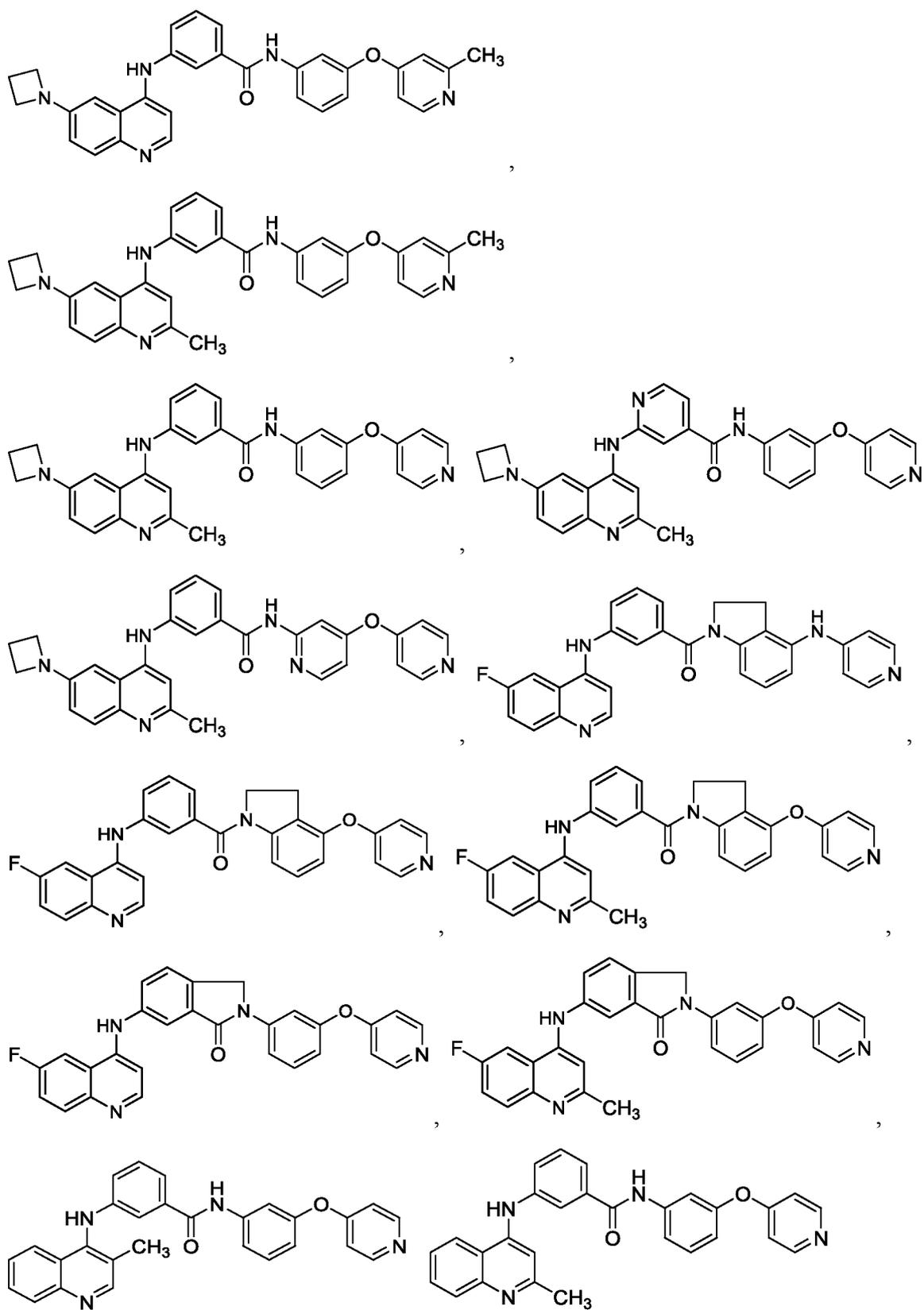


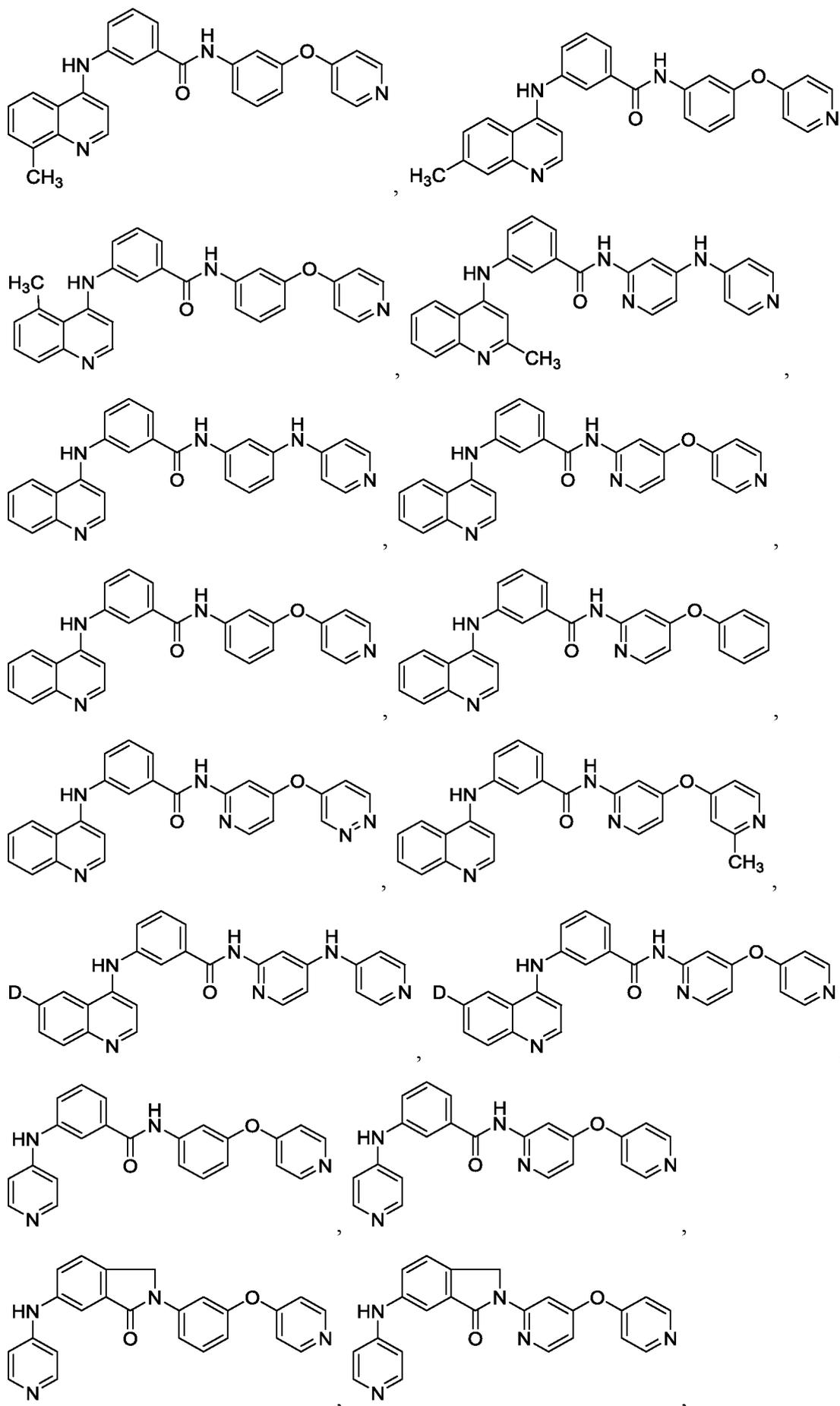


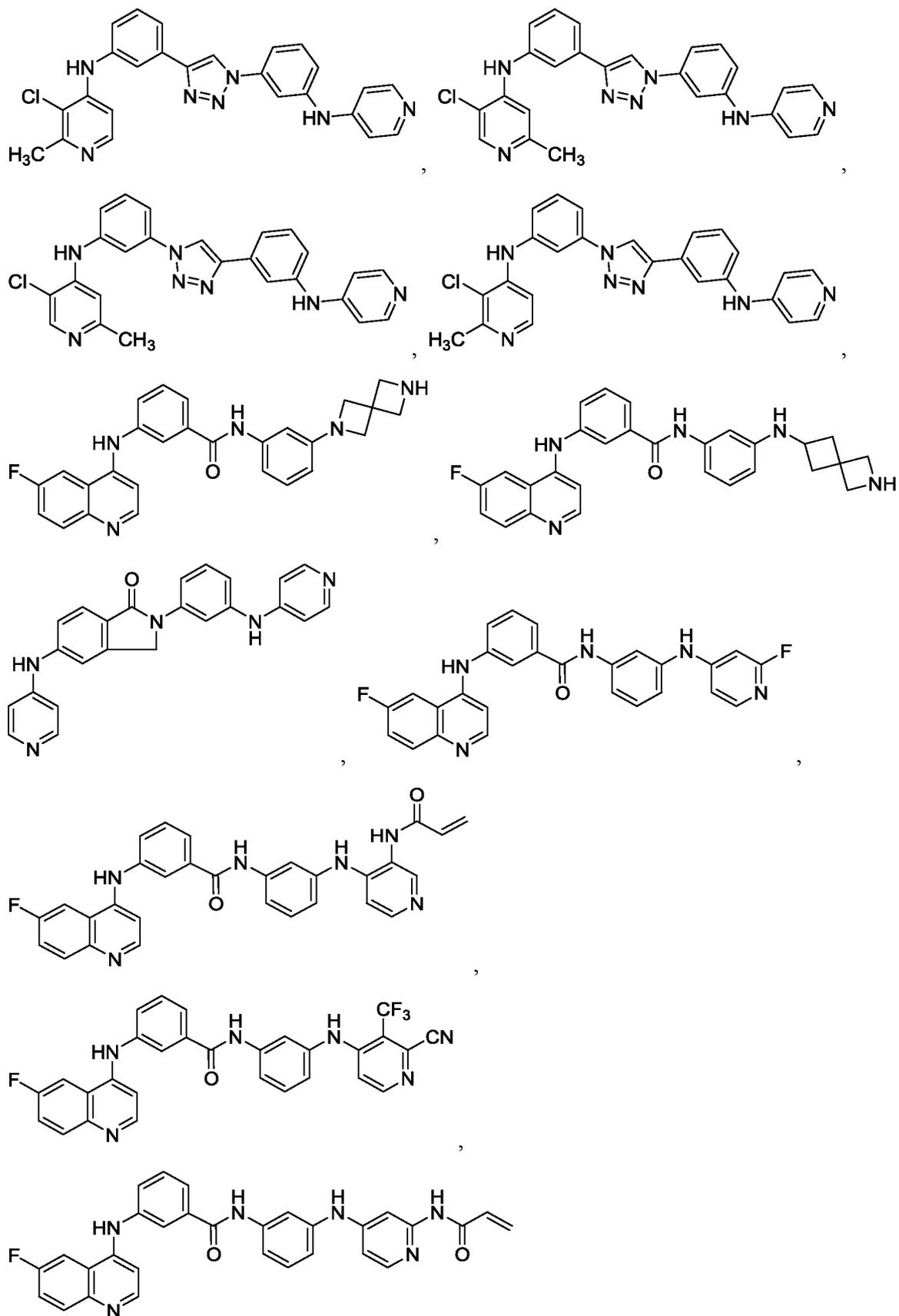


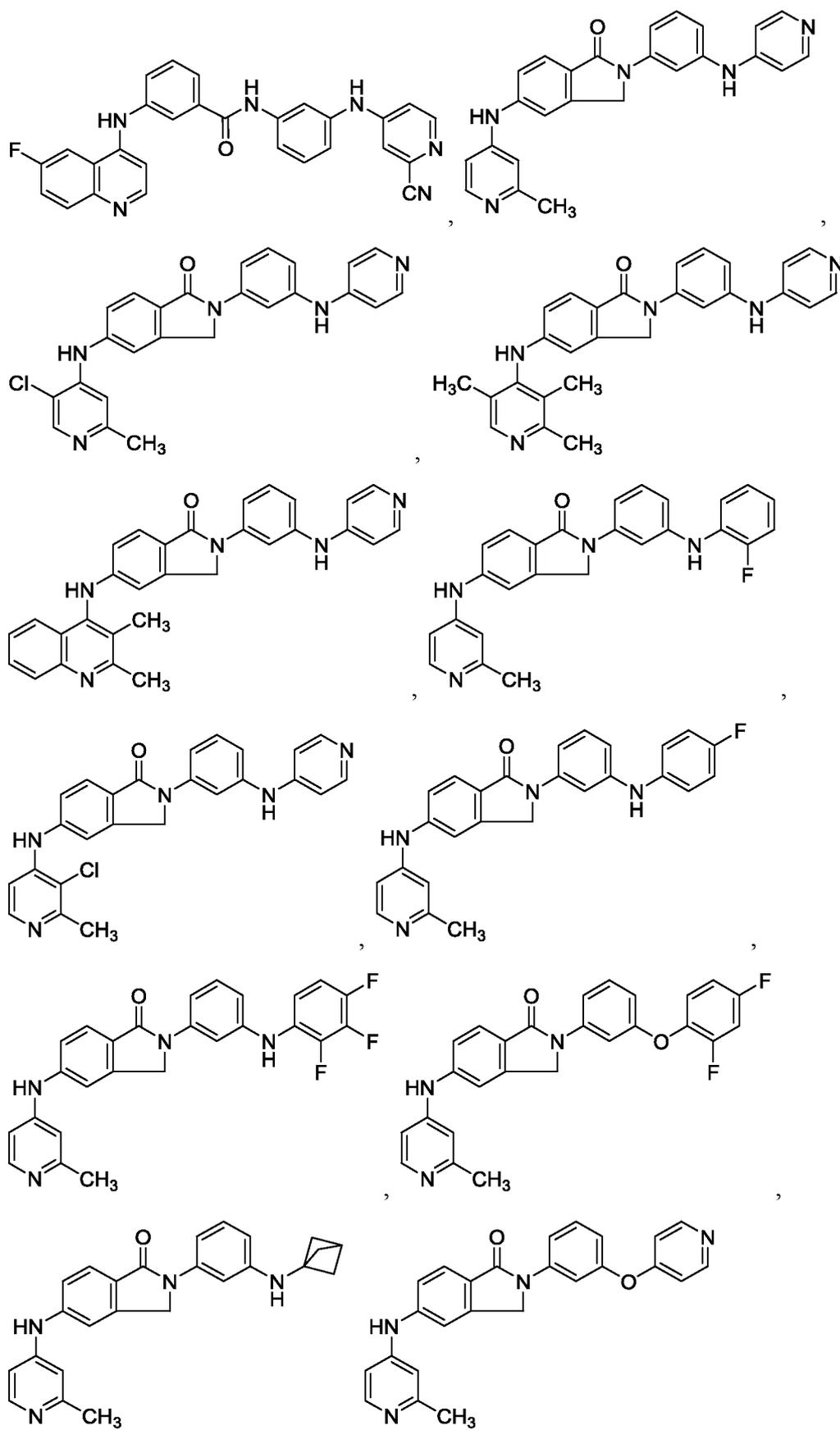


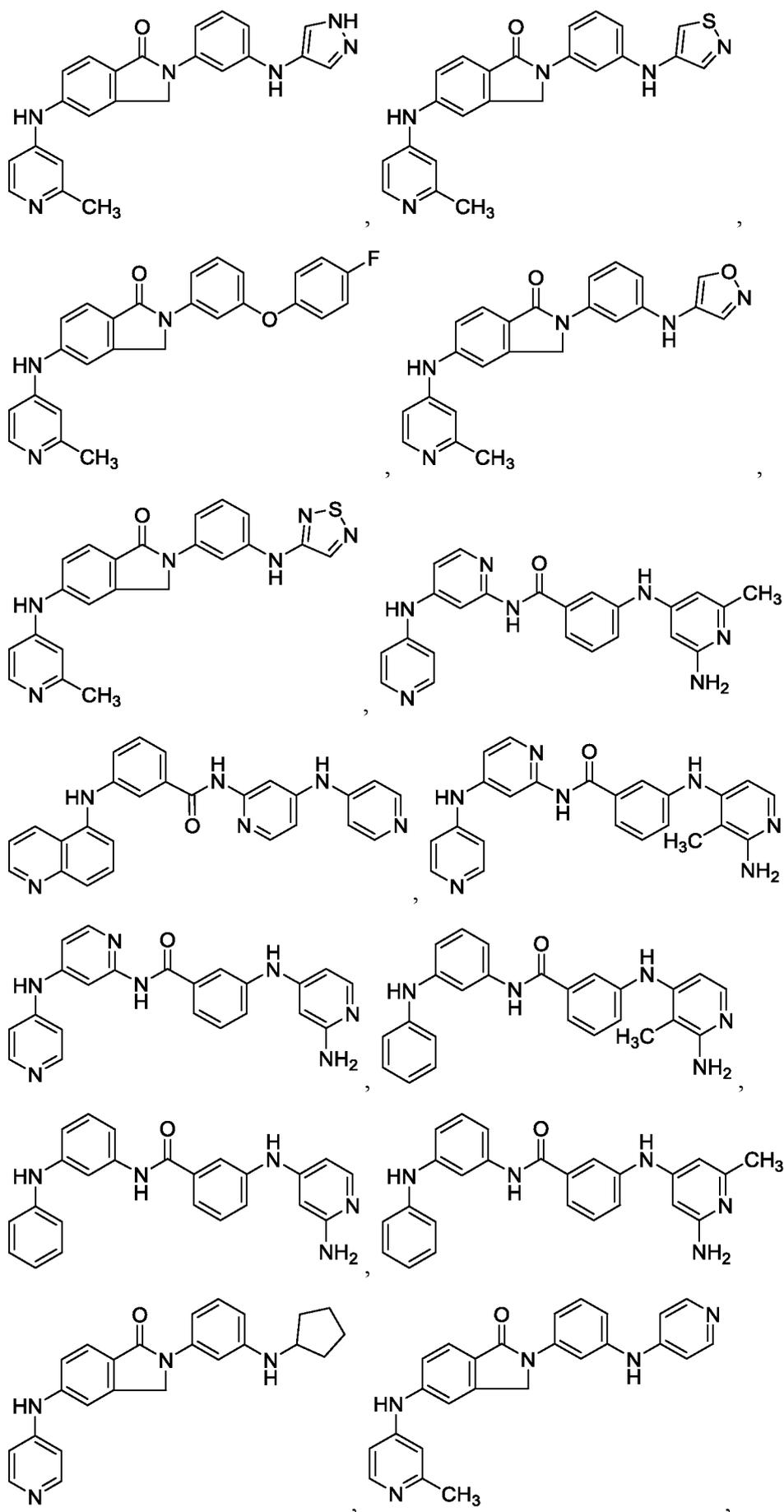


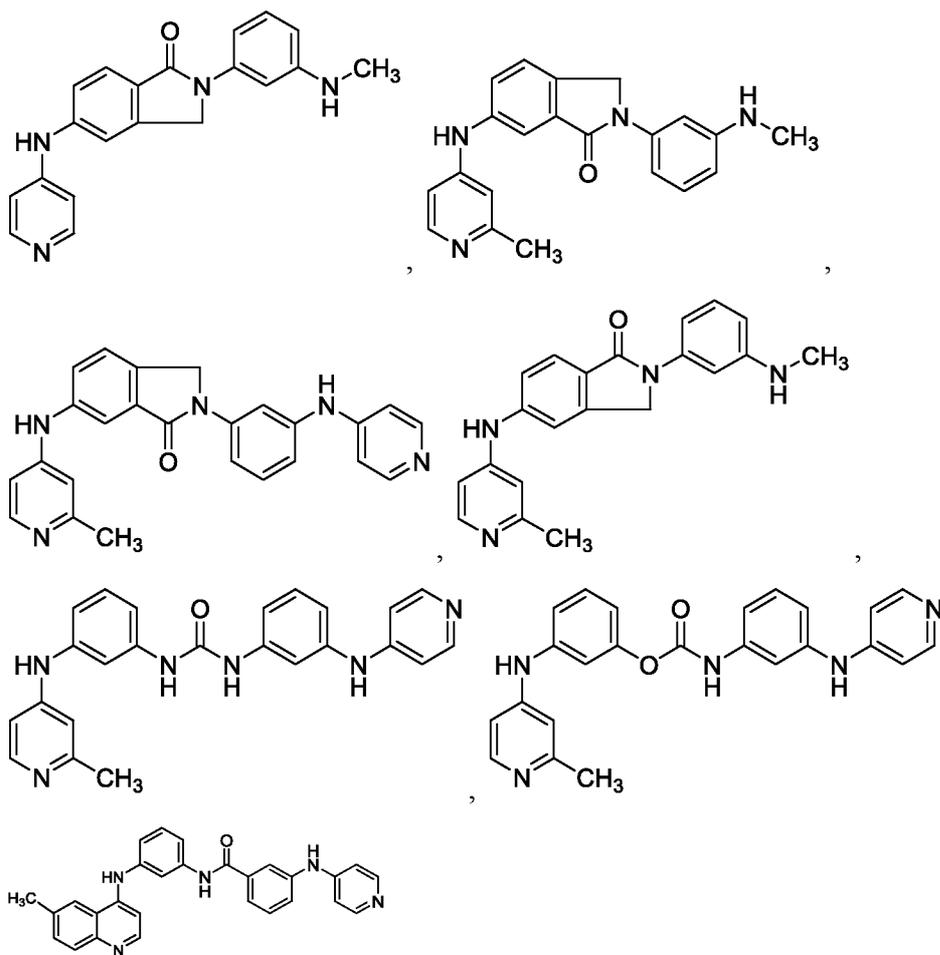




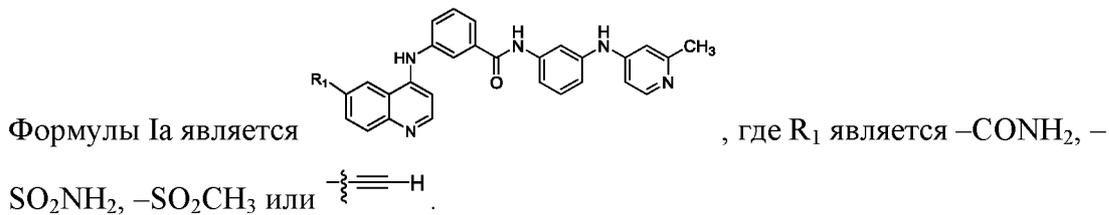




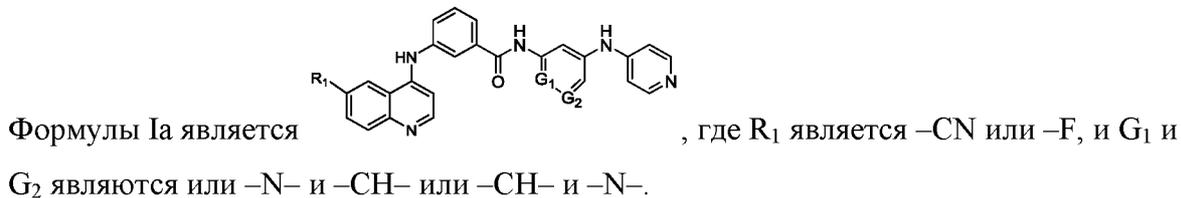




[0265] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение

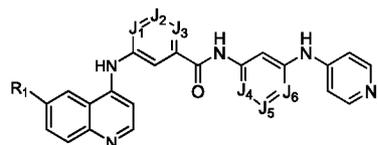


[0266] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение



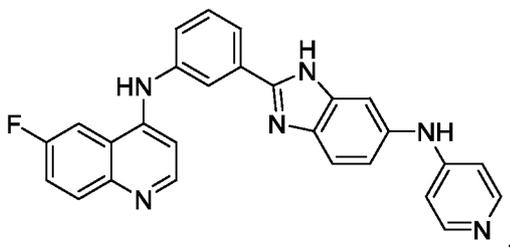
[0267] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение

Формулы Ia является

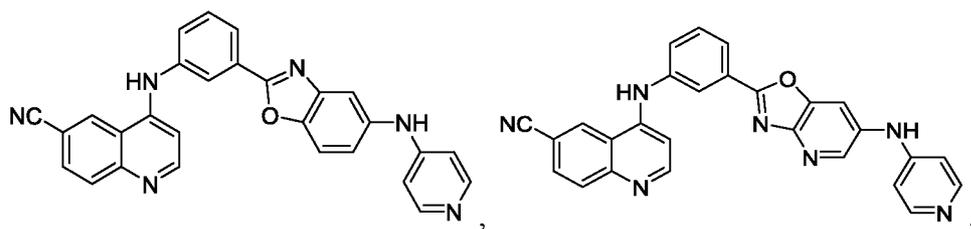
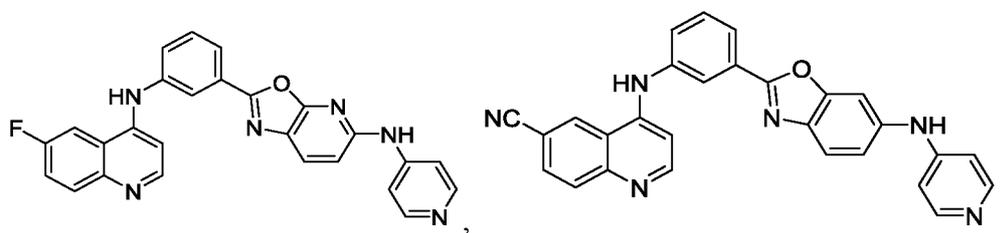
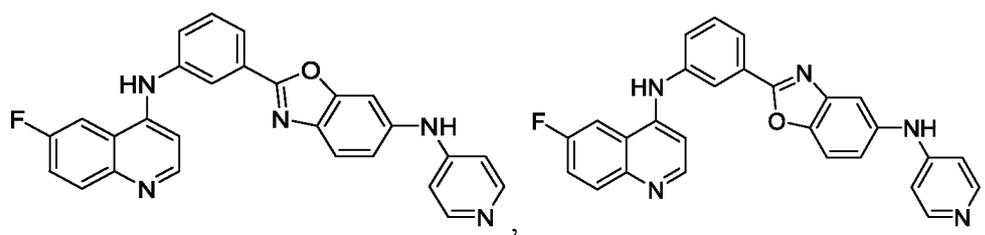
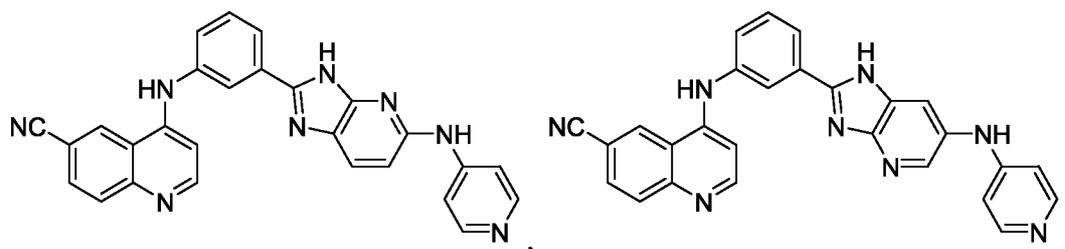
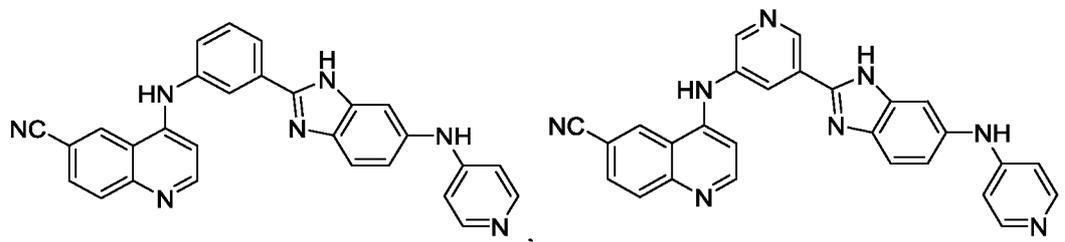


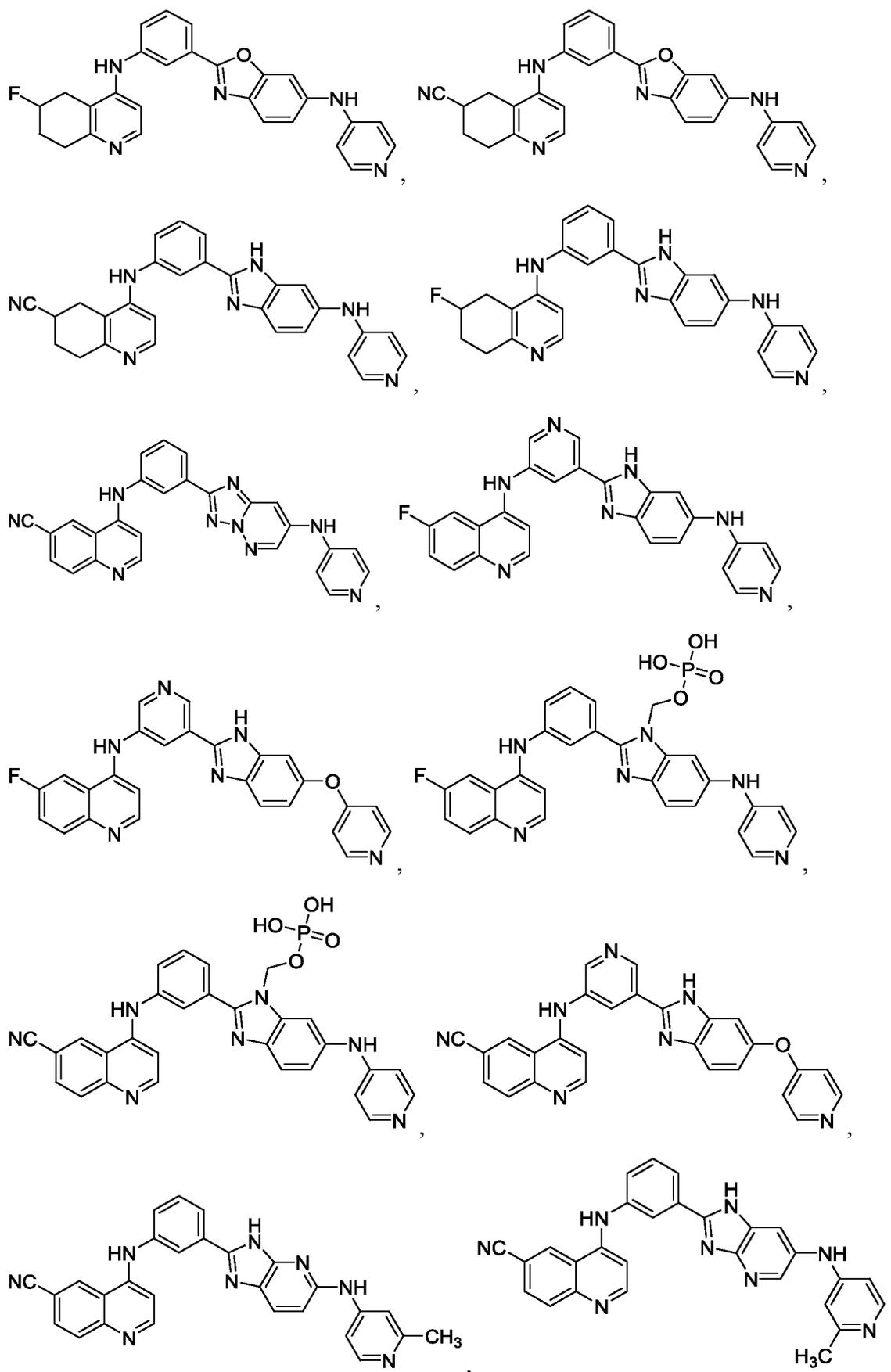
, где R_1 является $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ или $-\text{C}\equiv\text{CH}$,
и каждый из J_1 , J_2 , J_3 , J_4 , J_5 , и J_6 независимо является $-\text{N}-$ или $-\text{CF}$.

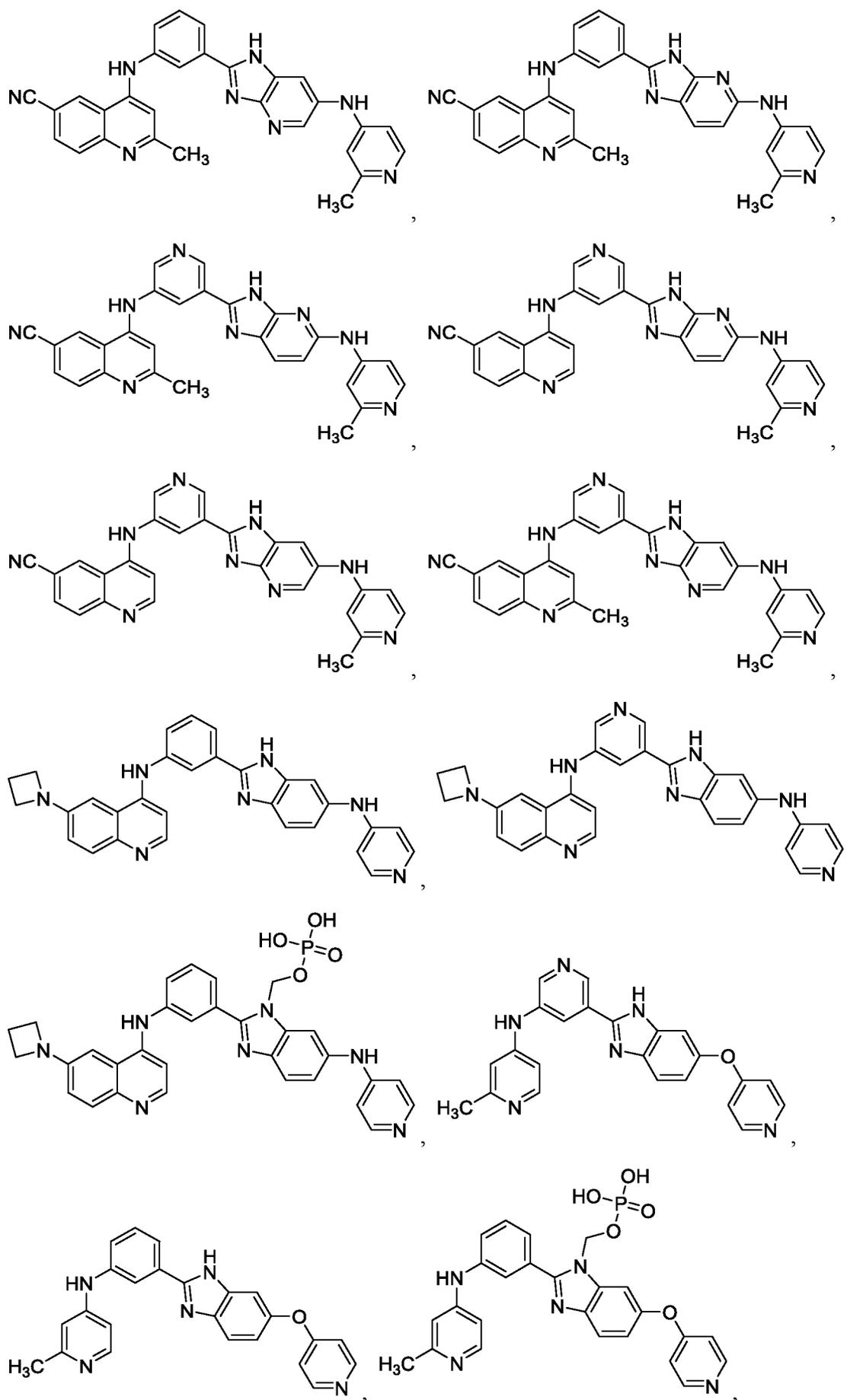
[0268] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение

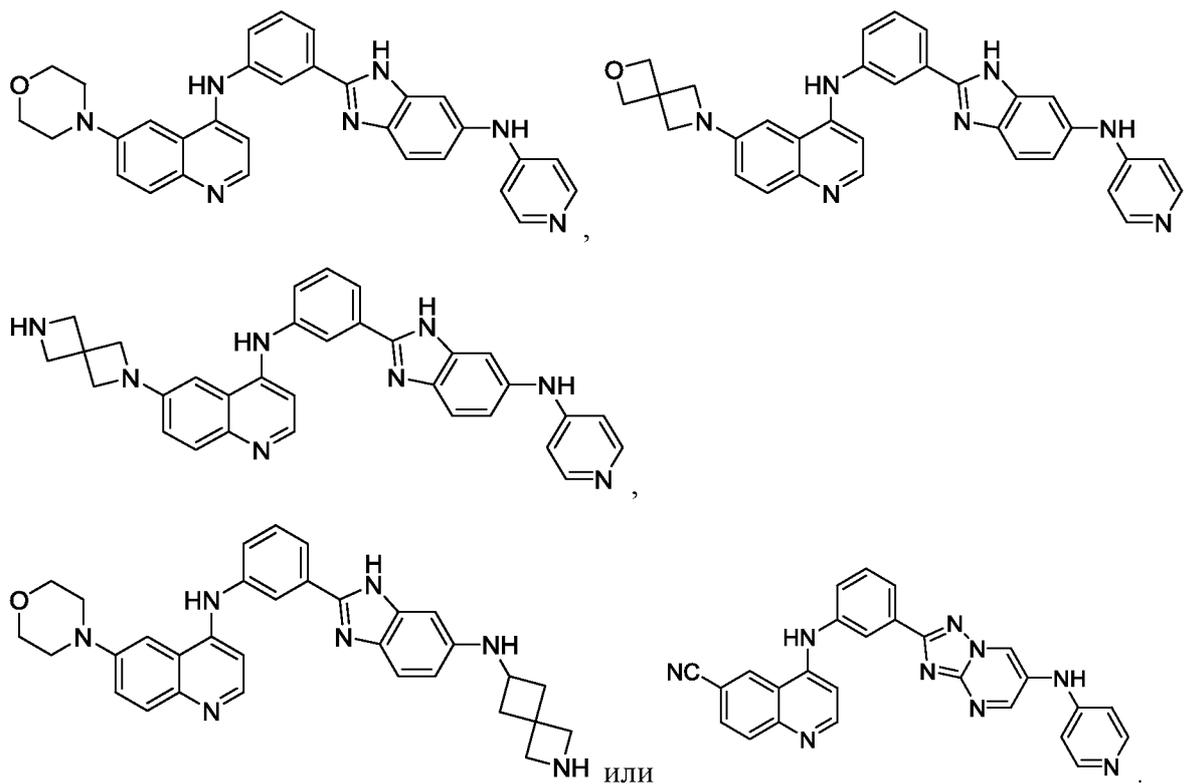


Формулы Ib является

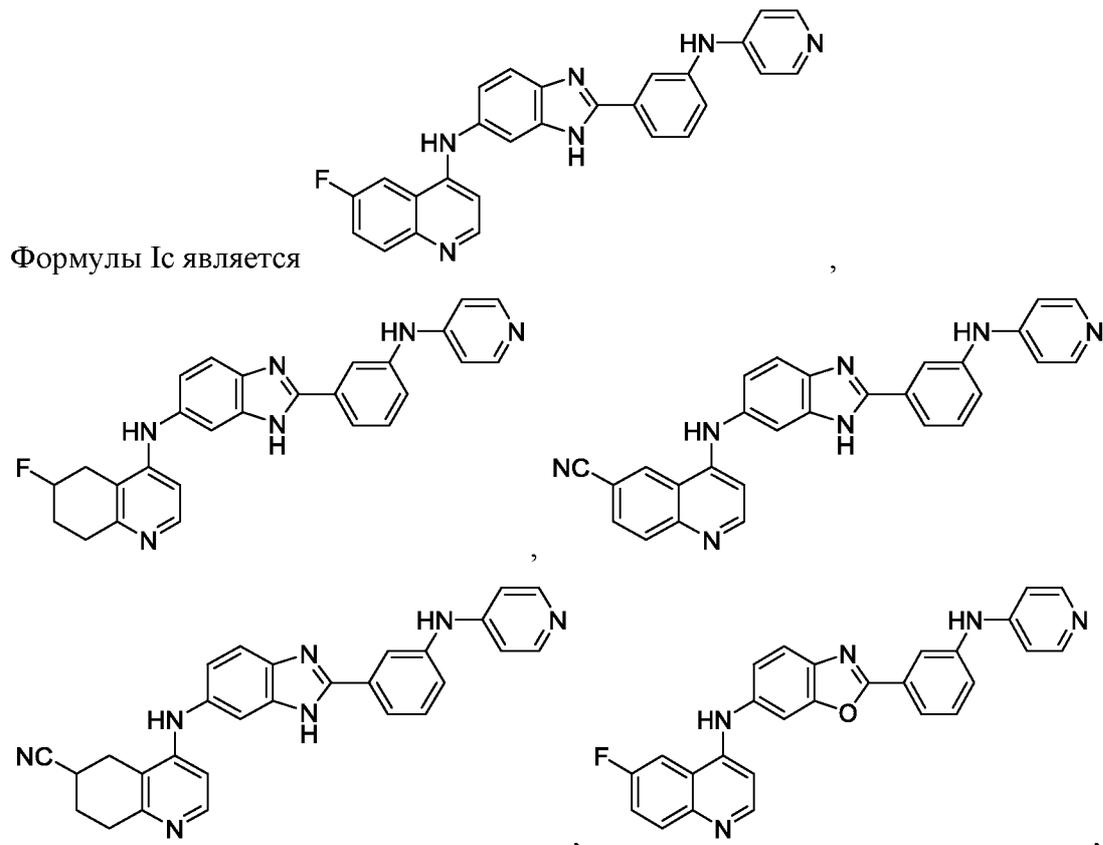


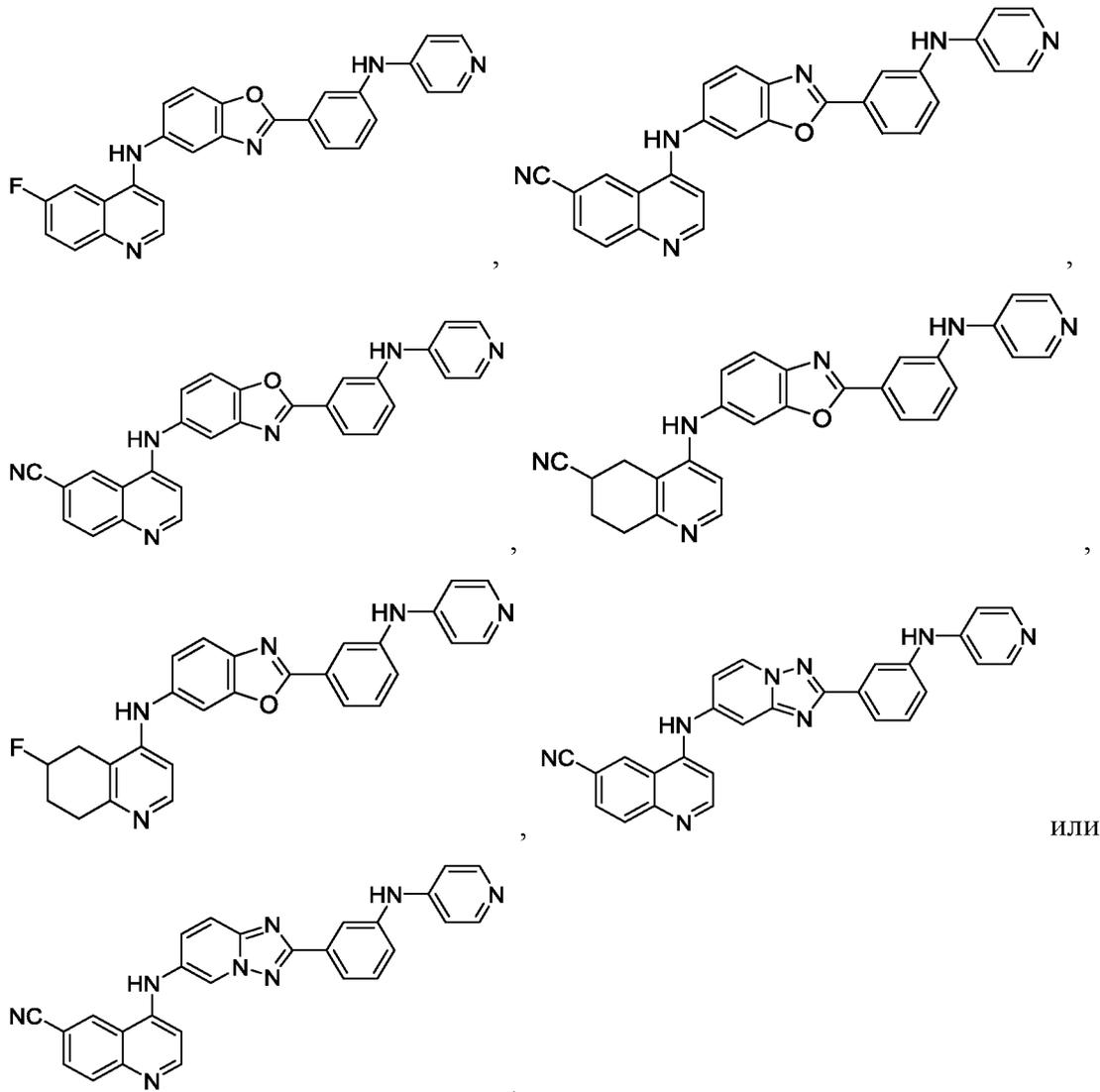






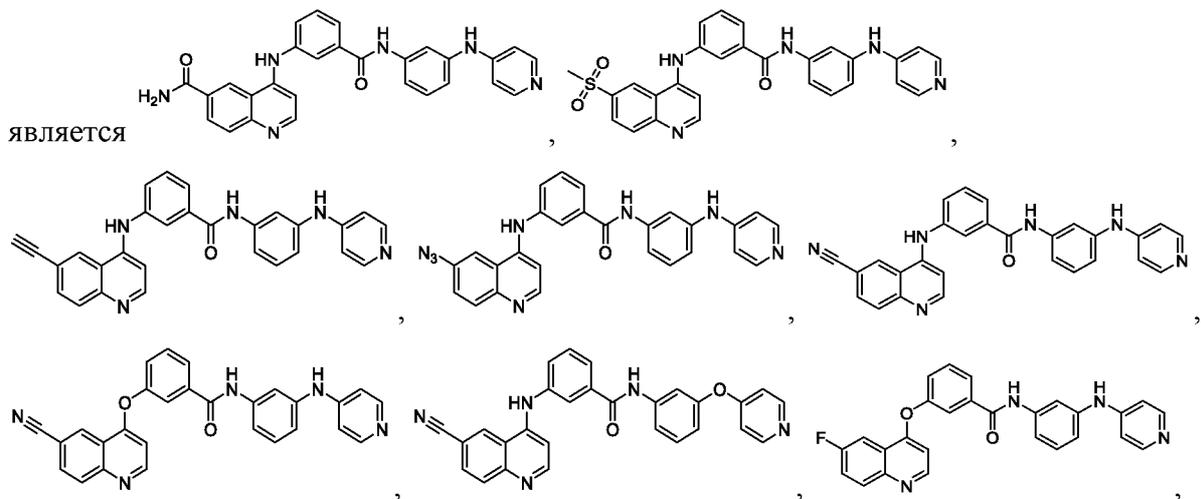
[0269] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение

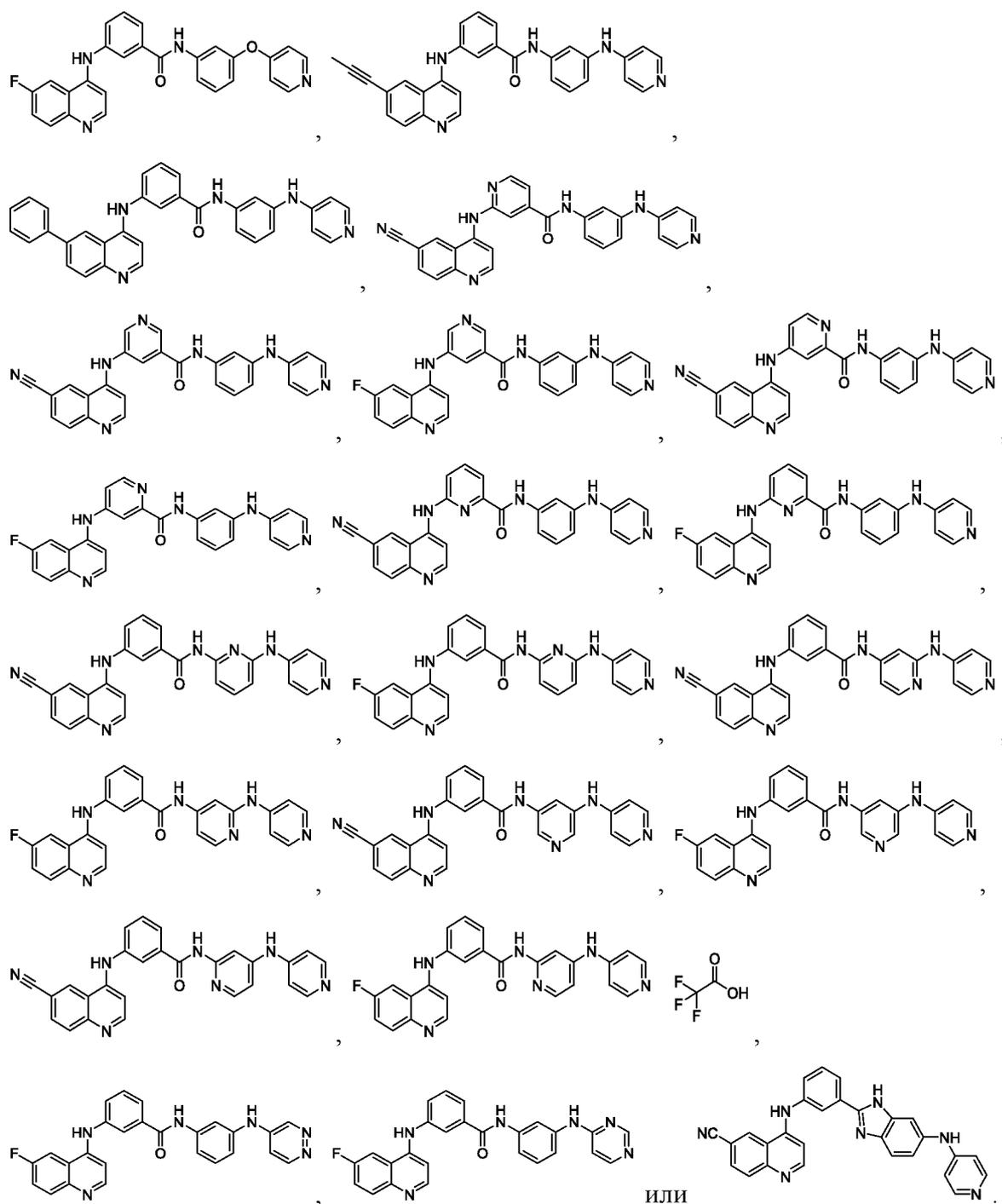




ИЛИ

[0270] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение





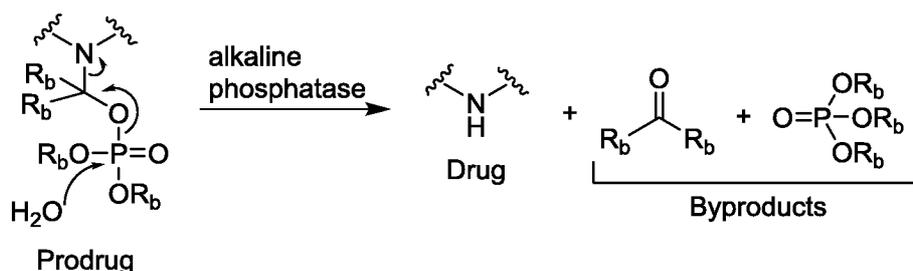
[0271] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение выбирают из группы, состоящей из Соединений 2-5, 7-30, 32-101, и 105-136 в Примерах 2-5, 7-30, 32-101, и 105-136, соответственно.

[0272] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение выбирают из группы, состоящей из Соединений 4-5, 10, 21, 38, 67, 97, 99, 107-114, 118-120, и 125-132 как показано в Таблице 1.

[0273] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения выбирают из группы, состоящей из Соединений 3, 6, 26, 31, 59, 61, 65, и 106 как показано в Таблице 2.

Пролекарства

[0274] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, любое из соединений, описанных в данном документе, может быть превращено в пролекарство путем присоединения к одной или нескольким функциональным группам легко отделяемой уходящей группы. См., например, *J. Med. Chem.*, Vol. 61, pp. 62-80 (2018); *J. Med. Chem.*, Vol. 61, pp. 6308-6327 (2018); и *J. Med. Chem.*, Vol. 61, pp. 3918-3929 (2018). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, такая группа является отделяемой при воздействии определенного стимула. Неограничивающие примеры таких стимулов включают температуру, электромагнитную радиацию, звуковую вибрацию, pH, растворители и субстанции и процессы, имеющиеся на или в живых организмах. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, отделяемая группа удаляется при контакте с живым организмом. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, отделяемая группа удаляется при контакте с ферментом. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, отделяемая группа является удаляемой при контакте с щелочной фосфатазой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, отделяемая группа является фосфоноксиметильной группой, которая удаляется как показано ниже на Схема А.



Scheme A

Способы модулирования Akt3

[0275] Akt3, также называемый RAC-гамма серин/треонин-протеин киназой, является ферментом, который у людей кодируется *Akt3* геном. Akt киназы известны как регуляторы клеточной сигнализации в ответ на инсулин и факторы роста и ассоциируются с широким рядом биологических процессов, включая, но не ограничиваясь этим, клеточную пролиферацию, дифференциацию, апоптоз и онкогенз,

а также синтез гликогена и усвоение глюкозы. Было показано, что Akt3 стимулируется фактором роста тромбоцитов (“PDGF”), инсулином и инсулиноподобным фактором роста 1 (“IGF1”).

[0276] Посредником активности Akt3 киназы является фосфорилирование серина и/или треонина ряда последующих субстратов. Нуклеотидные последовательности для Akt3 являются известным в этой области техники. См., например, Genbank поступление № AF124141,1: *Homo sapiens protein kinase B gamma mRNA*, complete cds, которое является включенным в эту заявку во всей полноте посредством ссылки и имеет следующую нуклеотидную последовательность:

```
AGGGGAGTCAATCATGAGCGATGTTACCATTTGTGAAGGAAGGTTGGGTTTCAGAAGAGGGGA
GAATATATAAAAACTGGAGGCCAAGATACTTCCSTTTTGAAGACAGATGGCTCATTCATA
GGATATAAAGAGAAAACSTCAAGATGTGGATTTACSTTATCCCCSTCAACAACSTTTTCAGTG
GCAAAATGCCAGTTAATGAAAACAGAACGACCAAAAGCCAAAACACATTTATAATCAGATGT
CTCCAGTGGACTACTGTTATAGAGAGAACATTTTCATGTAGATACTCCAGAGGAAAGGGAA
GAATGGACAGAAGCTATCCAGGCTGTAGCAGACAGACTGCAGAGGCAAGAAGAGGAGAGA
ATGAATTTGTAGTCCAACSTTCACAAATTTGATAATATAGGAGAGGAAGAGATGGATGCCTCT
ACAACCCATCATAAAAGAAAGACAATGAATGATTTTGAATATTTGAACTACTAGGTAAA
GGCACTTTTGGGAAAGTTATTTTGGTTTCGAGAGAAGGCAAGTGGAAAATACTATGCTATG
AAGATTTCTGAAGAAAGAAGTCATTTATTTGCAAAGGATGAAGTGGCACACACTCTAACTGAA
AGCAGAGTATTAAGAACAACSTAGACATCCSTTTTAAACATCCTTGAAATATTCCTTCCAG
ACAAAAGACCGTTTTGTGTTTTGTGATGGAATATGTTAATGGGGGCGAGCTGTTTTTCCAT
TTGTTCGAGAGAGCGGGTGTCTCTGAGGACCGCACACGTTTCTATGGTGCAGAAATTTGTC
TCTGCSTTGGACTATCTACATTCGGGAAAGATTTGTGTACCGTGATCTCAAGTTGGAGAAT
СТААТGCTGGACAAAGATGGCCACATAAAAAATTACAGATTTTGGACTTTGCAAAGAAGGG
ATCAGAGATGCAGCCACCATGAAGACATTTCTGTGGCACTCCAGAATATCTGGCACCAGAG
GTGTTAGAAGATAATGACTATGGCCGAGCAGTAGACTGGTGGGGCTAGGGGTTGTCATG
TATGAAATGATGTGTGGGAGGTTACSTTTCTACAACCAGGACCATGAGAACTTTTTGAA
TTAATATTAATGGAAGACATTAATTTTCCSTCGAACACTCTCTTCAGATGCAAAATCATTG
STTTTCAGGGCTCTTGATAAAGGATCCAAATAAACGCCTTGGTGGAGGACCAGATGATGCA
AAAGAAATTTATGAGACACAGTTTCTTCTCTGGAGTAAACTGGCAAGATGTATATGATAAA
AAGCTTGTACSTCTTTTAAACSTCAAGTAACATCTGAGACAGATACTAGATATTTTGAT
GAAGAATTTACAGCTCAGACTATTACAATAACACCACCTGAAAAATATGATGAGGATGGT
ATGGACTGCATGGACAATGAGAGGGCGGCCATTTCCCTCAATTTTCTACTCTGCAAGT
GGACGAGAATAAGTCTSTTTTCAATCTGCTACTTCACTGTCATCTTCAATTTATTACTGAA
AATGATTTCTGGACATCACAGTCTTAGCTCTTACACATAGCAGGGGCACCTTCCGACAT
CCCAGACCAGCCAAGGGTCTCACCCCTCGCCACSTTTCCACCTCATGAAAACACACATA
CACGCAAAATACACTCCAGTTTTTTGTTTTTGCATGAAATTTGATCTCAGTCTAAGGTCTCA
TGCTGTTGCTGCTACTGTCTTACTATTA
```

(SEQ ID NO:1).

[0277] Аминокислотные последовательности Akt3 также являются известными в этой области. См., например, UniProtKB/Swiss-Prot поступление № Q9Y243 (Akt3_HUMAN), которое является включенным в эту заявку во всей полноте посредством ссылки и имеет следующую аминокислотную последовательность:

```
MSDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPDVDLPYPLNNSVAKCQ
LMKTERPKPNTFIIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREWEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS
PTSQIДНИGEEEMDASTTННKRKTMNDFДИЛКЛЛGKGTFGKVIILVREKASGKYAMKILK
KEVI IAKDEVANTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
RVFSEDRTRFYGAIEIVSALDIHNSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA
ATMKTFCGTPREILAPEVLEDNDYGRAVDWVGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
ЕДИКFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLV
PFKPQVTSETDTRYFDDEEFTAQTITITTPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE
```

(SEQ ID NO:2).

[0278] Доменная структура Akt3 описывается в Romano, *Scientifica*, издание 2013 (2013), статья ID 317186, 12 страниц, и включает N-терминальный плекстрин-гомологичный домен (“PH”), далее следует каталитический киназный домен (“KD”) и C-терминальный регуляторный гидрофобный участок. KD и регуляторный домен оба являются важными для биологических действий при посредничестве Akt белковых киназ и проявляют максимальную степень гомологичности среди трех изоформ Akt. PH домен связывает липидные субстраты, такие как фосфатидилинозитол (3,4) дифосфат (“PIP2”) и фосфатидилинозитол (3,4,5) трифосфат (“PIP3”). Участок связывания ATP расположен приблизительно посередине каталитического киназного домена, обладающего существенной степенью гомологичности с другими компонентами семьи AGC киназ, таких как p70 S6 киназа (“S6K”) и p90 рибосомальная S6 киназа (“RSK”), белковая киназа A (“PKA”) белковая киназа B (“PKB”). Гидрофобный регуляторный участок является типичной частью семейства AGC киназ. Со ссылкой на SEQ ID NO:2, Akt 3 в целом рассматривается как имеющая следующую молекулярную и доменную структуру.

Молекулярная структура:

| <u>Свойство</u> | <u>Позиция</u> | <u>Длина</u> | <u>Описание</u> |
|----------------------|----------------|--------------|-----------------|
| Инициатор метионин 1 | | 1 | Удален |
| Цепь | 2-479 | 478 | Akt3 |

Участки:

| Свойство | Позиция | Длина | Описание |
|-----------------|----------------|--------------|------------------------|
| Домен | 5-107 | 103 | РН |
| Домен | 148-405 | 258 | протеин киназа |
| Домен | 406-479 | 74 | AGC-киназа, С-терминал |
| Нуклеотидное | | | |
| Связывание | 154-162 | 9 | АТР |

Центры:

| Свойство | Позиция | Длина | Описание |
|-----------------|----------------|--------------|--------------------|
| Активный центр | 271 | 1 | Протонный акцептор |
| Связующий центр | 177 | 1 | АТР |

[0279] Иницирующий метионин SEQ ID NO:2 не является необходимым для функции Akt3. Поэтому в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение напрямую или не напрямую модулирует экспрессию или биодоступность Akt3 имеющей следующую аминокислотную последовательность:

```
SDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSGFIGYKEKPQDVDLPYPLNNEFSVAKCQ
LMKTERPKPNTFIIIRCLQWTTVIERTFFHVDTPEEREWEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS
PTSQIDNIGEEEMDASTTHNKRKTMNDFDIJLLGKGTFGKVIILVREKASGKYAMKILK
KEVIIAKDEVANTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
RVFSEDRTRFYGAIEIVSALDILHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA
ATMKTFCGTRPEILAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMEYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
ЕДИКФРРТЛSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVF
PFKPQVTSETDTRYFDDEEFTAQTITITPPEKYDEDEGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE
(SEQ ID NO:3).
```

[0280] Два специфических центра, один в киназном домене (Thr-305 со ссылкой на SEQ ID NO:2) и второй в С-терминальном регуляторном участке (Ser-472 со ссылкой на SEQ ID NO:2) должны быть фосфорилированы для полной активации Akt3. Взаимодействие между РН доменом Akt3 и TCL1A увеличивает фосфорилирование и активацию Akt3. IGF-1 ведет к активации Akt3, что может играть роль в регулировании выживания клеток.

[0281] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе

является ингибитором Akt3. В других вариантах осуществления данного изобретения, соединение формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе, является активатором Akt3.

Фармацевтические композиции

[0282] В некоторых аспектах данное изобретение включает введение эффективного количества композиции субъекту для достижения определенного результата. Таким образом, композиции с малыми молекулами, пригодные к использованию согласно способам по данному изобретению могут быть приготовлены любым способом, подходящим для фармацевтического применения.

[0283] Составы по данному изобретению вводятся в виде фармацевтически приемлемых растворов, которые могут в установленном порядке содержать фармацевтически приемлемые концентрации солей, буферных агентов, консервантов, совместимых носителей, разбавителей, и возможно также других терапевтических ингредиентов.

[0284] Для использования в лечении, эффективное количество соединения может быть введено субъекту любым способом, позволяющим соединению попасть в соответствующие целевые клетки. “Введение” фармацевтической композиции по данному изобретению может осуществляться любым способом, известным специалисту в этой области. Конкретные пути введения включают, не ограничиваясь этим, оральный, трансдермальный (например, с помощью пластыря), парентеральную инъекцию (подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутрибрюшинную, интратекальную, и т.д.), или мукозальный (интраназальный, интратрахеальный, ингаляционный, интаректальный, интравагинальный, и т.д.). Инъекцию можно производить в виде разовой дозы или продолжительной инфузии

[0285] Фармацевтические композиции по данному изобретению, например, часто вводят внутривенно, внутримышечно или другими парентеральными способами. Их также можно вводить интраназально, путем ингаляции, местно, орально или в виде имплантата, и даже ректально или вагинально. Подходящими жидкими или твердыми формами фармацевтических составов являются, например, водные или солевые растворы для инъекции или ингаляции, микроинкапсулированные, включенные в кохлеаты, нанесенные на микроскопические частицы золота, содержащиеся в липосомах, небулизированные, аэрозольные, пеллеты для кожной имплантации, или

нанесенные на острые объекты для царапывания в кожу. Фармацевтические композиции также включают гранулы, порошки, таблетки, таблетки с оболочкой, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или составы с проактивным высвобождением активного соединения, в которых при необходимости содержатся такие носители, добавки и/или вспомогательные вещества, как дезинтегранты, связующие агенты, агенты для создания покрытия, агенты, вызывающие набухание, лубриканты, ароматизаторы, подсластители или сольubilизаторы, как было описано выше. Такие фармацевтические композиции подходят для применения с помощью различных системах доставки медикаментов. Для краткого обзора современных способов введения медикаментов см. источник Langer R (1990) *Science* 249:1527-33, который является включенным в этот документ посредством ссылки.

[0286] Концентрация соединений, включенных в композиции, применяемые согласно способам по данному изобретению, находится в интервале от приблизительно 1 нмоль до приблизительно 100 мкмоль. Считается, что эффективные дозировки находятся в интервале от приблизительно 10 пикомоль/кг до приблизительно 100 микромоль/кг.

[0287] Фармацевтические композиции предпочтительным образом изготавливают и вводят в виде единичных доз. Жидкими единичными дозами являются бутылочки или ампулы для инъекций или иного парентерального введения. Твердыми единичными дозами являются таблетки, капсулы, порошки, и суппозитории. Для лечения пациента, в зависимости от активности соединения, способа введения, цели введения (например, профилактической или терапевтической), природы и тяжести заболевания, возраста и массы тела пациента, могут быть необходимы различные дозы. Введение нужной дозы можно производить как в виде однократного введения в форме индивидуальной единичной дозы, так и в виде нескольких меньших доз. Повторное и многократное введение единичных доз с определенными интервалами в течение дней, недель или месяцев также предусмотрено данным изобретением.

[0288] Композиции могут быть введены как *per se* (в чистой форме), так и в форме фармацевтически приемлемой соли. При использовании в области медицины такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми, но для получения фармацевтически приемлемых солей можно использовать фармацевтически неприемлемые соли. Такие соли включают, не ограничиваясь этим, соли, полученные

от следующих кислот: соляной, бромистоводородной, серной, азотной, фосфорной, малеиновой, уксусной, салициловой, р-толуолсульфоновой, виннокаменной, лимонной, метансульфоновой, муравьиной, малоновой, янтарной, нафтален-2-сульфоновой, и бензолсульфоновой. Также такие соли могут быть получены в виде солей щелочных и щелочноземельных металлов, таких как соли натрия, калия или кальция с карбоксильной кислотной группой.

[0289] Подходящие буферные агенты включают: уксусную кислоту и соль (1-2% м/об); лимонную кислоту и соль (1-3% м/об); борную кислоту и соль (0,5-2,5% м/об); и фосфорную кислоту и соль (0,8-2% м/об). Подходящие консерванты включают бензалконий хлорид (0,003-0,03% м/об); хлорбутанол (0,3-0,9% м/об); парабены (0,01-0,25% м/об); и тимеросал (0,004-0,02% м/об).

[0290] Композиции, подходящие для парентерального введения, обычно включают стерильные водные составы, которые могут являться изотоническими относительно крови пациента. Среди приемлемых носителей и растворителей находятся вода, раствор Рингера, фосфатный буферный солевой раствор и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворяющих или суспендирующих сред стандартными также являются стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое легкое нелетучее минеральное или неминеральное масло, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая, также находят применение при изготовлении инъекционных составов. Составы носителей, подходящих для подкожного, внутримышечного, внутривенного, и прочих видов введения можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA.

[0291] Соединения по данному изобретению могут также быть введены в виде смесей двух и более таких соединений. Смесь может также включать одну или несколько добавок в дополнение к комбинации соединений.

[0292] Возможны различные пути введения. Конкретный выбранный режим будет зависеть от выбранного соединения, возраста, пола и общего состояния здоровья субъекта, конкретного заболевания, нуждающегося в лечении, и дозировки, необходимой для терапевтической эффективности. Способы по данному изобретению, в целом, можно применять в рамках любого режима введения, являющегося приемлемым с медицинской точки зрения, что означает любой режим, приводящий к

эффективному уровню ответа и не вызывающий клинически неприемлемых побочных эффектов. Предпочтительные способы введения были рассмотрены выше.

[0293] Композиции могут обычно быть представлены в виде единичных лекарственных форм и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в данной области фармацевтики. Все способы включают стадию объединения соединения с носителем, который включает один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом, композиции готовят путем однородного и равномерного объединения соединений с жидким носителем, мелкоизмельченным твердым носителем, или обоими, с последующим, при необходимости, приданием необходимой формы готовому продукту.

[0294] Другие системы введения могут включать системы с модифицированным высвобождением, замедленным высвобождением или пролонгированным высвобождением. Такие системы позволяют избежать повторного введения соединения, повышая удобство для субъекта и врача. Специалисту в данной области известно и доступно много типов систем замедленного высвобождения. Они включают системы на полимерной основе, такой как поли(лактид-гликолиды), кополиоксалаты, поликапролактоны, полиэстерамиды, полиортоэфиры, полигидроксималяную кислоту и полиангидриды. Микрокапсулы из вышеупомянутых полимеров, содержащие медикаменты, были описаны например в патенте США № 5,075,109. Системы введения также включают неполимерные системы, например липиды, включая стеролы, такие как холестерол, сложные эфиры холестерола и жирные кислоты, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды, системы высвобождения на основе гидрогеля; силистиковые системы; пептидные системы; восковые покрытия; компрессированные таблетки с применением связующих веществ и носителей; частично конденсированные имплантаты и подобные. Конкретные примеры включают, не ограничиваясь этим: (а) эрозионные системы, в которых агент по данному изобретению содержится в форме внутри матрицы, как было описано в патенте США № 4,452,775, 4,675,189, и 5,736,152, и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент высвобождается с контролируемой скоростью из полимера, как было описано в патентах США №№ 3,854,480, 5,133,974, и 5,407,686. Кроме того, можно использовать инструментальные системы введения с участием насосов, некоторые из которых адаптированы для их имплантации.

Способы лечения заболеваний

[0295] В другом аспекте, способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту эффективного количества соединения Формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе.

[0296] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, заболевание выбирают из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, кахексии, анорексии, ожирения, осложнений ожирения, воспалительного заболевания, вызванной вирусом воспалительной реакции, синдрома войны в Заливе, туберозного склероза, пигментной дегенерации сетчатки, отторжения трансплантата, онкологического заболевания, аутоиммунного заболевания, ишемического повреждения тканей, травматического повреждения тканей и их комбинаций.

[0297] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic модулирует Akt3 в иммунных клетках. Неограничивающие примеры иммунных клеток включают Т-клетки (например, регуляторные Т-клетки (“Tregs”)), В-клетки, макрофаги и глиальные клетки (например, астроциты, микроглия или олигодендроциты). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, иммунные клетки это Tregs. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic активирует Akt3 сигнализацию. В других вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic ингибирует Akt3 сигнализацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic модулирует Akt3 в Tregs. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic повышает активность или производство Treg, тогда как в других вариантах осуществления данного изобретения, соединение понижает активность или производство Treg. Авторы изобретения также неожиданно обнаружили, что в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic активирует Akt3 сигнализацию, тогда как в других вариантах осуществления данного изобретения, соединение ингибирует Akt3 сигнализацию.

Нейродегенеративное заболевание

[0298] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения описывается способ лечения или предотвращения нейродегенеративных заболеваний у субъекта, нуждающегося в этом, включая модулирование сигнальных путей Akt3 посредством

введения субъекту эффективного количества соединения Формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, нейродегенеративное заболевание выбирают из группы, состоящей из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, амиотрофического латерального склероза, болезни моторных нейронов, болезни Гентингтона, нейродегенерации, вызванной ВИЧ, болезни телец Леви, спинальной мышечной атрофии, прионной болезни, спинально-церебеллярной атаксии, семейной амилоидной полиневропатии, рассеянного склероза, и их комбинаций.

[0299] Нейродегенеративные заболевания возникают если нервные клетки в мозге или периферической нервной системе теряют свои функции и в конечном итоге погибают. При многих нейродегенеративных заболеваниях, в прогрессирование заболевания вносит вклад нейровоспаление. Хотя современные методы лечения могут облегчить некоторые физические или ментальные симптомы, ассоциирующиеся с нейродегенеративными заболеваниями, на сегодняшний день не существует способов замедлить прогрессирование заболевания или вылечить его.

[0300] Хотя механизмы возникновения нейродегенеративных процессов неизвестны, растет число доказательств критической роли иммунитета и иммунной системы в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, рассеянного склероза, спинальной мышечной атрофии, семейной амилоидной полиневропатии, и ALS. Tregs являются подклассом CD4⁺ T-клеток, подавляющих иммунный ответ и также являются существенным медиатором аутоотолерантности и иммунного гомеостаза (см. Sakaguchi, et al., *Cell*, 133, 775-787 (2008)). Доказательства свидетельствуют, что Tregs играют важную роль в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Например, Akt3 может модулировать супрессивную функцию натуральных Tregs и поляризацию индуцированных Tregs и, таким образом, модулирование Akt3 в иммунных клетках в может приводить к модулированию иммунного ответа. Более конкретно, активация Akt3 в иммунных клетках может вести к усилению иммуносупрессивного ответа, тогда как ингибирование Akt3 в иммунных клетках может вести к ослаблению иммуносупрессивного ответа. Без привязки к какой-либо теории, считается что модулирование сигнальных путей Akt3 в иммунных клетках можно использовать для лечения и предотвращения нейродегенеративных заболеваний.

[0301] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, описывается способ лечения или предотвращения нейродегенеративных заболеваний у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту активатора Akt3 в виде соединения формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе, в количестве, эффективном для стимулирования иммуносупрессивного ответа и лечения или замедления прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, активатор Akt3 модулирует иммунный ответ путем усиления супрессивной функции иммуносупрессивных клеток. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Akt3 селективно активируется в иммунных клетках. Типичные иммунные клетки включают, не ограничиваясь этим, Т-клетки, В-клетки, макрофаги, и глиальные клетки, такие как астроциты, микроглия, и олигодендроциты. В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения, Akt3 активируется в Tregs. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, активаторы Akt3 также можно использовать для повышения или усиления активности или производства Tregs, увеличения производства цитокинов, таких как IL-10, из Tregs, усиления дифференциации Tregs, увеличения количества Tregs или повышения выживаемости Tregs.

[0302] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, описывается способ лечения или предотвращения нейродегенеративных заболеваний у субъекта, нуждающегося в этом, и включающий введение субъекту ингибитора Akt3 в виде соединения Формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе в количестве, эффективном для подавления иммуносупрессивного ответа и лечения или замедления прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, ингибитор Akt3 в виде соединений Формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе, модулирует иммунный ответ путем ослабления иммуносупрессивного ответа или усиления иммуностимулирующего ответа. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Akt3 селективно ингибируется в иммунных клетках. Типичные иммунные клетки включают, не ограничиваясь этим, Т-клетки, В-клетки, макрофаги и глиальные клетки, таких как астроциты, микроглия, и олигодендроциты. В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения, Akt3 ингибируется в Tregs.

[0303] В одном варианте осуществления данного изобретения, соединения Формулы Ia, Ib или Ic могут лечить или предотвращать амиотрофический латеральный склероз (ALS). ALS, также называемый заболеванием Лу Герига, является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, поражающим моторные нейроны в головном и спинном мозге. Симптомы ALS включают, не ограничиваясь этим, затруднения речи, глотания, ходьбы, движений и дыхания. ALS обычно поражает женщин и мужчин в возрасте от 40 до 70 лет. Существует два различных типа ALS, спорадический и наследственный. Спорадический тип является наиболее часто встречающейся формой этого заболевания в США и составляет от 90 до 95 процентов всех случаев. Наследственный ALS ассоциируется с мутацией в Cu/Zn супероксид дисмутазе (SOD1). Было показано, что свой вклад в повреждение моторных нейронов в присутствии мутировавшей SOD1 вносят окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, эксцитотоксичность, агрегация белка, стресс эндоплазматического ретикулума, ухудшение аксонного транспорта, нарушение регулирования нейронно-глиальных взаимосвязей и апоптоз. Без привязки к какой-либо теории считается, что дисфункция Treg играет роль в развитии ALS и что введение модулятора Akt3 может лечить или предотвращать прогрессирование ALS. У некоторых субъектов с быстро прогрессирующим ALS наблюдается недостаток главного фактора транскрипции Treg, FOXP3, что приводит к ослаблению супрессивной функции Treg. В одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ALS у субъекта, нуждающегося в этом, с помощью введения активатора Akt3 субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, эффективном для активации Akt3 в иммунных клетках и стимулирования иммуносупрессивного ответа. В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения, Akt3 активируется в Tregs.

[0304] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, введение активаторов Akt3 Формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе субъекту, страдающему ALS, замедляет прогрессирование заболевания и продлевает выживаемость субъекта.

[0305] Другие заболевания моторных нейронов, которые можно лечить или предотвращать с помощью описанных модуляторов Akt3, включают, например, прогрессирующий бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, первичный

латеральный склероз, спинальную мышечную атрофию и постполиомиелитный синдром.

[0306] Болезнь Паркинсона является нейродегенеративным заболеванием, которое преимущественно поражает нейроны, производящие допамин, в особой части головного мозга, называемой чёрная субстанция (*substantia nigra*). Болезнь Паркинсона является прогрессирующим заболеванием, ухудшающимся по мере того как все больше нейронов поражается и погибает. Причина гибели нейронов при болезни Паркинсона является неизвестной. Симптомы болезни Паркинсона включают, не ограничиваясь этим, тремор рук, ног, челюсти и головы, скованность торса и конечностей, замедление движений, а также ухудшенный баланс и координация движений.

[0307] В одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения болезни Паркинсона путем введения модулятора Akt3 субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, эффективном для активации или ингибирования Akt3 в иммунных клетках и стимулирования иммуносупрессивного ответа. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, введение активаторов Akt3 субъекту, страдающему болезнью Паркинсона, может замедлить или остановить прогрессирование болезни на незатронутые области мозга.

[0308] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, описанные активаторы Akt3 по Формулам Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе, можно вводить субъекту в профилактических целях, если субъект имеет семейную историю болезни Паркинсона или других нейродегенеративных заболеваний. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, активаторы Akt3 могут защитить нейроны от развития заболевания или замедлить развитие этого заболевания.

[0309] Болезнь Гентингтона является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием. Заболевание характеризуется прогрессирующим поражением нервных клеток головного мозга. Симптомы болезни Гентингтона включают, не ограничиваясь этим, непроизвольные движения и нарушение произвольных движений, такие как непроизвольное подергивание, мышечную скованность, медленное или нарушенное движение глаз, нарушения походки, поступи и баланса при ходьбе, физические сложности речи и глотания; когнитивные ухудшения, такие как сложности с

организацией, приоритезацией и фокусировкой на задачах, отсутствие перестраиваемости или тенденция задержки на одной мысли, поведении или действии, отсутствие контроля импульсивности, отсутствие осознания своего поведения и способностей, замедление обработки мыслей или подбора слов, сложности с усвоением новой информации; и психиатрические нарушения, такие как депрессия. В одном варианте осуществления данного изобретения, описанные модуляторы Akt3 могут уменьшить или замедлить прогрессирование симптомов болезни Гентингтона.

[0310] В одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения модуляторов Akt3 субъекту в количестве, эффективном для активации или ингибирования Akt3 в иммунных клетках и стимулирования иммуносупрессивного ответа. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, модуляторы Akt3 могут замедлить или остановить прогрессирование симптомов заболевания у субъектов, страдающих болезнью Гентингтона. В других вариантах осуществления данного изобретения, модуляторы Akt3 могут изменять баланс Treg/Th17.

[0311] Болезнь Гентингтона является в основном генетической; каждый ребенок родителя, страдающего болезнью Гентингтона, имеет 50/50 шанс унаследовать это заболевание. В одном варианте осуществления данного изобретения, субъектам с семейной историей болезни Гентингтона можно в профилактических целях вводить один из описанных модуляторов Akt3 до появления симптомов болезни для предотвращения или замедления появления симптомов заболевания.

[0312] Болезнь Альцгеймера является прогрессирующим заболеванием, вызывающим дегенерацию и гибель клеток головного мозга. Болезнь Альцгеймера является наиболее частой причиной деменции и проявляется продолжительным ухудшением навыков мышления, поведения и социальных навыков, что разрушает способность человека к независимому существованию. Симптомы болезни Альцгеймера включают, не ограничиваясь этим, потерю памяти, ухудшение способности к мышлению и логическим рассуждениям, сложности в принятии решений и изменения личности и поведения. При том, что точная причина болезни Альцгеймера является не до конца понятной, считается что главной проблемой является дисфункция мозговых белков, которая приводит к нарушению нейронной функции и влечет за собой ряд токсических явлений. Повреждение чаще всего возникает в области мозга, контролирующей память, но процесс начинается за годы до

появления первых симптомов. Потеря нейронов распространяется отчасти предсказуемым образом на другие участки мозга. На поздней стадии заболевания мозг существенно сокращается. Бета-амилоидные бляшки и сплетения тау-протеина чаще всего ассоциируются с большинством поражений и дисфункции нейронов при болезни Альцгеймера.

[0313] В одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения болезни Альцгеймера у субъекта путем введения активатора Akt3 субъекту в количестве, эффективном для активации Akt3 в Tregs и активации нисходящих нейротрофических сигнальных путей в мозге. В другом варианте осуществления данного изобретения, субъектам вводят эффективное количество активатора Akt3 для уменьшения или устранения симптомов болезни Альцгеймера или для замедления прогрессирования заболевания.

[0314] В другом варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения или предотвращения прогрессирования болезни Альцгеймера у субъекта путем введения ингибитора Akt3 по Формуле Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе, субъекту в количестве, эффективном для ингибирования Akt3 в Tregs и стимулирования иммунного ответа или уменьшения иммуносупрессивного ответа. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, ингибирование Akt3 в Tregs ведет к устранению бета-амилоидных бляшек, минимизации нейровоспалительного ответа и инверсии когнитивного ухудшения.

[0315] Спинальная мышечная атрофия (SMA) является группой хронических нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей потерей моторных нейронов и мышц. SMA обычно классифицируют по четырем типам, различающимся тяжестью состояния и периодом жизни, во время которого проявляется заболевание. Эти типы являются следующими:

SMA1 или заболевание Верднига-Гоффманна, проявляется в возрасте 0-6 месяцев (“младенческая” SMA);

SMA2 или заболеваний Дубовица, проявляется в возрасте 6-18 месяцев (“промежуточная” SMA);

SMA3 или заболевание Кугельберга-Веландер, проявляется в возрасте после 1 года (“подростковая” SMA); и

SMA4, которая проявляется во взрослом возрасте (SMA “зрелого возраста”).

Наиболее тяжелую форму SMA1 иногда называют SMA0 (“тяжелая младенческая” SMA). Признаки и симптомы SMA могут различаться в зависимости от типа болезни, но наиболее обычные из них включают, не ограничиваясь этим, вялость или тенденцию к опрокидыванию, трудности с сидением, стоянием и ходьбой, потеря силы респираторных мышц, мышечные подергивания сложности с едой и глотанием. Все типы SMA связывают с делецией экзона и/или точечным мутациям в гене *SMN1*, препятствующими экспрессии белка SMN. В зависимости от типа, SMA можно лечить разными видами генной терапии, ассистированным кормлением и дыханием, ортопедически, и комбинациями этих способов. Нейропротекторные медикаменты выглядят многообещающими в плане стабилизации потери моторных нейронов, но существующие кандидаты должны сначала успешно пройти стадию клинических испытаний. Таким образом, для лечения SMA требуется больше нейропротекторных медикаментов-кандидатов.

[0316] В одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения SMA у субъекта путем введения модулятора Akt3 по Формуле Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе, субъекту в количестве, эффективном для способствования выживанию моторных нейронов. В другом варианте осуществления данного изобретения, субъектам вводят эффективное количество модулятора Akt3 для уменьшения или устранения симптомов SMA или для замедления прогрессирования заболевания.

[0317] Рассеянный склероз (MS) является заболеванием, при котором происходит демиелинизация нервных клеток головного и спинного мозга, что приводит к повреждению нервных клеток и нарушению передачи сигналов нервной системы. Лица, страдающие MS могут иметь почти любые неврологические признаки и симптомы, при этом наиболее обычными являются автономные, визуальные, моторные и сенсорные нарушения. Точная причина MS является неизвестной, но считается, что она является комбинацией генетических, таких как хромосомные нарушения в главном комплексе тканевой совместимости, и экзогенных факторов, таких как воздействие возбудителей инфекционных заболеваний и токсинов. Способы лечения MS, включают, не ограничиваясь этим, медикаментозную и физическую терапию, попытки восстановления функций в затронутой области после острого приступа и предотвращение новых приступов. Известного лекарства от MS не существует, и многие существующие медикаменты со средней эффективностью имеют тяжелые

побочные эффекты и плохо переносятся. Таким образом, для безопасного и эффективного лечения и предотвращения MS требуются новые медикаменты.

[0318] В одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения MS у субъекта путем введения модулятора Akt3 по Формуле Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе, субъекту в количестве, эффективном для восстановления функций после приступа или для предотвращения таких приступов. В другом варианте осуществления данного изобретения, субъектам вводят эффективное количество модулятора Akt3 для уменьшения или устранения симптомов MS или для замедления прогрессирования заболевания.

Потеря веса

[0319] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, описывается способ лечения или предотвращения экстремальной потери веса, включая введение соединения по данному изобретению субъекту, нуждающемуся в этом. Неограничивающие примеры расстройств, связанных с потерей веса, включают кахексию, анорексию и нервную анорексию. Типичные способы включают ингибирование Akt3 у субъектов, нуждающихся в этом, путем введения соединения Формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе. Без привязки к какой-либо теории, считается, что Akt3 играет важную роль в липогенезе. Липогенез требует активации транскрипционного каскада, включающего последовательное стимулирование ряда факторов включая, но не ограничиваясь этим, FOXO1, несколько членов C/EBP семейства, и PPAR γ . FOXO1 является существенным негативным регулятором липогенеза и является первично контролируемым посредством фосфорилирования/ацетилирования на множестве остатков ферментами включая Akt. FOXO1 может также контролироваться серин/треонин протеин киназой SGK1. SGK1 следует после PI3K и может ингибировать FOXO1 через фосфорилирование. SGK1 регулируется серин/треонин протеин киназой WNK1, которая также может регулироваться Akt и SGK1. Akt3 подавляет липогенез через фосфорилирование WNK1, что приводит к понижающей регуляции активности SGK1 и SGK-1-опосредствованному ингибированию FOXO1. В одном варианте осуществления данного изобретения, ингибирование Akt3 в Tregs может способствовать липогенезу и прекращению потери веса, вызванной заболеванием.

[0320] Кахексия, или синдром изнурения, является многофакторным синдромом, характеризующимся постоянной потерей скелетной мускулатуры, которая не может быть полностью компенсирована обычным питанием и ведет к прогрессирующему функциональному расстройству. Кахексия является настолько разрушительной, что вовлекает другие источники энергии, такие как скелетную мускулатуру и подкожную жировую клетчатку, когда организм ощущает недостаток питания. Она поражает большинство пациентов с прогрессирующим раком и ассоциируется со снижением способности бороться с инфекцией, переносить лечение, положительно реагировать на терапию, понижает качество жизни и продолжительность выживания. В одном варианте осуществления данного изобретения, кахексия является следствием таких хронических заболеваний как, не ограничиваясь этим, онкологические заболевания, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, патогенные инфекции, иммунодефицитные заболевания, нарушения связанные с потерей веса, гормональный дисбаланс, туберозный склероз, пигментная дегенерация сетчатки, застойная сердечная недостаточность, и их комбинаций. В одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения кахексии у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения ингибитора Akt3 в виде соединения Формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе, субъекту в количестве, эффективном для уменьшения симптомов кахексии. В другом варианте осуществления данного изобретения предлагается способ способствования набору веса у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения ингибитора Akt3 в виде соединения Формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе, субъекту в количестве, эффективном для способствования липогенезу у субъекта. В одном варианте осуществления данного изобретения, субъекту, у которого подозревается склонность к кахексии (например, субъекту с диагностированным онкологическим заболеванием или другими заболеваниями) в профилактических целях могут вводить ингибитор Akt3 для предотвращения или замедления проявлений синдрома кахексии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение, описанное в данном изобретении, используют для лечения кахексии путем модулирования Akt3 и отсутствия модулирования регуляторных T-клеток.

[0321] Нервная анорексия является расстройством питания, характеризующимся потерей веса или недостаточным набором веса у растущих детей, сложностями в поддержании веса тела, соответствующего росту, возрасту и телосложению и, часто,

деформацией телесного образа. Одной из первых целей при лечении анорексии является восстановление нормальной массы тела. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic описанное в этом документе ингибирует Akt3, который чрезмерно активирован эстрадиолом, уровень которого повышен у лиц, страдающих анорексией. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic описанное в этом документе можно применять для лечения анорексии. В одном варианте осуществления данного изобретения, описанные ингибиторы Akt3 в виде соединений Формулы Ia, Ib или Ic можно вводить субъекту с диагностированной анорексией в количестве, эффективном для способствования липогенезу и обращению вспять экстремальной потери веса.

Ожирение и осложнения ожирения

[0322] Заболевания, сопровождающиеся набором веса (например, ожирение) затрагивают приблизительно 40% взрослых и 20% детей и подростков в одних только США, с тенденцией увеличения этого количества. См. “Overweight & Obesity: Data & Statistics”, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, accessed April 3, 2020. Ожирение, которое характеризуется индексом массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, повышает вероятность возникновения различных заболеваний (например, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа). Было показано, что активация Akt3 защищает от ожирения. В одном варианте осуществления данного изобретения, способ лечения ожирения включает введение субъекту, страдающему ожирением или находящемуся в состоянии повышенного риска возникновения ожирения, активатора Akt3 в количестве, эффективном для обращения вспять или предотвращения этого заболевания.

[0323] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение описанное в этом документе и модулирующее Akt3 применяется для лечения ожирения и/или осложнений ожирения. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, осложнение ожирения выбирают из группы, состоящей из нарушения толерантности к глюкозе, стеатоза печени, дислипидемии, и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение описанное в этом документе применяется для лечения ожирения и/или осложнений ожирения путем модулирования Akt3 и отсутствия модулирования регуляторных T-клеток.

Воспалительные заболевания

[0324] Akt3 сигнализация связана с острым или хроническим воспалением, являющимся частью воспалительных заболеваний. В одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения или предотвращения воспалительного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту композиции, содержащей модулятор Akt3 в количестве, эффективном для модулирования Akt3 сигнализации и лечения или задержки прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, модулятор Akt3 активирует Akt3 сигнализацию и/или повышает активность и производство Treg, что приводит к иммуносупрессивному эффекту.

[0325] Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний включают atopический дерматит, аллергию, астму и их комбинации.

Вызванная вирусом воспалительная реакция

[0326] Akt3 сигнализация связана с острым иммунным ответом, являющимся частью вызванных вирусом воспалительных реакций, таких как тяжёлый острый респираторный синдром (“SARS”) и коронавирусное заболевание 2019 (“COVID-19”). Таким образом, в одном варианте осуществления данного изобретения, способ лечения вызванных вирусом воспалительных реакций у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту модулятора Akt3 в количестве, эффективном для обращения вспять или замедления прогрессирования заболевания.

Онкологическое заболевание

[0327] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, описывается способ лечения или предотвращения онкологического заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включая модулирование сигнальных путей Akt3 посредством введения субъекту эффективного количества соединения Формулы Ia, Ib или Ic в соответствии с описанием, приведенным в этом документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы Ia, Ib или Ic ингибирует Akt3 сигнализацию и/или снижает активность и производство Treg, что приводит к эффекту активации иммунного ответа.

[0328] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, онкологическое заболевание выбирают из группы, состоящей из рака мочевого пузыря,

рака мозга, рака груди, рака шейки матки, рака прямой кишки, рака пищевода, рака почек, рака печени, рака легких, рака носоглотки, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака кожи, рака желудка, рака матки, рака яичников и рака яичек, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, и их комбинаций.

[0329] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения и композиции по данному изобретению пригодны для лечения лейкемии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения и композиции по данному изобретению ингибирующие Akt3 являются пригодными для лечения лейкемии. В этих вариантах осуществления данного изобретения, соединения и композиции по данному изобретению ингибирующие Akt3 пригодны *in vivo* и *ex vivo* в качестве медикаментов, стимулирующих иммунный ответ. Способность к ингибированию Akt3 и тем самым к ингибированию или понижению Treg-опосредствованного иммунного подавления способствует более сильному иммунному ответу. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения и композиции по данному изобретению также пригодны для стимулирования или усиления иммуностимулирующего или –активирующего ответа, включающего Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения и композиции по данному изобретению являются пригодными для стимулирования или усиления иммунного ответа у субъекта для лечения лейкемии путем селективного ингибирования Akt3. В этих вариантах осуществления данного изобретения, соединения и композиции по данному изобретению можно вводить субъекту в количестве, эффективном для стимулирования Т-клеток субъекта. Типы лейкемии, которые можно лечить с помощью соединений и композиций по данному изобретению включают, не ограничиваясь этим, острую миелоидную лейкемию (AML), хроническую миелоидную лейкемию (CML), острую лимфоцитарную лейкемию (ALL), хроническую лимфоцитарную лейкемию (CLL), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL) и хроническую миеломоноцитарную лейкемию (CMML).

[0330] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, ATLL диагностируют почти исключительно у взрослых людей со средним возрастом около середины 60 лет. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, есть четыре типа ATLL: (1) острый, (2) хронический, (3) тлеющий, и (4) лимфоматозный. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, острая форма ATLL является наиболее часто встречающейся формой, и характеризуется большим

количеством белых кровяных телец, гиперкальциемией, органимегалией и высоким уровнем лактозы дегидрогеназы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, лимфоматозный тип ATLL проявляется циркуляцией лимфоцитов в лимфоузлах в количестве менее 1%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, хронический и тлеющий типы ATLL характеризуются менее агрессивным клиническим течением и допускают более долгое выживание. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, четырехлетнее выживание в случае острого и лимфоматозного ATLL наблюдается менее чем в 5% случаев. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, при хронической и тлеющей форме ATLL четырехлетнее выживание наблюдается в 26,9% и 62% случаев, соответственно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых вызывается человеческим Т-клеточным лимфотропным вирусом (HTLV-1).

[0331] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения и композиции по данному изобретению являются пригодными для лечения ATLL. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения и композиции по данному изобретению ингибирующие Akt3 являются пригодными для лечения ATLL. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Tregs экспрессирующие CD25 и FoxP3 могут трансформироваться в ATLL клетки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, ATLL клетки воспроизводят фенотип активированных хелперных Т-клеток, но проявляют высокую иммуносупрессивную активность. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения и композиции по данному изобретению, ингибирующие Akt3, понижают иммуносупрессивный ответ ATLL клеток. В других вариантах осуществления данного изобретения, соединения и композиции по данному изобретению, ингибирующие Akt3, усиливают иммуностимуляторный ответ для преодоления высокой иммуносупрессивной активности ATLL клеток.

[0332] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения и композиции по данному изобретению, являющиеся пригодными для лечения лейкемии или ATLL, понижают или ингибируют иммуносупрессивный ответ, такой как, не ограничиваясь этим, иммуносупрессивная функция натуральных Treg (nTreg) клеток и индукция обычных Т-клеток в индуцированные Treg (iTreg). В этих вариантах осуществления данного изобретения, иммуносупрессивная функция nTreg клеток,

являющаяся пониженной или ингибированной, является секрецией одного или нескольких противовоспалительных цитокинов, таких как, не ограничиваясь этим, IL10, TGF β или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, способы лечения лейкемии или Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых включают введение субъекту второго активного агента, такого как, не ограничиваясь этим, противорвотного медикамента, химиотерапевтического медикамента или стимулирующего агента (например, циклофосфида).

Аутоиммунные заболевания

[0333] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, заболевание является аутоиммунным заболеванием. Неограничивающие примеры аутоиммунных заболеваний включают таковые из группы, состоящей из ахалазии, болезни Аддисона, синдром Стилла взрослых, агаммаглобулинемии, круговой алопеции, амилоидоза, ревматоидного спондилита, гломерулонефрита с образованием антител к базальной мембране в сочетании с гемофтизом и легочным гемосидерозом, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунного ангионевротического отёка, аутоиммунной вегетососудистой дистонии, аутоиммунного энцефаломиелита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, аутоиммунного миокардита, аутоиммунного овариита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной уртикарии, аксонной и нейронной невропатии, периаксиального концентрического энцефалита, болезни Бехчета, доброкачественного пемфигоида слизистых оболочек, буллёзного пемфигоида, ангиофолликулярной лимфоидной гиперплазии, глютенчувствительной целиакии, болезни Шагаса, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита, синдрома Черджа-Строса, эозинофильного гранулематоза, рубцующегося пемфигоида, синдрома Когана, холодовой аутоиммунной гемолитической анемии, врождённой блокады сердца, миокардита Коксаки, КРЕСТ-синдрома, болезни Крона, герпетиформного дерматита, дерматомиозита, болезни Девика (оптиконевромиелита), дискоидной волчанки, синдрома Дресслера, эндометриоза, эозинофильного эзофагита, эозинофильного фасциита, узелковой эритемы, первичной криоглобулинемии смешанного типа, синдрома Эванса, фибромиалгии, фиброзирующего альвеолита, гигантоклеточного артериита (темпорального артериита), гигантоклеточного миокардита, гломерулонефрита, синдрома Гудпасчера, гранулематоза с ангиопатией, базедовой

болезни, острого идиопатического полиневрита, тиреоидита Хашимото, гемолитической анемии, болезни Шенлейн-Геноха, пемфигоида беременных, гнойного гидраденита (инверсного акне), гипогаммаглобулинемии, IgA нефропатии, IgG4-связанного склерозирующего заболевания, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, миозита с включёнными тельцами, интерстициального цистита, ювенильного артрита, ювенильного диабета (диабета 1 типа), ювенильного миозита, заболевания Кавасаки, синдрома Ламберта-Итона, лейкоцистокластического васкулита, красного плоского лишая, склеротического лишая, деревянистого конъюнктивита, IgA зависимого линейного дерматоза, волчанки, хронической болезни Лайма, болезни Меньера, микроскопического полиангиита, смешанного поражения соединительной ткани, язвы Мурена, болезни Мухи-Габерманна, мультифокальной моторной невропатии, рассеянного склероза, тяжёлой псевдопаралитической миастении, миозита, нарколепсии, неонатальной волчанки, нейромиелита зрительного нерва, нейтропении, глазного рубцующегося пемфигоида, неврита зрительного нерва, палиндромного ревматизма, детского аутоиммунного нервно-психиатрического расстройства, паранеопластической дегенерации мозжечка, ночной пароксизмальной гемоглобинурии, синдрома Перри-Ромберга, парспланита (периферического увеита), синдрома Парсонажа-Тюрнера, пемфигуса, периферической невропатии, околовенозного энцефаломиелита, пернициозной анемии, ROEMS-синдрома, нодозного полиартериита, полигландулярного синдрома I типа, полигландулярного синдрома II типа, полигландулярного синдрома III типа, ревматической полимиалгии, полимиозита, постинфарктного синдрома, посткардиотомного синдрома, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, прогестеронного дерматита, псориаза, псориатического артрита, истинной эритроцитарной аплазии, гангренозной приодермии, феномена Рейно, реактивного артрита, симпатической рефлекторной дистрофии, рецидивирующего полихондрита, синдрома беспокойных ног, ретроперитонеального фиброза, ревматической лихорадки, ревматического артрита, саркоидоза, синдрома Шмидта, склерита, склеродермы, синдрома Сёгрена, аутоиммунности спермы и тестикул, синдрома ригидного человека, подострого септического эндокардита, синдрома Сусака, симпатической офтальмии, синдрома Такаюсу, темпорального артериита (гигантоклеточного артериита), тромбоцитопенической пурпуры, синдрома Толоса-Ханта, поперечного миелита, язвенного колита, недифференцированного заболевания соединительной ткани, увеита, васкулита, витилиго, синдрома Фогта-Коянаги-Харада.

Другие показания

[0334] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение по данному изобретению модулирует Akt3 и используется для лечения синдрома войны в Заливе, туберозного склероза, пигментной дегенерации сетчатки, отторжения трансплантата, ишемического повреждения тканей или травматического повреждения тканей. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, отторжение трансплантата является болезнью "трансплантат против хозяина". В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение по данному изобретению используется для лечения пигментной дегенерации сетчатки путем модулирования Akt3 и отсутствия модулирования регуляторных Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение по данному изобретению используется для лечения ишемического повреждения тканей или травматического повреждения тканей. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, ишемическое повреждение тканей или травматическое повреждение тканей является ишемическим повреждением тканей мозга или травматическим повреждением тканей мозга.

Способы комбинационной терапии

[0335] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, описанные соединения можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, по отдельности или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения и дополнительные терапевтические агенты вводятся отдельно, но одновременно. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения и дополнительный терапевтический агент вводятся как часть одной и той же композиции. В других вариантах осуществления данного изобретения, соединения и второй терапевтический агент вводятся отдельно и в разное время, но как часть одного и того же режима лечения.

[0336] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, субъекту может вводиться первый терапевтический агент 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более часов или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более дней до введения второго терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, субъекту можно вводить одна или несколько доз первого агента каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35 или 48 дней до

первого введения второго агента. Соединения по данному изобретению могут являться первым или вторым терапевтическим агентом.

[0337] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения и дополнительный терапевтический агент можно вводить как часть режима лечения. Например, если первый терапевтический агент может вводиться субъекту каждый четвертый день, второй терапевтический агент может вводиться в первый, второй, третий или четвертый день, или в их комбинации. Первый терапевтический агент или второй терапевтический агент могут повторно вводиться в течение всего курса лечения.

[0338] Типичные дополнительные терапевтические агенты включают, не ограничиваясь этим, цитокины, химиотерапевтические агенты, радионуклиды, другие иммунотерапевтические агенты, ферменты, антибиотики, противовирусные агенты (например, ингибиторы протеазы, отдельно или в комбинации с нуклеозидами для лечения ВИЧ или гепатитов В или С), противопаразитные агенты (например, противогельминтные агенты), факторы роста, ингибиторы роста, гормоны, антагонисты гормонов, антитела и их биоактивные фрагменты (включая гуманизированные, одноцепочные и химерные антитела), антигены и вакцинные составы (включая вспомогательные средства), пептидные медикаменты, противовоспалительные агенты, лиганды связывающие Toll-подобные рецепторы (включая, но не ограничиваясь этим, CpG олигонуклеотиды) для активации врожденной иммунной системы, молекулы, которые мобилизуют и оптимизируют адаптивную иммунную систему, другие молекулы которые активируют или усиливают действие цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток и хелперных Т-клеток, и другие молекулы, деактивирующие или ослабляющие супрессорные или регуляторные Т-клетки.

[0339] Дополнительные терапевтические агенты выбирают в зависимости от состояния, заболевания или расстройства, в отношении которого необходимо лечение. Например, соединения по данному изобретению можно вводить совместно с одним или несколькими дополнительными агентами, которые усиливают или стимулируют иммунный ответ, или ослабляют или ингибируют иммунный ответ.

Химиотерапевтические агенты

[0340] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения по данному изобретению можно комбинировать с одним или несколькими

химиотерапевтическими агентами или проапоптоическими агентами. Примеры химиотерапевтических агентов включают, не ограничиваясь этим, амсакрин, блеомицин, бусульфан, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, крисантаспаза, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, доцетаксель, доксорубицин, эпирубицин, этопозид, флударабин, фторурацил, гемцитабин, гидроксикарбамид, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, леуковорин, липосомальный доксорубицин, липосомальный даунорубицин, ломустин, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, митомицин, митоксантрон, оксилплатин, паклитаксель, пеметексед, пентостатин, прокарбазин, ралтитрексед, сатраплатин, стрептозоцин, тегафур-урацил, темозоломид, тенипосид, тиотепа, тиогуанин, топотекан, тресульфан, винбластин, винкристин, виндесин, винорелбин или их комбинации. Примеры проапоптоических агентов включают, не ограничиваясь этим, флударабинетауреспорин, циклогексимид, актиномицин D, лактосилцерамид, 15d-PGJ(2) их комбинации.

Противовоспалительные агенты

[0341] Другие дополнительные терапевтические агенты включают, не ограничиваясь этим, противовоспалительные агенты. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, противовоспалительный агент может быть нестероидным, стероидным или их комбинаций. В одном варианте осуществления данного изобретения предлагаются пероральные композиции содержащие приблизительно от 1% (м/м) до приблизительно 5% (м/м), обычно приблизительно 2,5 % (м/м) противовоспалительного агента. Примеры нестероидных противовоспалительных агентов включают, не ограничиваясь этим, оксикамы, такие как пироксикам, изоксикам, теноксикам, судоксикам; салицилаты, такие как аспирин, дисалсид, бенорилат, трилизат, сафаприн, солприн, дифлунизал и фендосал; производные уксусной кислоты, такие как диклофенак, фенклофенак, индометацин, сулиндак, толметин, изоксепак, фурофенак, тиопинак, зидометацин, ацематацин, фентиазак, зомепаирак, клинданак, оксепинак, фелбинак и кеторолак; фенаматы, такие как мефенамик, меклофенамик, флуфенамик, нифлумик и толфенамовые кислоты; производные пропионовой кислоты, такие как ибупрофен, напроксен, беноксапрофен, флурбипрофен, кетопрофен, фенопрофен, фенбуфен, индопрофен, пирпрофен, карпрофен, оксапрозин, пранопррофен, миропрофен, тиоксапрофен, супрофен, алминопрофен и тиaproфеник; пиразолы, такие как фенилбутазон, оксифенбутазон,

фепразон, азапропазон и триметазон. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения также можно использовать смеси этих нестероидных противовоспалительных агентов.

[0342] Примеры стероидных противовоспалительных медикаментов включают, не ограничиваясь этим, кортикостероиды, такие как гидрокортизон, гидроксил-триамцинолон, альфа-метил дексаметазон, дексаметазон-фосфат, беклометазон дипропионат, клобетазол валерат, десонид, дезоксиметазон, дезоксикортикостерон ацетат, дексаметазон, дихлоризон, дифторазин диацетат, дифлукортолон валерат, флуадренолон, флуклоролон ацетонид, флудрокортизон, флуметазон пивалат, флуоцинолон ацетонид, флуоцинонид, флукортин бутилэфир, флукортолон, флупредниден (флупреднилиден) ацетат, флурандренолон, галцинонид, гидрокортизон ацетат, гидрокортизон бутиран, метилпреднизолон, триамцинолон ацетонид, кортизон, кортодоксон, флуцетонид, флудрокортизон, дифторсон диацетат, флуадренолон, флудрокортизон, дифлуросон диацетат, флуадренолон ацетонид, медризон, амцинафел, амцинафид, бетаметазон и его эфиры, хлорпреднизон, хлорпреднизон ацетат, клокортелон, клесцинолон, дихлоризон, дифлурпреднат, флуклоронид, флунизолид, фторметалон, флуперолон, флупреднизолон, гидрокортизон валерат, гидрокортизон циклопентилпропионат, гидрокортамат, мепреднизон, параметазон, преднизолон, преднизон, беклометазон дипропионат, триамцинолон и их смеси.

Иммуносупрессивные агенты

[0343] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение по данному изобретению понижает активность или производство Treg. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение по данному изобретению используют в индукционной терапии онкологических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение по данному изобретению используют в комбинации с другими иммунными терапевтическими агентами, иммуномодуляторами, костимулирующими активирующими агонистами, другими цитокинами, хемокинами, факторами, вакцинами, онколитическими вирусами, клеточной терапией, малыми молекулами, таргетированной терапией, химиотерапией и радиационной терапией. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, иммуномодуляторы включают ингибиторы контрольных точек, такие как анти-PD1, анти-CTLA4, анти-TIM3, анти-LAG3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, костимулирующие активирующие агонисты

включают анти-OX40, анти-GITR, и подобные. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, клеточная терапия включает генно-инженерные Т-клетки, CAR-T, TCR-T-клетки и другие.

[0344] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение по данному изобретению используют в комбинации с другими иммунными терапевтическими агентами, иммуномодуляторами, биологическими агентами (например, антителами), вакцинами, малыми молекулами, таргетированной терапией, противовоспалительной терапией, клеточной терапией (например, генно-инженерные Tregs и другие типы клеток, химиотерапией и радиационной терапией).

[0345] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение по данному изобретению, одно или в комбинации с другими агентами, вводят *in vivo* пациенту внутривенно, внутримышечно или другими парентеральными способами. Они также можно вводить интраназально, ингаляционно, ректально, вагинально, местно, перорально или в виде имплантов. В других вариантах осуществления данного изобретения, соединение по данному изобретению, одно или в комбинации с другими агентами, применяется *ex vivo* для улучшения функции супрессивных Tregs, включая натуральные Tregs, индуцированные Tregs, генно-инженерные Tregs и другие типы супрессивных Т-клеток, которые затем возможно могут применяться для лечения пациента.

[0346] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент является иммуносупрессантом. Иммуносупрессивные агенты включают, не ограничиваясь этим, антитела против других лимфоцитных маркеров поверхности (например, CD40, альфа-4 интегрин) или против цитокинов, рекомбинантные белки (например, CTLA-4-Ig (Orencia[®]), TNFR-Ig (Enbrel[®])), TNF-α блокаторы, такие как Enbrel, Remicade, Cimzia, и Humira, циклофосфамид (“CTX”) (например, Endoksan[®], Цитоксан[®], Heosar[®], Procytox[®], и Revimmune™), метотрексат (“MTX”) (напр., Rheumatrex[®] и Trexall[®]), белимумаб (напр., Benlysta[®]), другие иммуносупрессивные медикаменты (например, циклоспорин А, FK506-подобные соединения, рапамициновые соединения и стероиды), анти-пролиферативные средства, цитотоксичные агенты и другие соединения, которые могут помочь в иммуносупрессии.

[0347] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент может быть ингибитором иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент может быть рекомбинантным белком CTLA-4, таким как CTLA-4-Ig (абатацепт). Рекомбинантные белки CTLA-4-Ig могут соеверноваться с костимуляторным рецептором, CD28, на Т-клетках за связывание CD80/CD86 (B7-1/B7-2) на антиген-презентирующих клетках, и таким образом ингибировать активацию Т-клеток. В другом варианте осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент является рекомбинантным белком CTLA-4-Ig известным как белатацепт. Белатацепт содержит два аминокислотных замещения (L104E и A29Y) которые могут существенно повысить его авидность к CD86 *in vivo*. В другом варианте осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент является Маху-4.

[0348] В другом варианте осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент является СТХ. СТХ (непатентованое название для Endoxan[®], Cytoxan[®], Neosar[®], Procytox[®], and Revimmune[™]), также известный как цитофосфан, является алкилирующим агентом нитроиприта из оксазофориновой группы. Его можно использовать для лечения многих видов онкологических заболеваний и некоторых аутоиммунных заболеваний. СТХ является медикаментом первого выбора при лечении диффузного пролиферативного гломерулонефрита у пациентов с почечной волчанкой.

[0349] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент может вводиться в эффективном количестве для снижения уровня антитела к двуспиральной ДНК (“анти-ds DNA”) в крови или сыворотке, и/или для понижения протеинурии у пациента, нуждающегося в этом.

[0350] В другом варианте осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент может повышать количество аденозина в сыворотке (см., например, WO 08/147482). Например, второй терапевтический агент может быть CD73-Ig, рекомбинантным CD73 или другим агентом (например, цитокином, моноклональным антителом или малой молекулой) который повышает экспрессию CD73 (см., например WO 04/084933). В другом варианте осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент является Интерфероном-бета.

[0351] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент может быть малой молекулой, которая ингибирует или уменьшает дифференциацию, пролиферацию, активность, производство цитокинов, и/или секрецию цитокинов Th1, Th17, Th22, и/или других клеток, которые выделяют или заставляют другие клетки выделять воспалительные молекулы, включая, но не ограничиваясь этим, IL-1 β , TNF- α , TGF-beta, IFN- γ , IL-18 IL-17, IL-6, IL-23, IL-22, IL-21, и MMPs. В другом варианте осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент является малой молекулой, которая взаимодействует с Tregs, повышает активность Treg, промотирует или повышает выделение IL-10 клетками Tregs, увеличивает количество Tregs, увеличивает суппрессивную способность Tregs или их комбинацию.

[0352] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, композиция повышает активность или производство Treg. Типичные агенты, повышающие Treg включают, не ограничиваясь этим, глюкокортикоид флутиказон, салметероал, антитела к IL-12, IFN- γ , и IL-4; витамин D3 и дексаметазон, и их комбинации.

[0353] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент является антителом, например, функционально-блокирующим антителом против провоспалительной молекулы, такой как IL-6, IL-23, IL-22 или IL-21.

[0354] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент включает нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент включает рибонуклеиновую кислоту.

Комбинированное лечение нейродегенеративных заболеваний

[0355] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения описанные в этом документе можно вводить вместе со вторым терапевтическим агентом, который выбирают в зависимости от стадии заболевания у субъекта. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, второй терапевтический агент может являться медикаментом для лечения болезни Альцгеймера.

Существующие медикаменты для лечения болезни Альцгеймера включают, не ограничиваясь этим, ингибиторы холинэстеразы, такие как донепезил, ривастигмин и галантамин; мемантин; антидепрессанты, такие как циталопрам, флуоксетин,

пароксетин, сертралин и тразадон; анксиолитики, такие как лоразепам и оксазепам; и антипсихотики, таких как арипипразол, клозапин, галоперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон и zipразодин.

[0356] В другом варианте осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент может быть медикаментом для лечения ALS. На данный момент два медикамента одобрены U.S. FDA для лечения ALS: рилузол и эдавараон. Оба медикамента продемонстрировали замедление прогрессирования ALS. В дополнение к рилузолу и эдавараону, субъекты с ALS можно также лечить медикаментами, действующими на конкретные симптомы заболевания. Такие типичные медикаменты включают, не ограничиваясь этим, медикаменты для уменьшения спастичности, такие как антиспастики (например, баклофен, дантролен и диазепам); медикаменты для помощь в контролировании боли нервов, такие как амитриптилин, карбамазепин, дулоксетин, габапентин, ламотригин, милнаципран, нортриптилин, прегабалин и венлафаксин; и медикаменты для помощи в глотании, такие как тригексифенидил или амитриптилин.

[0357] В одном варианте осуществления данного изобретения, дополнительный терапевтический агент может быть медикаментом для лечения болезни Паркинсона. Существующие медикаменты для лечения болезни Паркинсона включают, не ограничиваясь этим, карбидопа-леведопа; агонисты допамина, такие как прамипексол, ропинирол и ротиготин; ингибиторы MAO B, такие как селегилин, расагилин и сафинамид; ингибиторы катехол O-метилтрансферазы, такие как энтакапон и толкапон; антихолинергические средства, такие как бентзтропин и тригексифенидил; и амантадин.

[0358] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, второй терапевтический агент может быть медикаментом для лечения болезни Гентингтона. Существующие медикаменты для лечения болезни Гентингтона включают, не ограничиваясь этим, тетрабеназин; антипсихотики, такие как галоперидол, хлорпромазин, рисперидон и кветиапин; амантадин; леветирацетам; клоназепам; антидепрессанты, такие как циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин и сертралин; и антиконвульсанты, такие как валпроат, карбамазепин и ламотригин.

Комбинированная терапия при потере веса

[0359] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения описанные в этом документе можно вводить субъекту с дополнительным терапевтическим агентом, который используют для лечения кахексии или экстремальной потери веса. Существующей стратегией для лечения кахексии и экстремальной потери веса является улучшение аппетита с помощью стимуляторов для обеспечения адекватного приема пищи. Для лечения онкологической кахексии применяли такие стимуляторы аппетита, как пищевые добавки, антагонисты 5-НТЗ и ингибиторы Cox-2.

[0360] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, стимуляторами аппетита могут быть например витамины, минералы или растения, включая, но не ограничиваясь этим, цинк, тиамин или рыбий жир. В другом варианте осуществления данного изобретения, стимуляторы аппетита являются медикаментами включая, но не ограничиваясь этим, дронабинол, мегестерол и оксандролон.

Эквиваленты

[0361] Репрезентативные примеры, приведенные ниже, призваны проиллюстрировать данное изобретение, но не имеют целью и не должны рассматриваться как ограничивающие объем данного изобретения. Из полного объема этого документа, включая нижеприведенные примеры и процитированные в этом документе ссылки на научные и патентные литературные источники, для специалиста в данной области будут очевидны различные модификации данного изобретения и иные варианты его реализации, в дополнение к показанным и описанным в этом документе. Необходимо учитывать, что содержание процитированных источников является включенным в этот документ посредством ссылки для иллюстрации уровня техники. Нижеприведенные примеры содержат важную дополнительную информацию, пояснения на примерах и указания, которые можно адаптировать для применения данного изобретения в различных вариантах его реализации и их эквивалентах.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Соединение 1 (3-((6-нитрохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

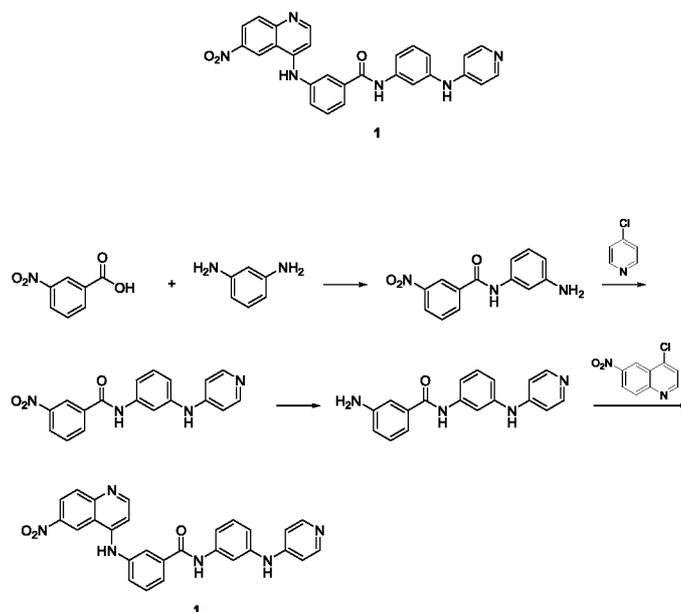


Схема 1

[0362] Как показано на Схеме 1, *meta*- нитробензойную кислоту связали реакцией присоединения с 1,3-фенилендиамином с использованием EDCI в присутствии HOBT и ДИРЕА. Полученный интермедиат связали реакцией присоединения с 4-хлор-пиридином с последующей реакцией нитрогруппы в аминогруппу с помощью Sn/HCl. Получившийся amino-интермедиат использовали в реакции с 4-хлор-6-нитро-хинолином в EtOH при кипячении в течение 3 часов с добавлением 2-3 капель TEA с получением мета-замещенного продукта Соединение 1. Целевой продукт выпал из реакционной смеси вскоре после достижения ею комнатной температуры и был отфильтрован и очищен путем перекристаллизации из смеси EtOH: диэтиловый эфир 1:1.

[0363] Соединения, показанные в последующих примерах, были получены способом, аналогичным описанному в экспериментальной процедуре Примера 1, и/или как описано ниже, и/или способом, известным в данной области техники.

[0364] Сокращения, использованные в последующих примерах, имеют следующее значение: DCE = дихлорэтан; DCM = дихлорметан; ДИЕРА или ДИРЕА = N,N-диизопропилэтиламин; DMAP = 4-диметиламинопиридин; DMF = диметилформамид; EA или EtOAc = этил ацетат; EDC или EDCI = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; HATU = 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат; HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография; PE = петролейный эфир; RT = время удерживания

(например, время удерживания HPLC); TEA = триэтиламин; TFA = трифторуксусная кислота; THF = тетрагидрофуран; и TsOH или TosOH = *p*-толуолсульфоновая кислота. Эти сокращения и определения не являются ограничивающими в отношении других сокращений и определений в этой заявке.

Пример 2: Соединение 2 (4-((3-((3-(пиридин-4-иламино)фенил)карбамоил)фенил)амино)хинолин-6-карбоксамид)

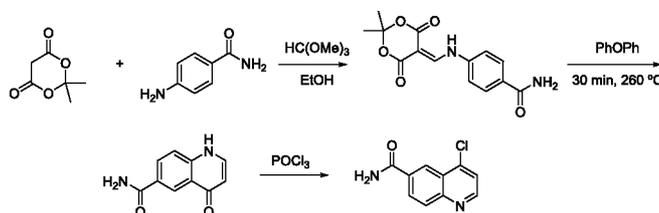
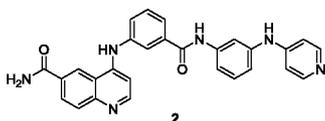


Схема 2

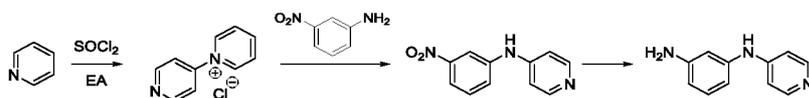


Схема 3

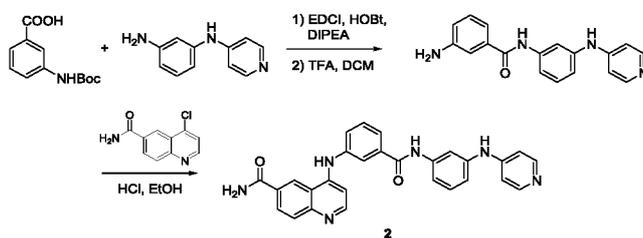


Схема 4

[0365] **Соединение 2** было получено по способу, показанному на Схемах 2-4.

Соединение 2 (4-((3-((3-(пиридин-4-иламино)фенил)карбамоил)фенил)амино)хинолин-6-карбоксамид)) было получено как показано на Схемах 2-4: C₂₈H₂₂N₆O₂; 474,52

г/моль; 30 мг; твердое вещество желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 475 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,451 мин, 100% (214 нм и 254 нм).

Пример 3: Соединение 3 (3-((6-(метилсульфонил)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

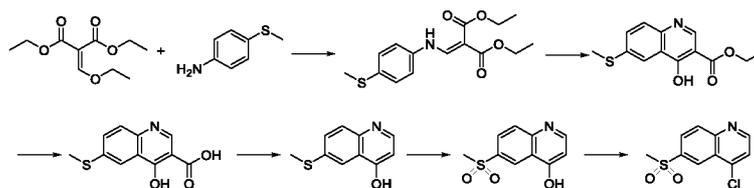
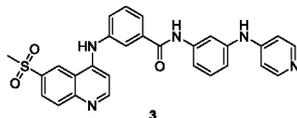


Схема 5

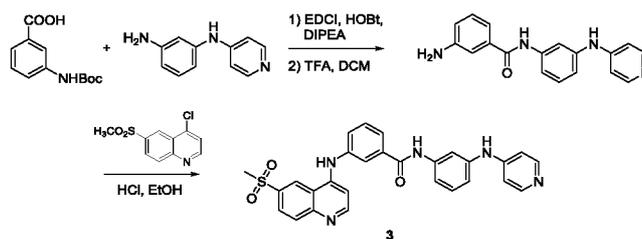


Схема 6

[0366] Соединение 3 было получено по способу, показанному на Схемах 5-6.

Соединение 3 (3-((6-(метилсульфонил)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схемах 5-6: $C_{28}H_{23}N_5O_3S$; 509,58 г/моль; 4 мг; твердое вещество желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 510 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,517 мин, 100% (214 нм и 254 нм).

Пример 4: Соединение 4 (3-((6-этинилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

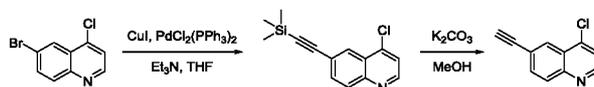
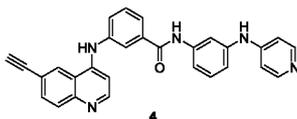


Схема 7

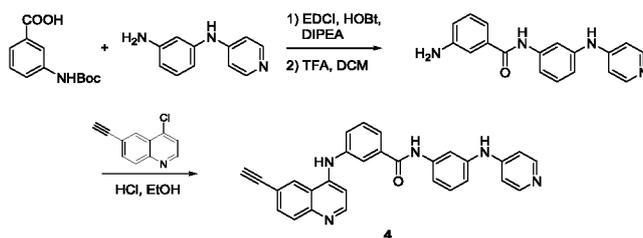


Схема 8

[0367] Соединение 4 было получено по способу, показанному на Схемах 7-8.

Соединение 4 (3-((6-этинилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схемах 7-8: $C_{29}H_{21}N_5O$; 455,52 г/моль; 30 мг; твердое вещество желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 456 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,665 мин, 100% (214 нм и 254 нм).

[0368] Пример 5: Соединение 5 (3-((6-азидохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

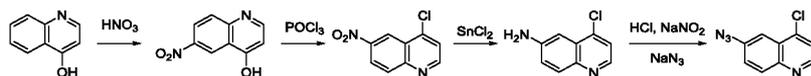
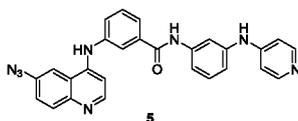


Схема 9

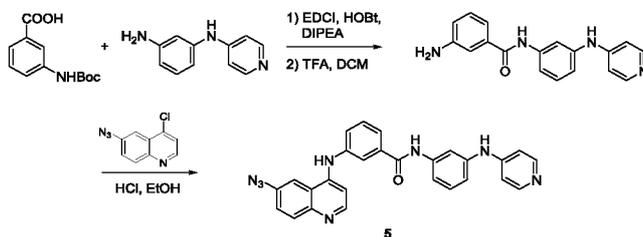


Схема 10

[0369] Соединение 5 было получено по способу, показанному на Схемах 9-10.

Соединение 5 (3-((6-азидохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схемах 9-10: $C_{27}H_{20}N_8O$;

472,51 г/моль; 30 мг; твердое вещество желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 473 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,696 мин, 100% (214 нм и 254 нм).

Пример 6: Соединение 6 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

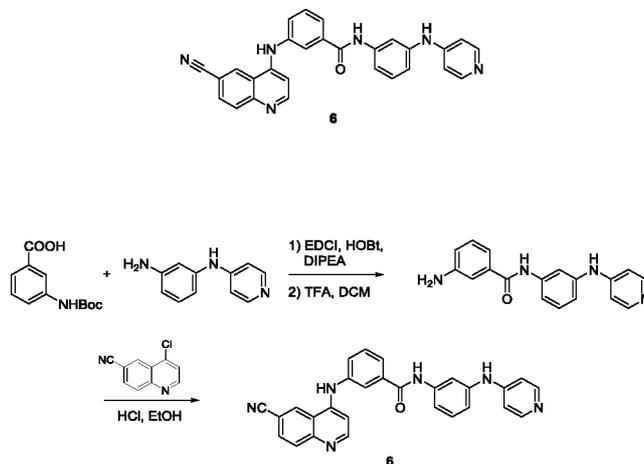


Схема 11

[0370] **Соединение 6** было получено по способу, показанному на Схеме 11.

Соединение 6 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 11: $C_{28}H_{20}N_6O$; 456,51 г/моль; 28 мг; твердое вещество желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 457 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,76 мин, >95% (214 нм).

Пример 7: Соединение 7 (3-((6-цианохинолин-4-ил)окси)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

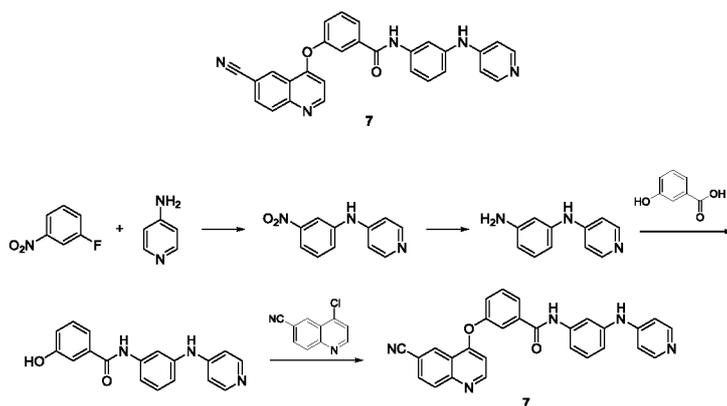


Схема 12

[0371] **Соединение 7** было получено по способу, показанному на Схеме 12.

Соединение 7 (3-((6-цианохинолин-4-ил)окси)-N-(3-(пиридин-4-

иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 12: $C_{28}H_{19}N_5O_2$; 457,49 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 458,1 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,825 мин, >95% (210 нм).

Пример 8: Соединение 8 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)

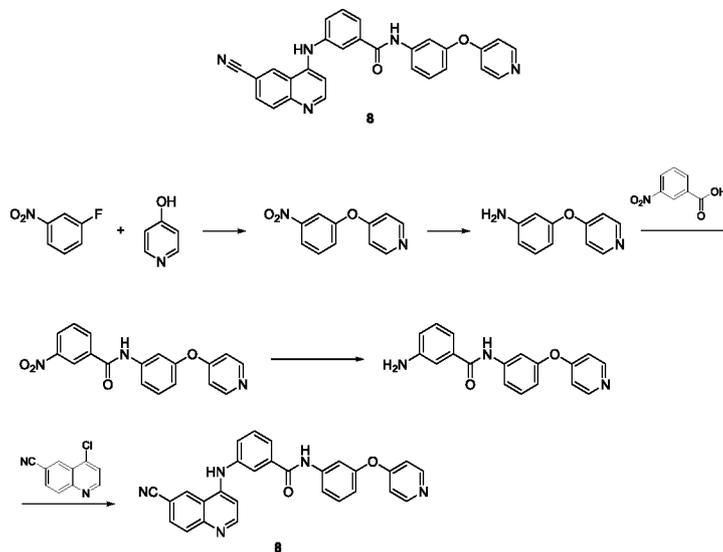


Схема 13

[0372] Соединение 8 было получено по способу, показанному на Схеме 13.

Соединение 8 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 13: $C_{28}H_{19}N_5O_2$; 457,49 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 458,1 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,531 мин, >97% (210 нм).

Пример 9: Соединение 9 (3-((6-фторхинолин-4-ил)окси)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

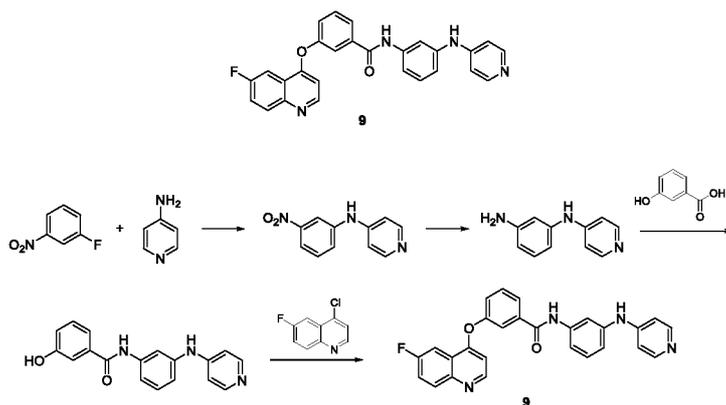


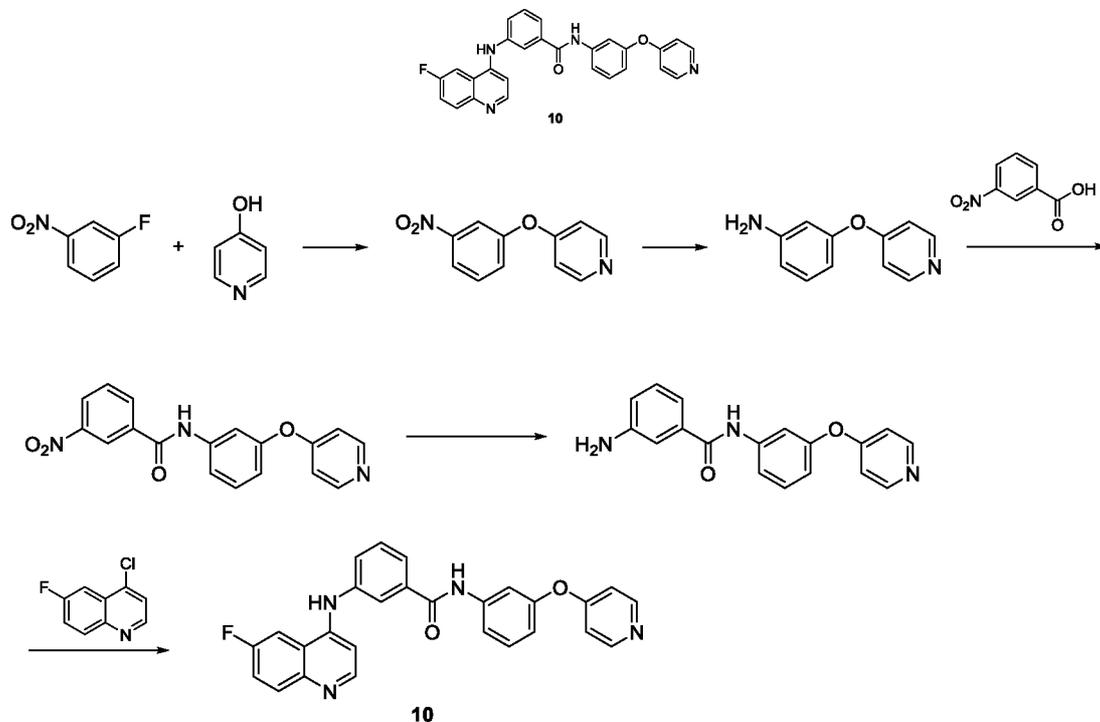
Схема 14

[0373] Соединение 9 было получено по способу, показанному на Схеме 14.

Соединение 9 (3-((6-фторхинолин-4-ил)окси)-N-(3-(пиридин-4-

иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 14: $C_{27}H_{19}FN_4O_2$; 450,47 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 451,1 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,784 мин, >98% (210 нм).

Пример 10: Соединение 10 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)

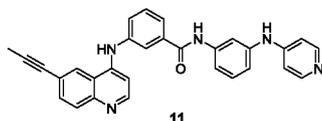


Scheme 15

[0374] **Соединение 10** было получено по способу, показанному на Схеме 15.

Соединение 10 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 15: $C_{27}H_{19}FN_4O_2$; 450,47 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 450,8 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,582 мин, >99% (210 нм).

Пример 11: Соединение 11 (3-((6-(проп-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



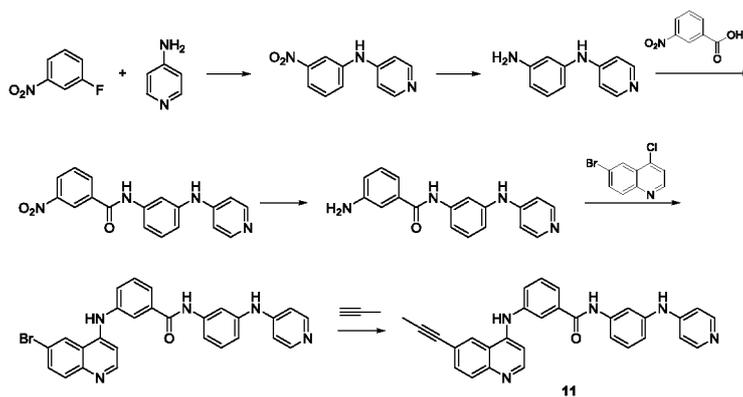


Схема 16

[0375] Соединение 11 было получено по способу, показанному на Схеме 16.

Соединение 11 (3-((6-(проп-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 16: $C_{30}H_{23}N_5O$; 469,55 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 470,2 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,833 мин, >99% (210 нм).

Пример 12: Соединение 12 (3-((6-фенилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

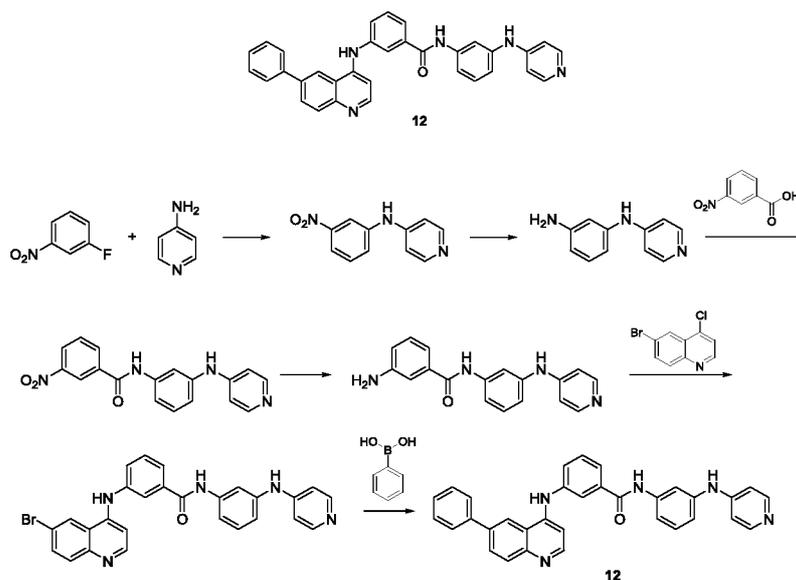


Схема 17

[0376] Соединение 12 было получено по способу, показанному на Схеме 17.

Соединение 12 (3-((6-фенилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 17: $C_{33}H_{25}N_5O$; 507,60 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 508,2 [M+H]^+$; LCMS RT = 3,192 мин, >98% (210 нм).

Пример 13: Соединение 13 (2-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоникотинамид)

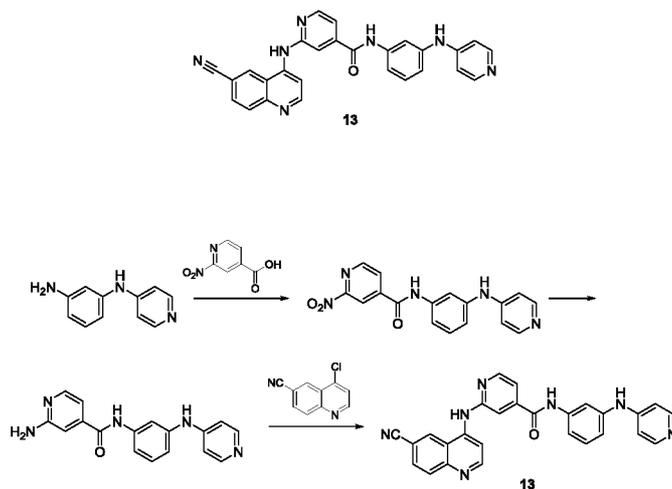


Схема 18

[0377] Соединение 13 было получено по способу, показанному на Схеме 18.

Соединение 13 (2-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоникотинамид) было получено как показано на Схеме 18:

$C_{27}H_{19}N_7O$; 457,50 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 458,2 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,588 мин, >98% (210 нм).

Пример 14: Соединение 14 (5-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)никотинамид)

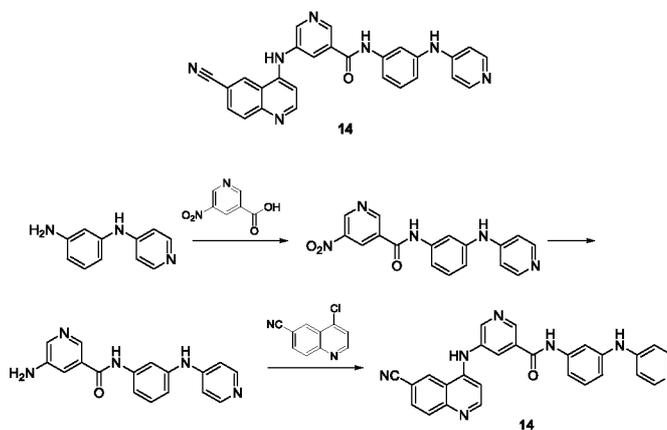


Схема 19

[0378] Соединение 14 было получено по способу, показанному на Схеме 19.

Соединение 14 (5-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)никотинамид) было получено как показано на Схеме 19: $C_{27}H_{19}N_7O$; 457,50 г/моль; 10 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 458 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,37 мин, >95% (214 нм).

Пример 15: Соединение 15 (5-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)никотинамид)

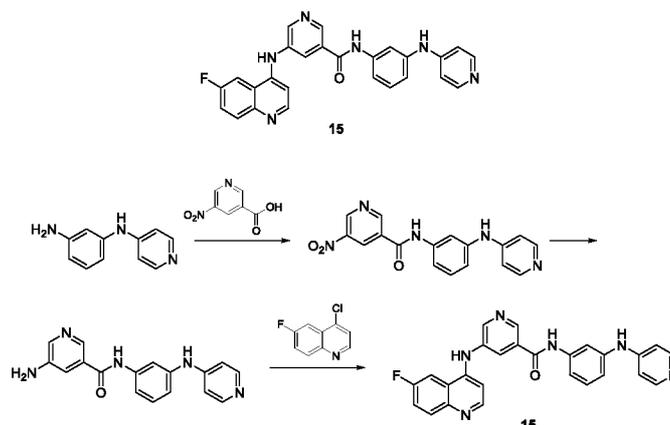


Схема 20

[0379] Соединение 15 было получено по способу, показанному на Схеме 20.

Соединение 15 (5-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)никотинамид) было получено как показано на Схеме 20: $C_{26}H_{19}FN_6O$; 450,48 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 451,1 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,437 мин, >96% (210 нм).

Пример 16: Соединение 16 (4-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)пиколинамид)

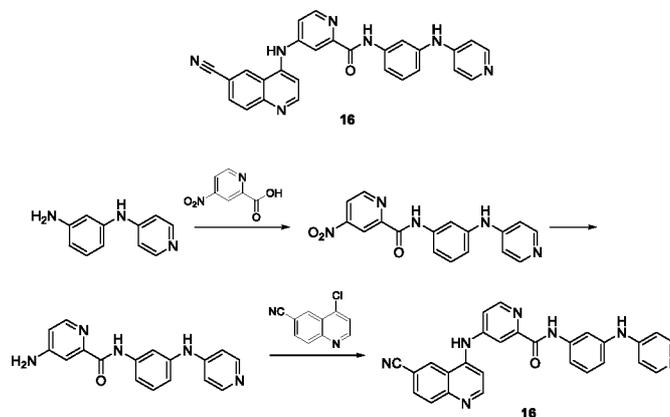


Схема 21

[0380] Соединение 16 было получено по способу, показанному на Схеме 21.

Соединение 16 (4-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)пиколинамид) было получено как показано на Схеме 21: $C_{27}H_{19}N_7O$; 457,50 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 458,2 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,571 мин, >95% (210 нм).

Пример 17: Соединение 17 (4-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)пиколинамид)

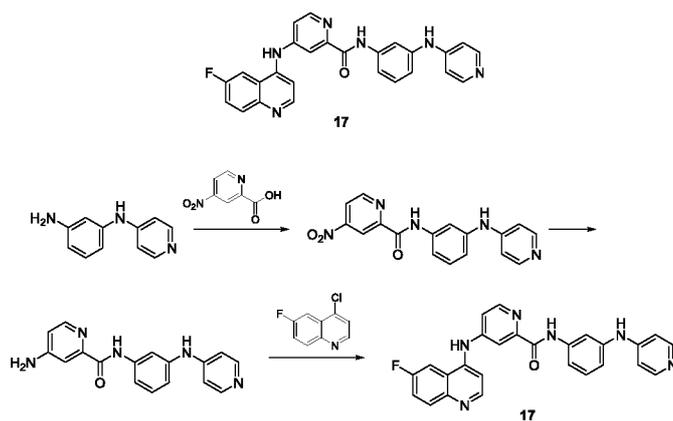


Схема 22

[0381] Соединение 17 было получено по способу, показанному на Схеме 22.

Соединение 17 (4-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)пиколинамид) было получено как показано на Схеме 22: $C_{26}H_{19}FN_6O$; 450,48 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 451,1 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,615 мин, >97% (210 нм).

Пример 18: Соединение 18 (6-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)пиколинамид)

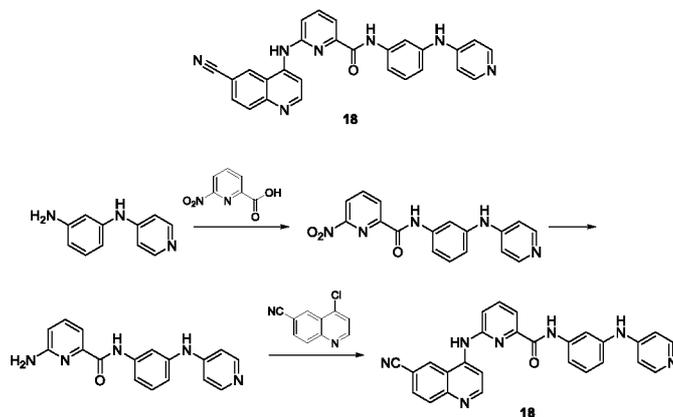
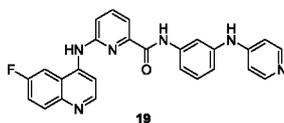


Схема 23

[0382] Соединение 18 было получено по способу, показанному на Схеме 23.

Соединение 18 (6-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)пиколинамид) было получено как показано на Схеме 23: $C_{27}H_{19}N_7O$; 457,50 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 458,2 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,638 мин, >99% (210 нм).

Пример 19: Соединение 19 (6-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)пиколинамид)



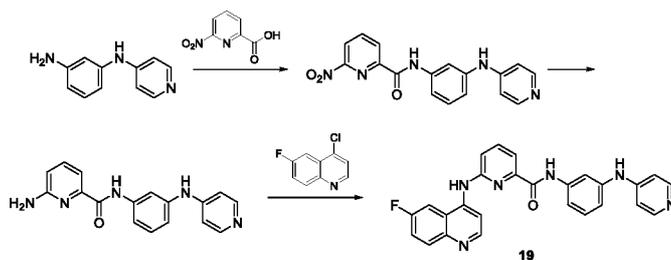


Схема 24

[0383] Соединение 19 было получено по способу, показанному на Схеме 24.

Соединение 19 (6-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)пиколинамид) было получено как показано на Схеме 24: $C_{26}H_{19}FN_6O$; 450,48 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 451,1 [M+H]^+$; LCMS RT = 3,485 мин, >98% (210 нм).

Пример 20: Соединение 20 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(6-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид)

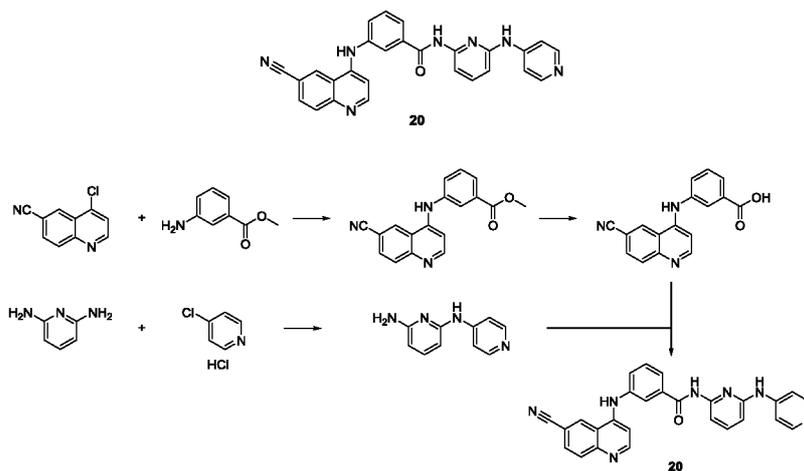
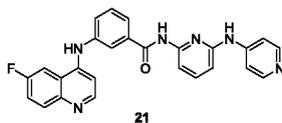


Схема 25

[0384] Соединение 20 было получено по способу, показанному на Схеме 25.

Соединение 20 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(6-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид) было получено как показано на Схеме 25: $C_{27}H_{19}N_7O$; 457,50 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 458,2 [M+H]^+$; LCMS RT = 6,381 мин, >99% (210 нм).

Пример 21: Соединение 21 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(6-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид)



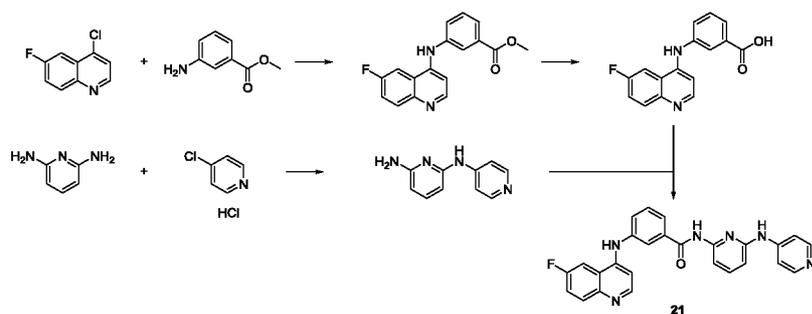


Схема 26

[0385] Соединение 21 было получено по способу, показанному на Схеме 26.

Соединение 21 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(6-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид) было получено как показано на Схеме 26: $C_{26}H_{19}FN_6O$; 450,48 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 451,1 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,375 мин, >98% (210 нм).

Пример 22: Соединение 22 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(2-(пиридин-4-иламино)пиридин-4-ил)бензамид)

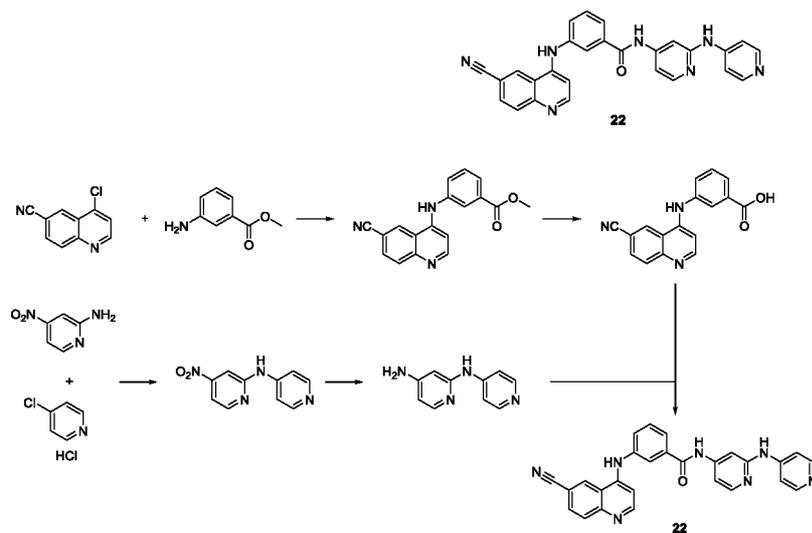
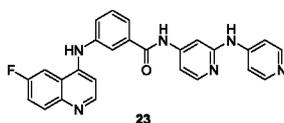


Схема 27

[0386] Соединение 22 было получено по способу, показанному на Схеме 27.

Соединение 22 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(2-(пиридин-4-иламино)пиридин-4-ил)бензамид) было получено как показано на Схеме 27: $C_{27}H_{19}N_7O$; 457,50 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 458,2 [M+H]^+$; LCMS RT = 5,950 мин, >96% (210 нм).

Пример 23: Соединение 23 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(2-(пиридин-4-иламино)пиридин-4-ил)бензамид)



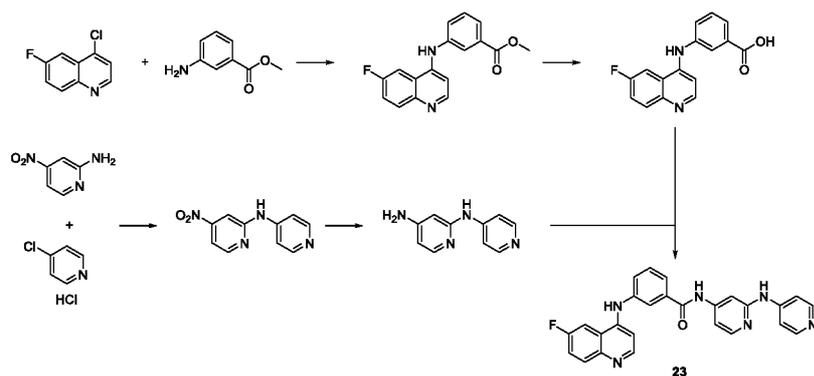


Схема 28

[0387] Соединение 23 было получено по способу, показанному на Схеме 28.

Соединение 23 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(2-(пиридин-4-иламино)пиридин-4-ил)бензамид) было получено как показано на Схеме 28: $C_{26}H_{19}FN_6O$; 450,48 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 451,0 [M+H]^+$; LCMS RT = 6,052 мин, >96% (210 нм).

Пример 24: Соединение 24 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(5-(пиридин-4-иламино)пиридин-3-ил)бензамид)

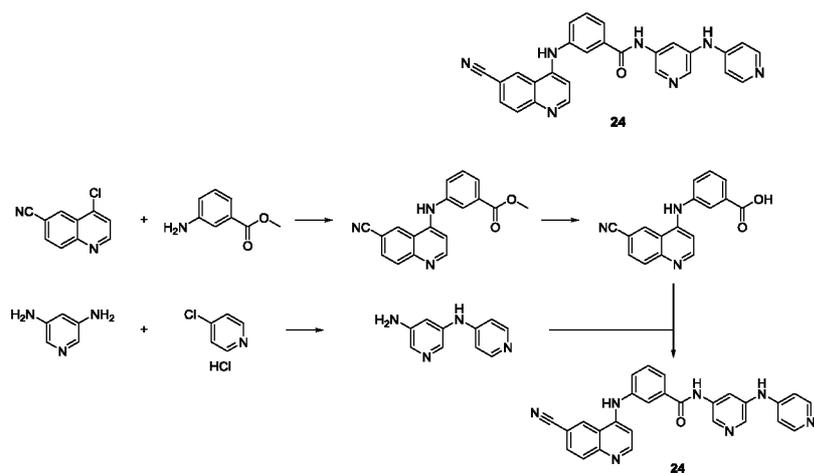
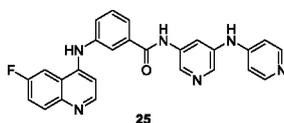


Схема 29

[0388] Соединение 24 было получено по способу, показанному на Схеме 29.

Соединение 24 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(5-(пиридин-4-иламино)пиридин-3-ил)бензамид) было получено как показано на Схеме 29: $C_{27}H_{19}N_7O$; 457,50 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 458,2 [M+H]^+$; LCMS RT = 5,908 мин, >97% (210 нм).

Пример 25: Соединение 25 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(5-(пиридин-4-иламино)пиридин-3-ил)бензамид)



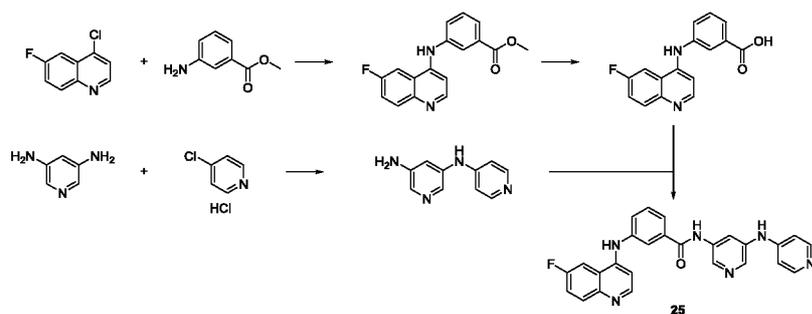


Схема 30

[0389] Соединение 25 было получено по способу, показанному на Схеме 30.

Соединение 25 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(5-(пиридин-4-иламино)пиридин-3-ил)бензамид) было получено как показано на Схеме 30: $C_{26}H_{19}FN_6O$; 450,48 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 451,2 [M+H]^+$; LCMS RT = 2,138 мин, >99% (210 нм).

Пример 26: Соединение 26 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид)

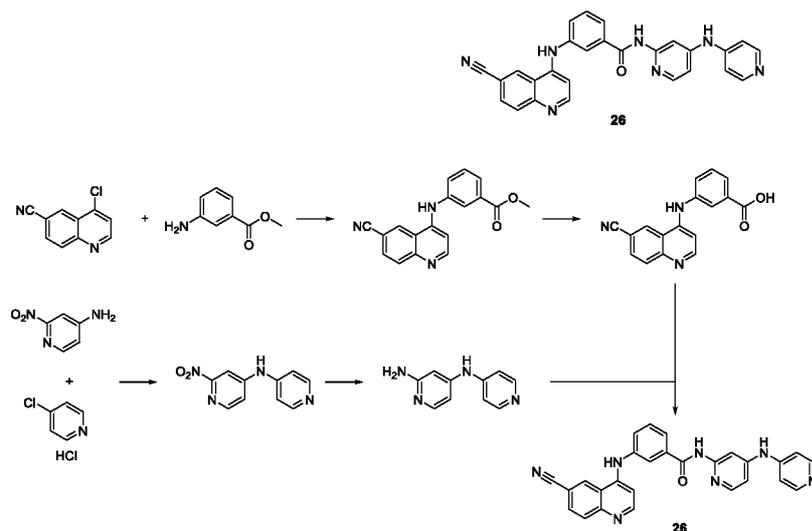
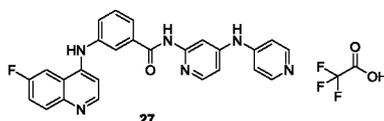


Схема 31

[0390] Соединение 26 было получено по способу, показанному на Схеме 31.

Соединение 26 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид) было получено как показано на Схеме 31: $C_{27}H_{19}N_7O$; 457,50 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 458,2 [M+H]^+$; LCMS RT = 6,075 мин, >95% (210 нм).

Пример 27: Соединение 27 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид 2,2,2-трифторацетат)



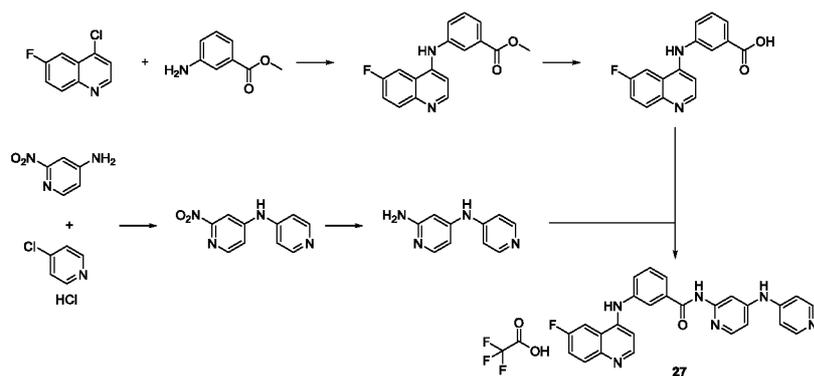


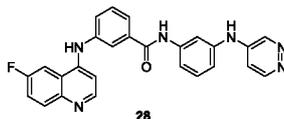
Схема 32

[0391] Соединение 27 было получено по способу, показанному на Схеме 32.

Соединение 27 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид 2,2,2-трифторацетат) было получено как показано на Схеме 32:

$C_{28}H_{20}F_4N_6O_3$; 564,50 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 451,1 [M+H]^+$; LCMS RT = 6,236 мин, >95% (210 нм).

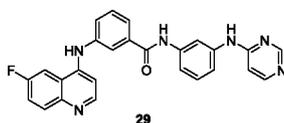
Пример 28: Соединение 28 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридазин-4-иламино)фенил)бензамид)



[0392] Соединение 28 было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение 28 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридазин-4-иламино)фенил)бензамид)

$C_{26}H_{19}FN_6O$; 450,48 г/моль; 45 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 451,2 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,621 мин, 98,91% (214 нм).

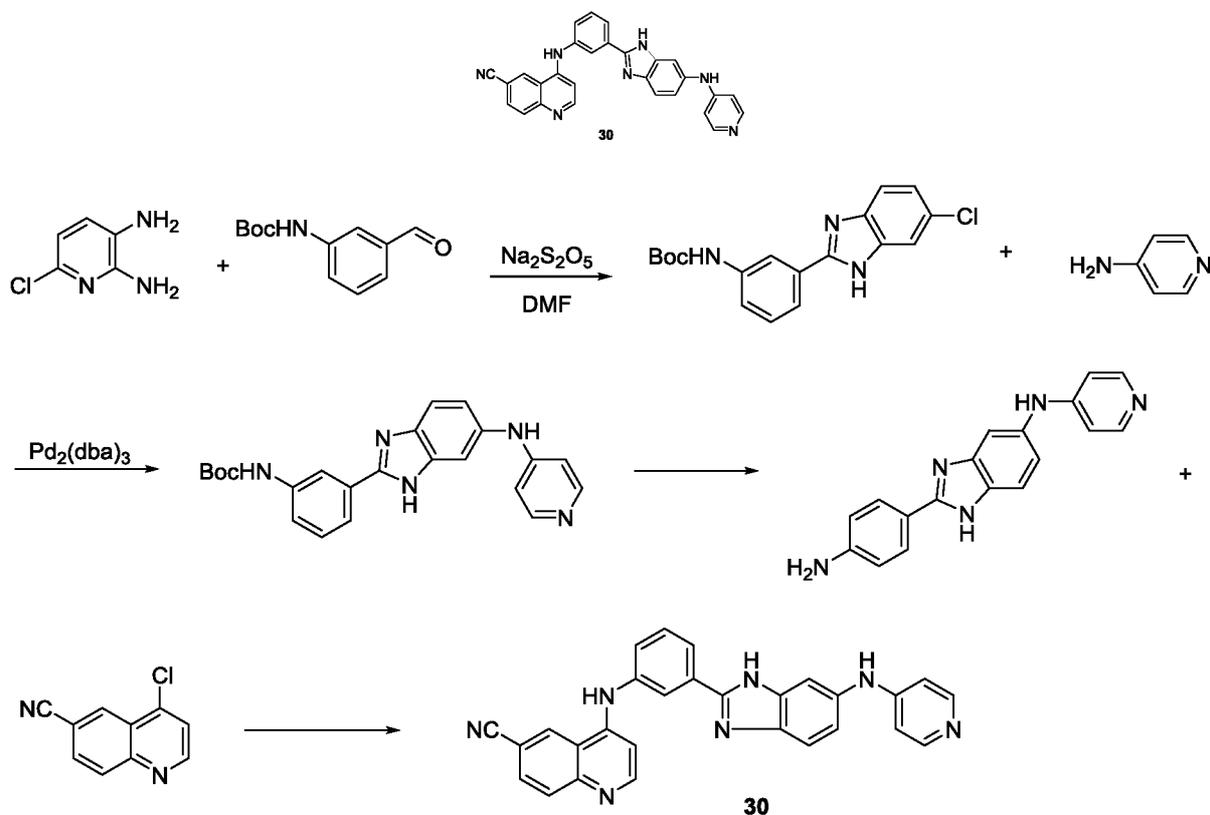
Пример 29: Соединение 29 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиримидин-4-иламино)фенил)бензамид)



[0393] Соединение 29 было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение 29 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиримидин-4-иламино)фенил)бензамид):

$C_{26}H_{19}FN_6O$; 450,48 г/моль; 50 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 451 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,604 мин, 100 % (214 нм).

Пример 30: Соединение 30 (4-((3-(6-(пиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)амино)хинолин-6-карбонитрил)



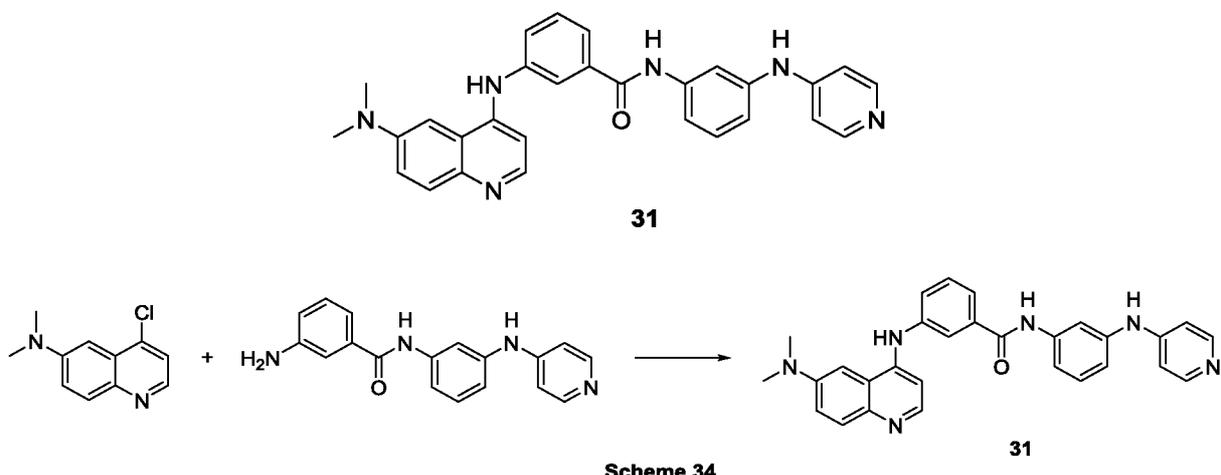
Scheme 33

[0394] Соединение 30 было получено по способу, показанному на Схеме 33.

Соединение 30 (4-((3-(6-(пиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)амино)хинолин-6-карбонитрил) было получено как показано на Схеме 33:

$C_{28}H_{19}N_7$; 453,51 г/моль; 22 мг; твердое вещество желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 454$ $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,634 мин, 100% (214 нм).

Пример 31: Соединение 31 (3-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

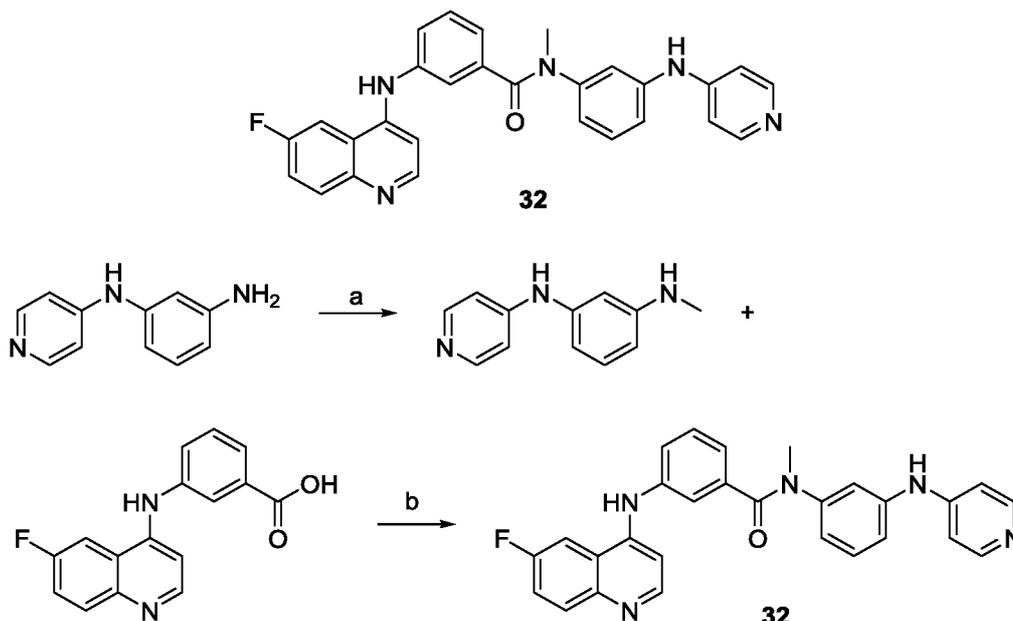


Scheme 34

[0395] Соединение 31 было получено по способу, показанному на Схеме 34.

Соединение 31 (3-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 34: $C_{29}H_{26}N_6O$; 474,57 г/моль; 12 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 475 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,48 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 32: Соединение 32 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-метил-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

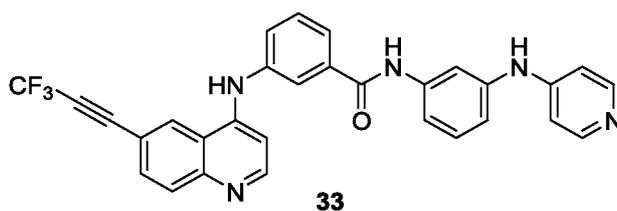


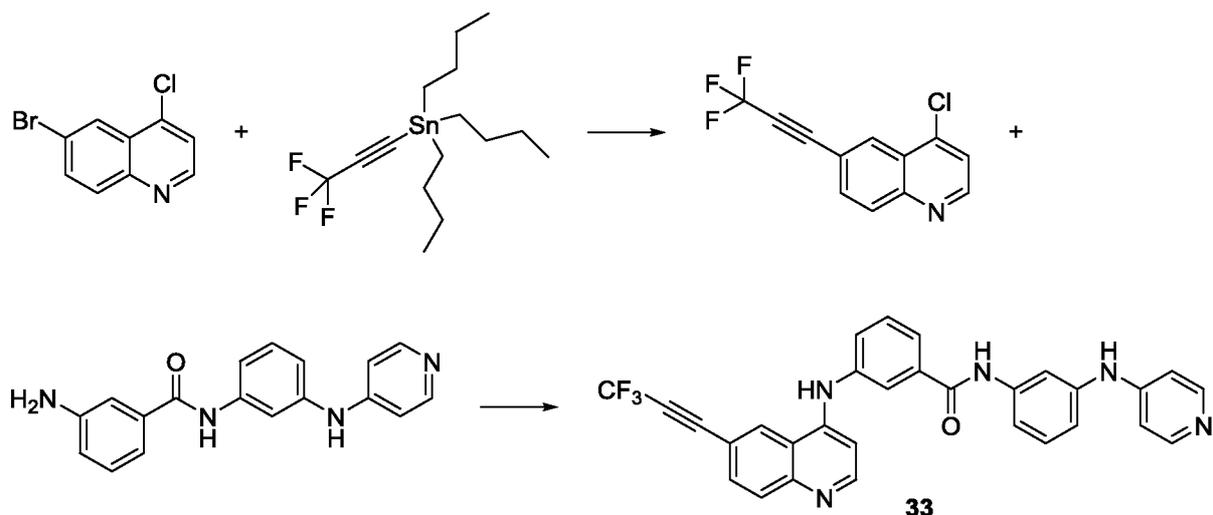
Scheme 35

[0396] Соединение 32 было получено по способу, показанному на Схеме 35.

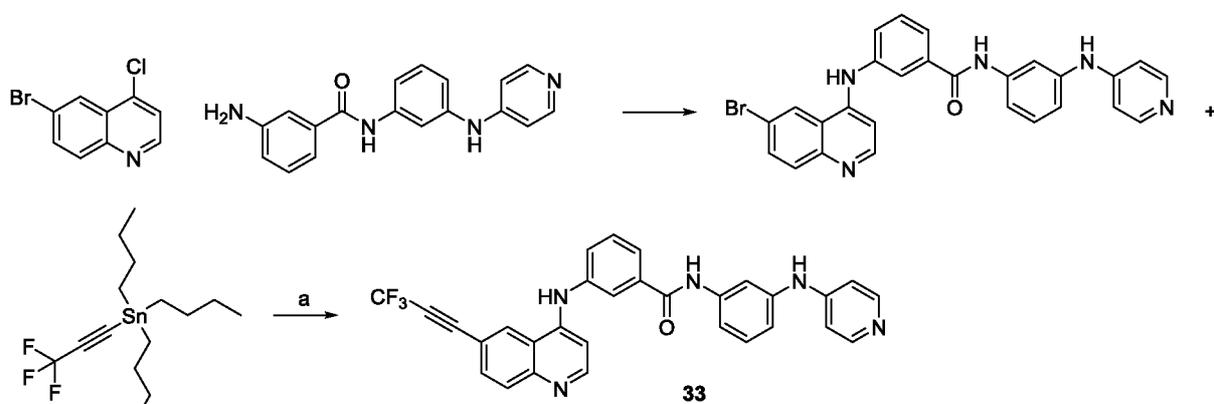
Соединение 32 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-метил-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 35, где стадия а включает MeI, CS_2CO_3 или HCHO, $NaBH(OAc)_3$ и стадия б включает PyBOP, Et_3N или EDCI или HATU; $C_{28}H_{22}FN_5O$; 463,52 г/моль; 16 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 464 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,38 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 33: Соединение 33 (N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-((6-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)бензамид)

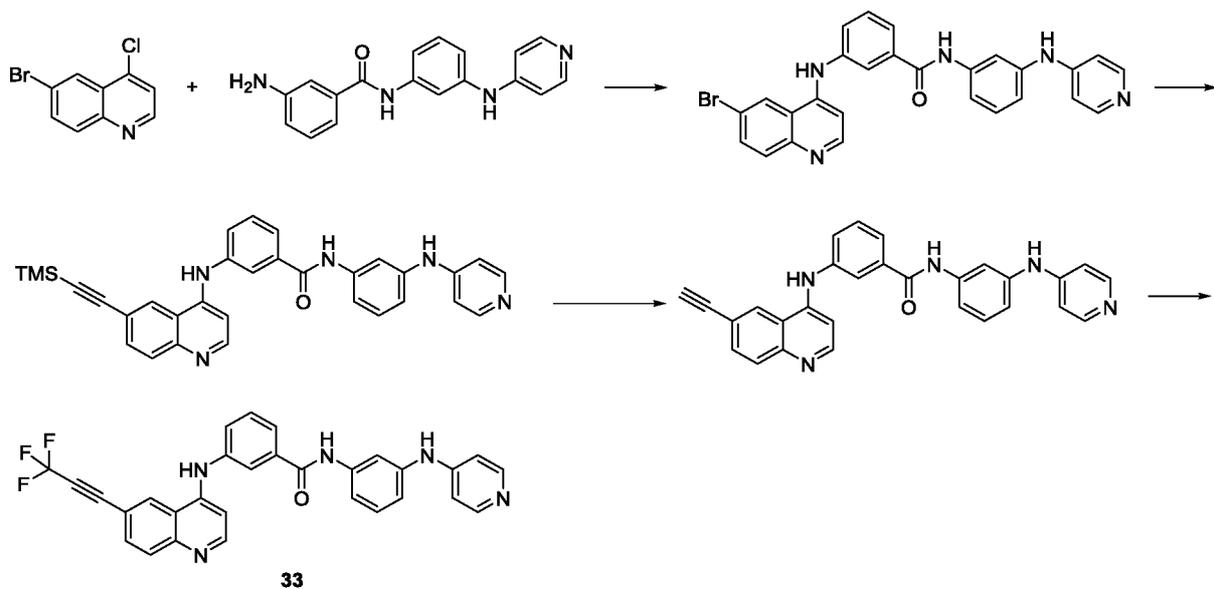




Scheme 36



Scheme 36a

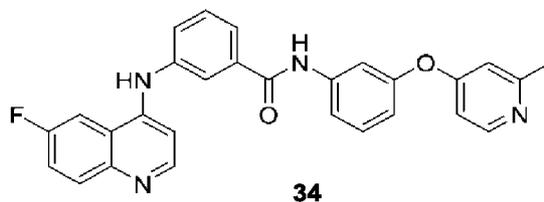


Scheme 36b

[0397] Соединение **33** было получено по способу, показанному на Схемах 36, 36а, и 36б. Соединение **33** (N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-((6-(3,3,3-трифторпроп-1-

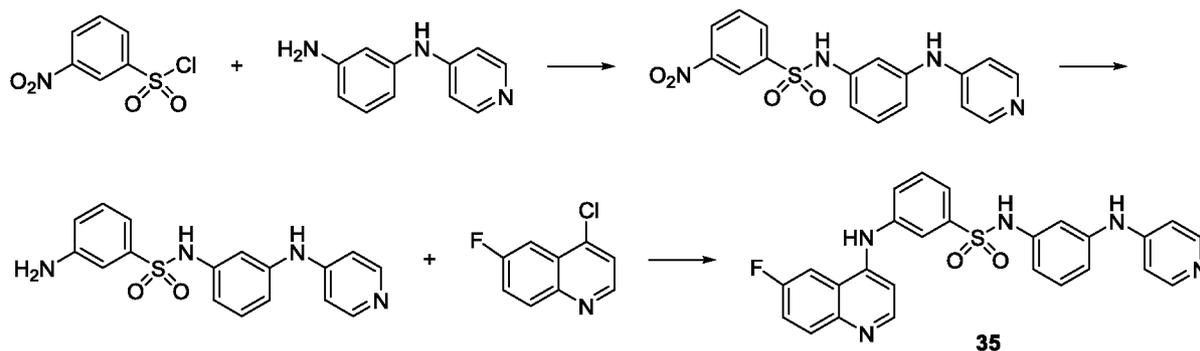
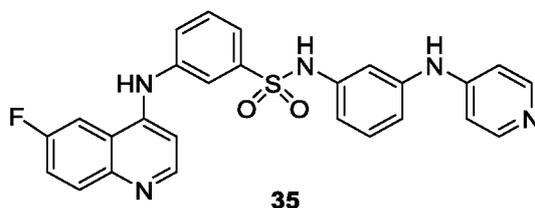
ин-1-ил)хинолин-4-ил)амино)бензамид) было получено как показано на Схеме 36, 36а или 36b: $C_{30}H_{20}F_3N_5O$; 523,52 г/моль; 12 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 524 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,80 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 34: Соединение 34 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)окси)фенил)бензамид)



[0398] Соединение 34 было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 34** (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)окси)фенил)бензамид); $C_{28}H_{21}FN_2O_2$; 464,50 г/моль; 18 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 465 [M+H]^+$; RT = 1,65 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 35: Соединение 35 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензолсульфонамид)

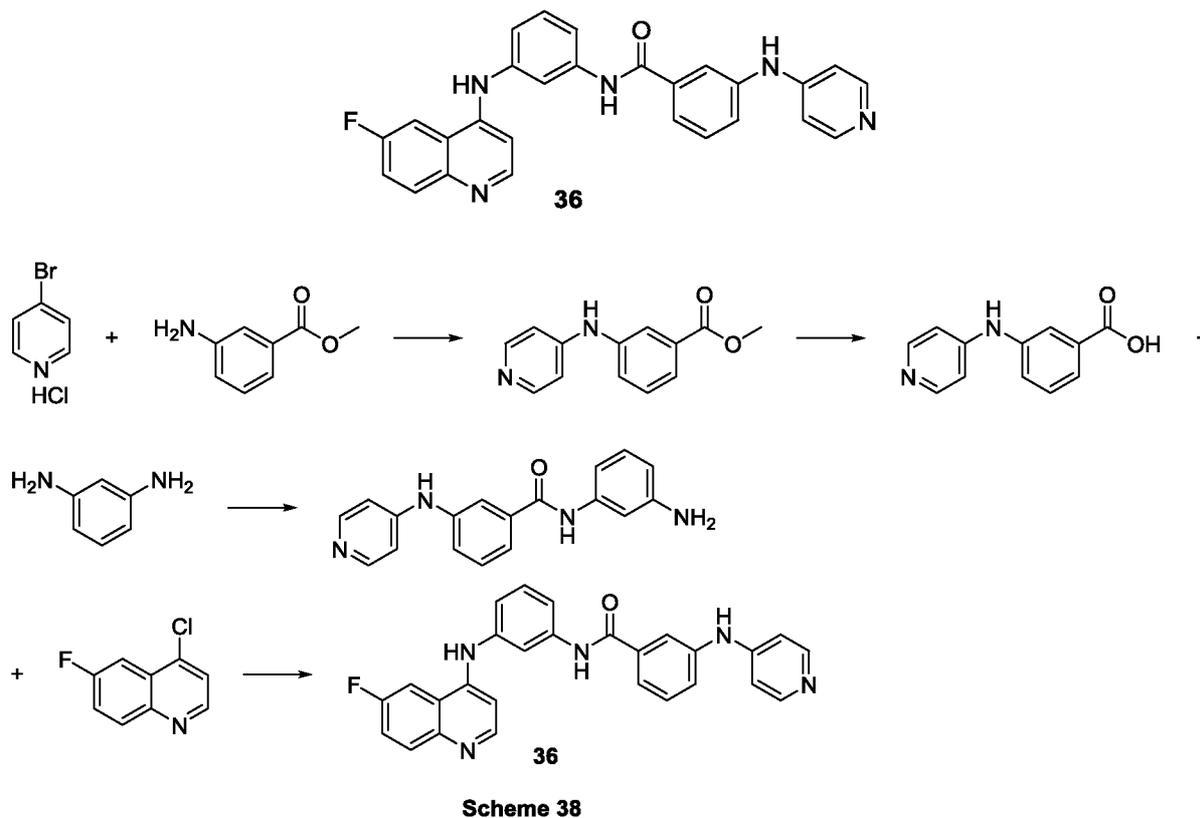


Scheme 37

[0399] Соединение 35 было получено по способу, показанному на Схеме 37.

Соединение 35 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензолсульфонамид) было получено как показано на Схеме 37: $C_{26}H_{20}FN_5O_2S$; 485,54 г/моль; 19 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 486 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,41 мин, >95,00% (214 нм).

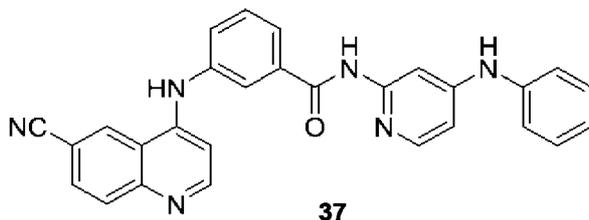
Пример 36: Соединение 36 (N-(3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)фенил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид)



[0400] Соединение 36 было получено по способу, показанному на Схеме 38.

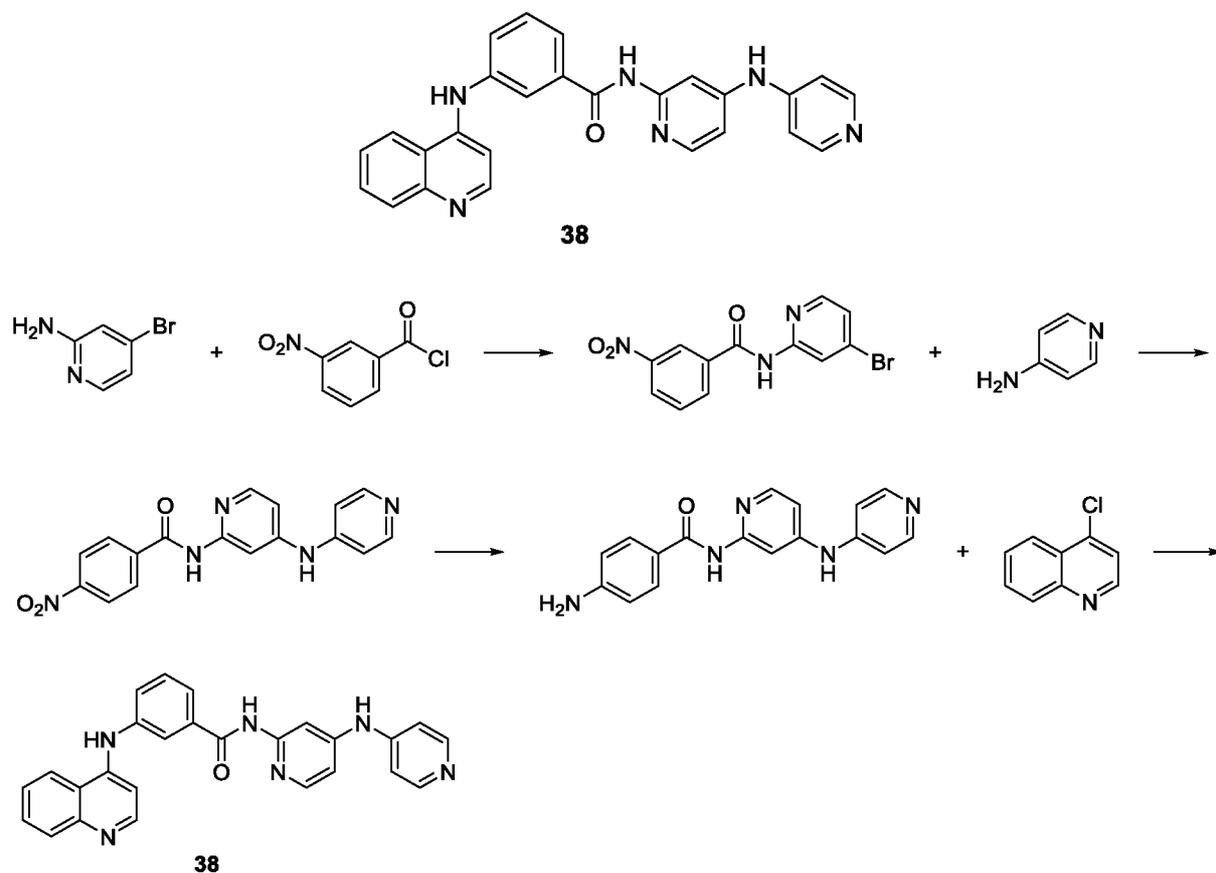
Соединение 36 (N-(3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)фенил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид) было получено как показано на Схеме 38: $C_{27}H_{20}FN_5O$; 449,49 г/моль; 12 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 450 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,53 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 37: Соединение 37 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(4-(фениламино)пиридин-2-ил)бензамид)



[0401] Соединение 37 было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение 37 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(4-(фениламино)пиридин-2-ил)бензамид); $C_{28}H_{20}N_6O$; 456,51 г/моль; 15 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 457 [M+H]^+$; RT = 1,68 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 38: Соединение 38 (N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)-3-(хинолин-4-иламино)бензамид)

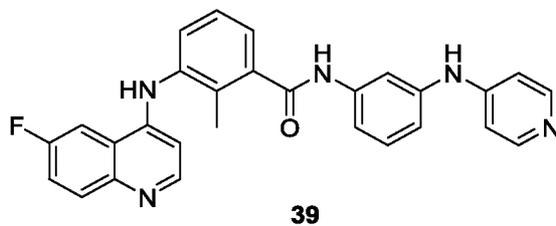


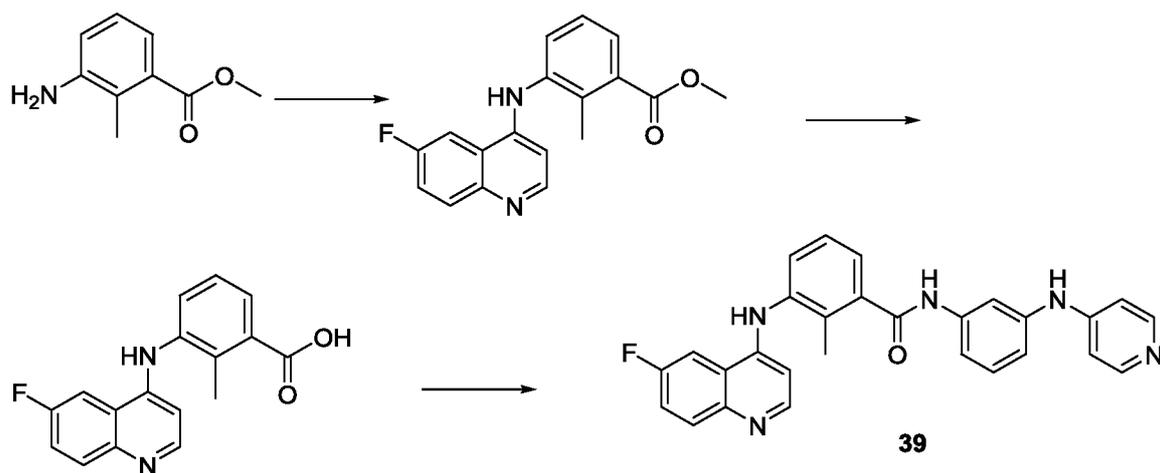
Scheme 39

[0402] Соединение 38 было получено по способу, показанному на Схеме 39.

Соединение 38 (N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)-3-(хинолин-4-иламино)бензамид) было получено как показано на Схеме 39: $C_{26}H_{20}N_6O$; 432,49 г/моль; 20 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета, ESI-LCMS $m/z = 433 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,36 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 39: Соединение 39 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-2-метил-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



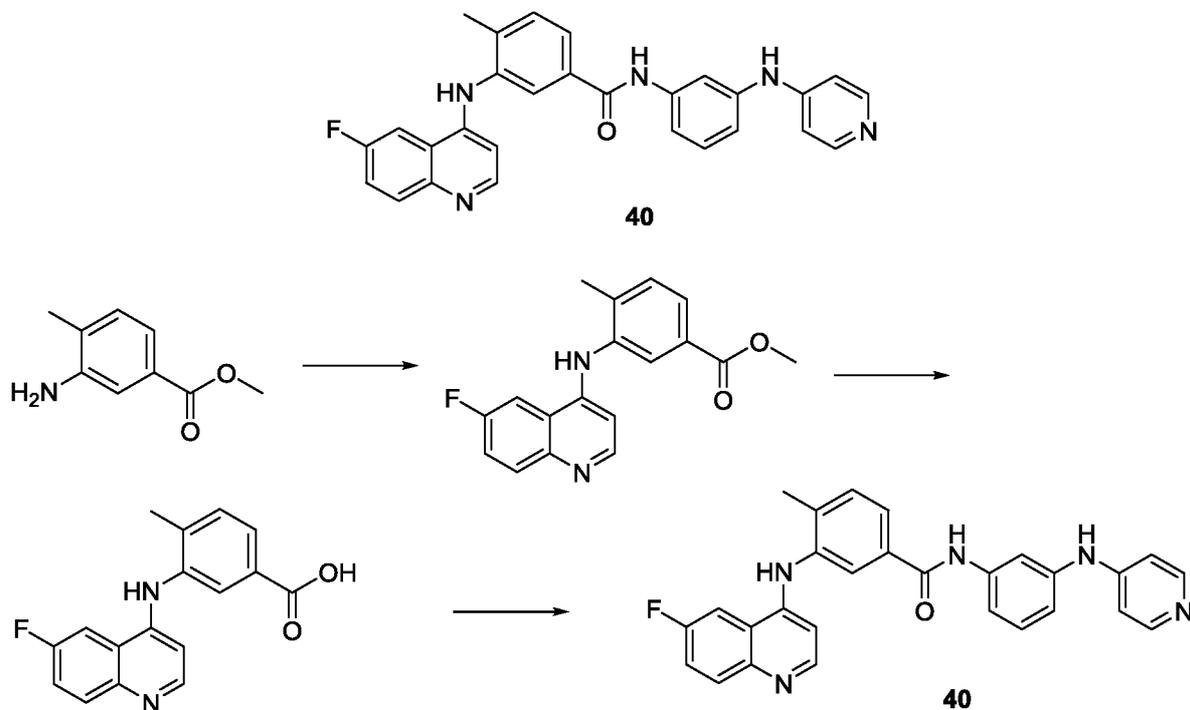


Scheme 40

[0403] Соединение 39 было получено по способу, показанному на Схеме 40.

Соединение 39 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-2-метил-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 40: $C_{28}H_{22}FN_5O$; 463,51 г/моль; 12 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 464 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,41 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 40: Соединение 40 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-4-метил-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



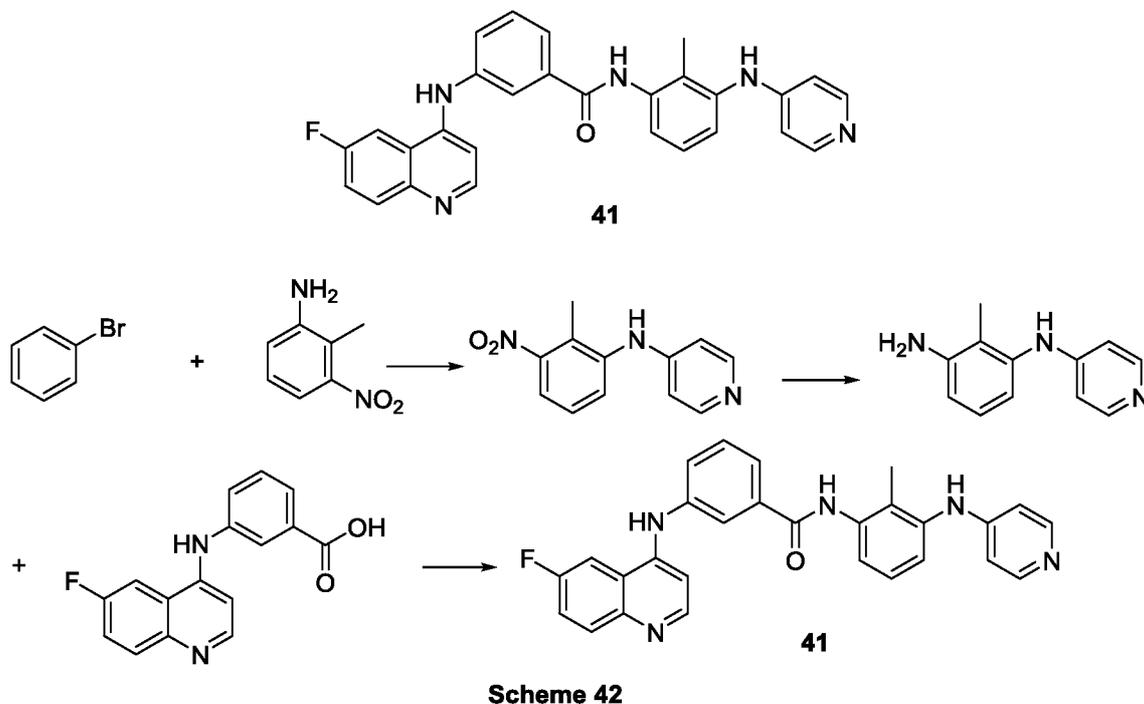
Scheme 41

[0404] Соединение 40 было получено по способу, показанному на Схеме 41.

Соединение 40 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-4-метил-N-(3-(пиридин-4-

иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 41: $C_{28}H_{22}FN_5O$; 463,51 г/моль; 20 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 464 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,45 мин, >95,00% (214 нм).

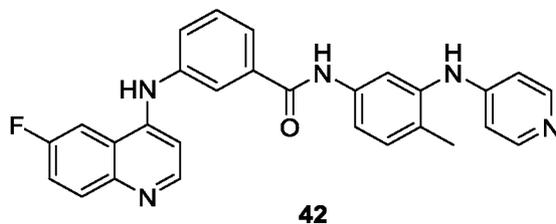
Пример 41: Соединение 41 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(2-метил-3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

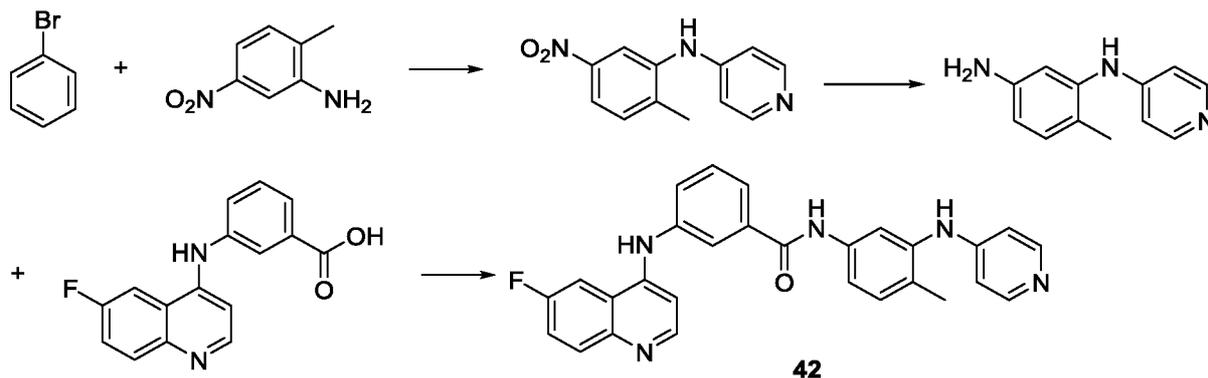


[0405] **Соединение 41** было получено по способу, показанному на Схеме 42.

Соединение 41 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(2-метил-3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 42: $C_{28}H_{22}FN_5O$; 463,51 г/моль; 19 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 464 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,42 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 42: Соединение 42 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(4-метил-3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



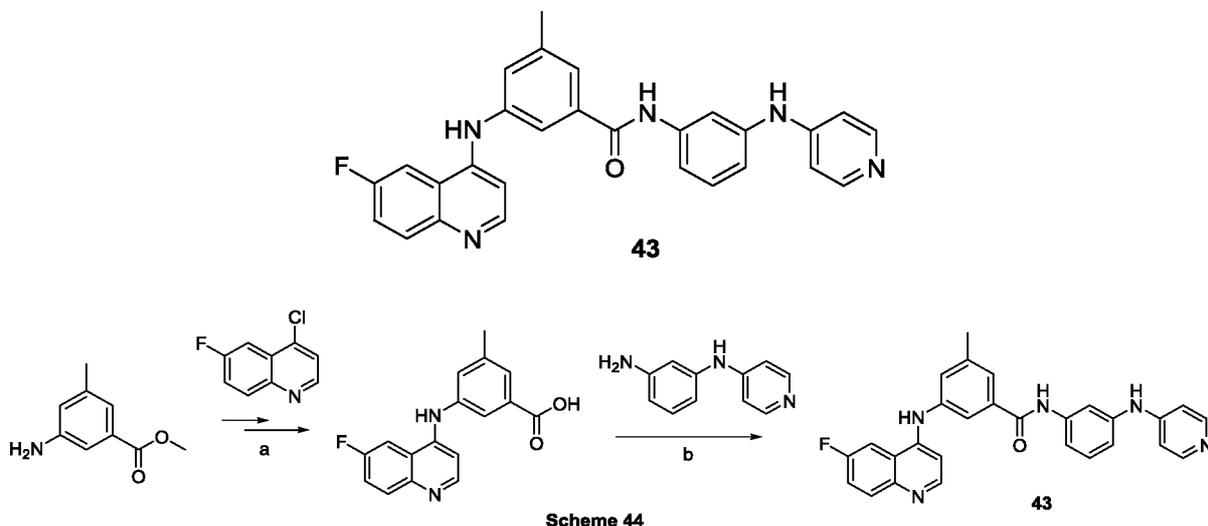


Scheme 43

[0406] Соединение 42 было получено по способу, показанному на Схеме 43.

Соединение 42 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(4-метил-3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 43: $C_{28}H_{22}FN_5O$; 463,51 г/моль; 12 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 464 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,46 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 43: Соединение 43 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-5-метил-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

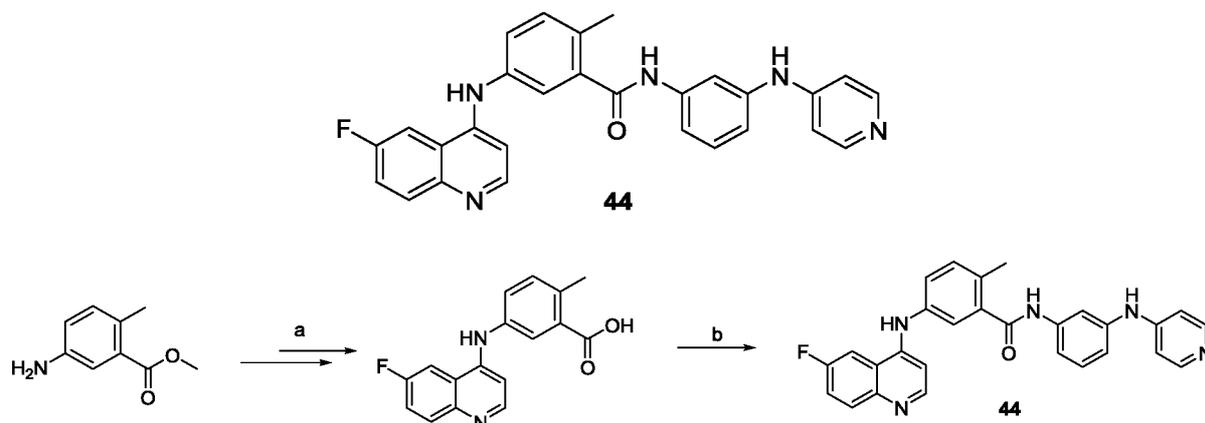


Scheme 44

[0407] Соединение 43 было получено по способу, показанному на Схеме 44.

Соединение 43 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-5-метил-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 44, где стадия а включает HCl затем NaOH и стадия б включает EDCI, DMAP; $C_{28}H_{22}FN_5O$; 463,52 г/моль; 19 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета, ESI-LCMS $m/z = 464 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,44 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 44: Соединение 44 (5-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-2-метил-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

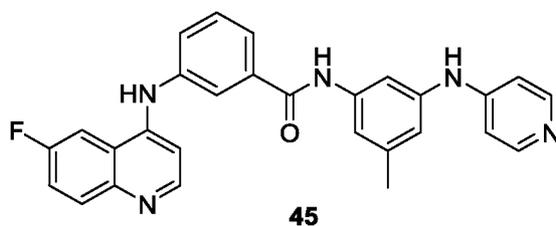


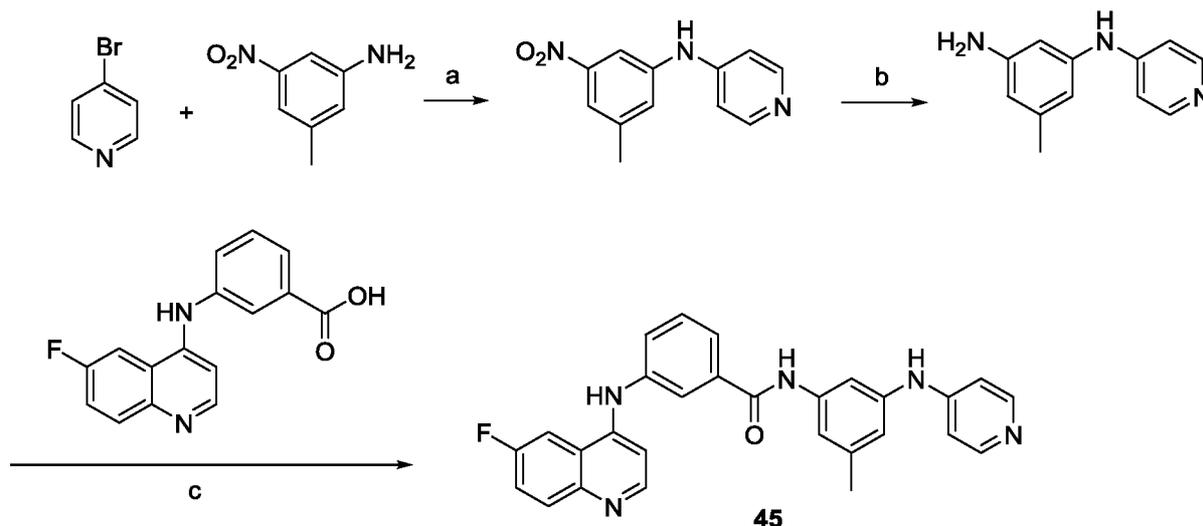
Scheme 45

[0408] Соединение 44 было получено по способу, показанному на Схеме 45.

Соединение 44 (5-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-2-метил-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 39, где стадия а включает HCl затем NaOH и стадия б включает EDCI, DMAP; $C_{28}H_{22}FN_5O$; 463,52 г/моль; 19 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета, ESI-LCMS $m/z = 464 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,41 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 45: Соединение 45 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-метил-5-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



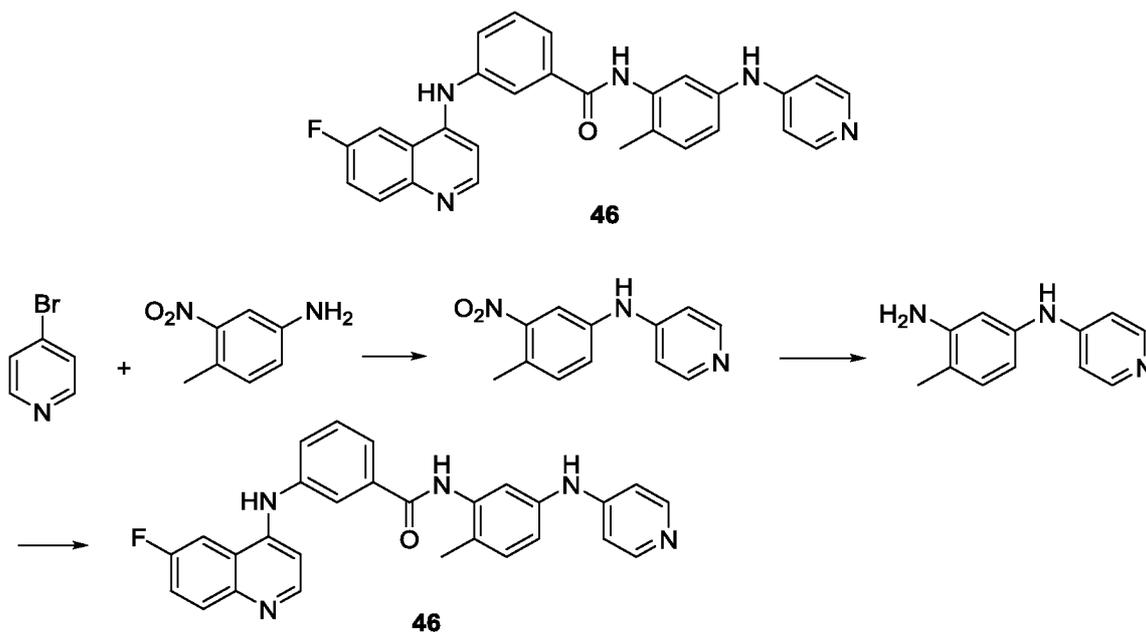


Scheme 46

[0409] Соединение **45** было получено по способу, показанному на Схеме 46.

Соединение **45** (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-метил-5-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 46, где стадия а включает Pd(OAc)₂, Xant-Phos, стадия б включает H₂, Pd/C, и стадия с включает EDCI, DMAP; C₂₈H₂₂FN₅O; 463,52 г/моль; 17 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета, ESI-LCMS m/z = 464 [M+H]⁺; LCMS RT = 1,44 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 46: Соединение 46 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(2-метил-5-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

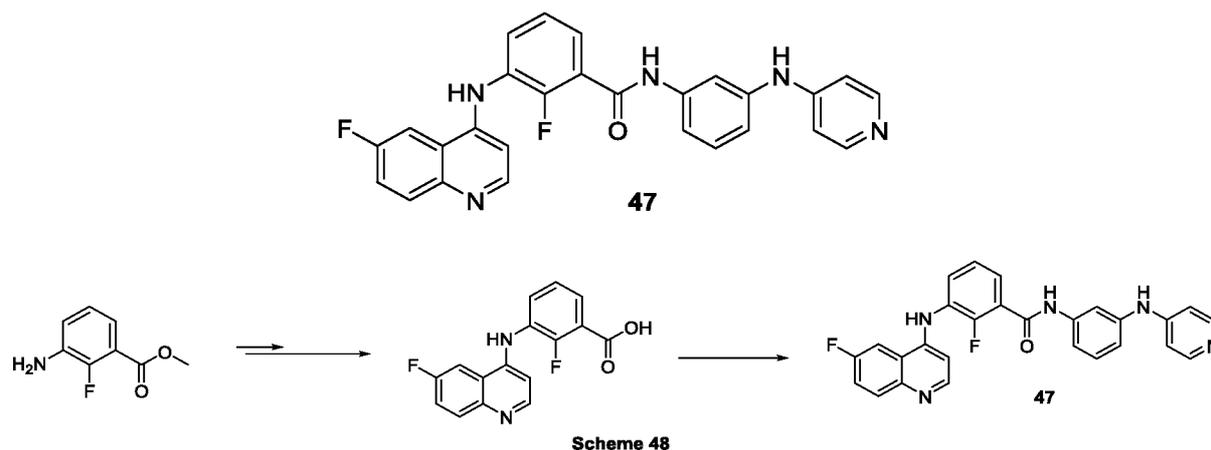


Scheme 47

[0410] Соединение 46 было получено по способу, показанному на Схеме 47.

Соединение 46 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(2-метил-5-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 47: $C_{28}H_{22}FN_5O$; 463,52 г/моль; 15 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета, ESI-LCMS $m/z = 464$ $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,42 мин, >95,00% (214 нм).

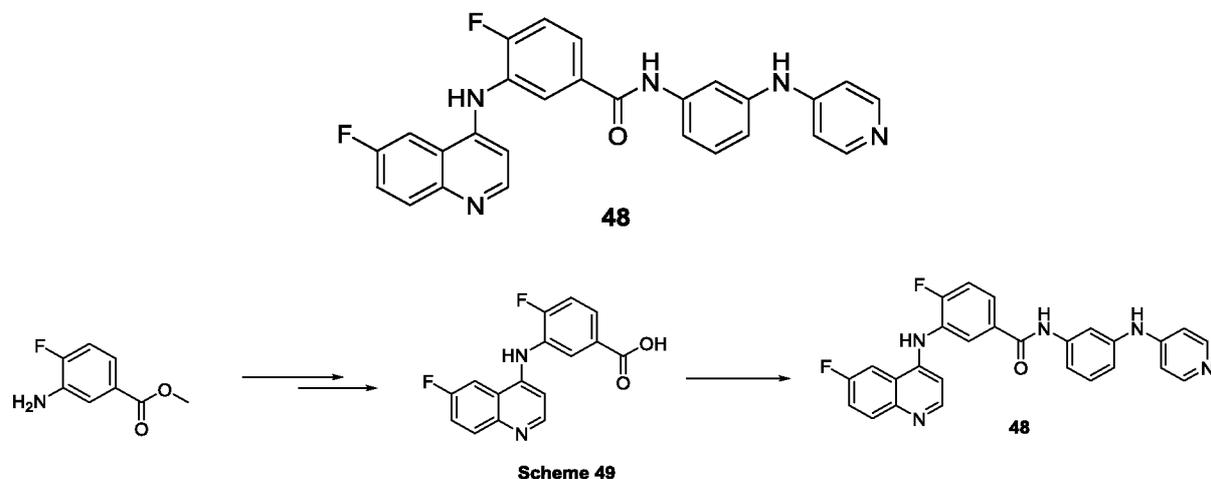
Пример 47: Соединение 47 (2-фтор-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



[0411] Соединение 47 было получено по способу, показанному на Схеме 48.

Соединение 47 (2-фтор-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 48: $C_{27}H_{19}F_2N_5O$; 467,48 г/моль; 13 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета, ESI-LCMS $m/z = 468$ $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,39 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 48: Соединение 48 (4-фтор-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

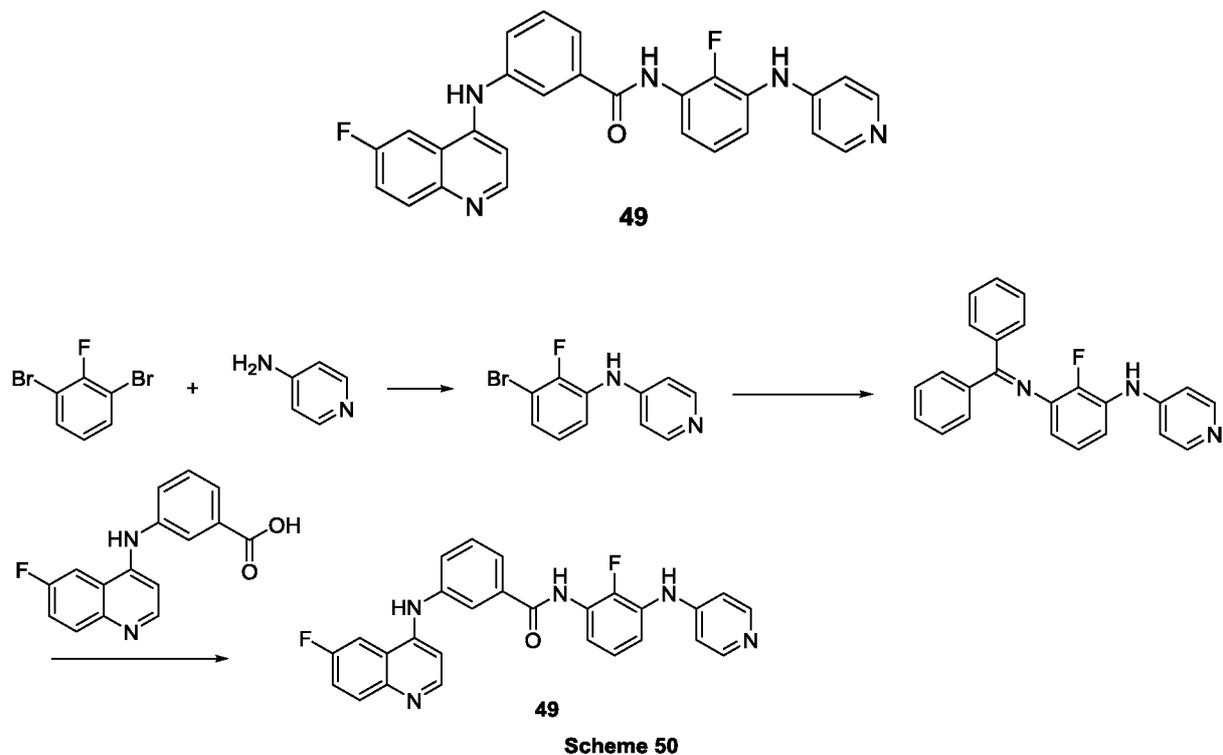


[0412] Соединение 48 было получено по способу, показанному на Схеме 49.

Соединение 48 (4-фтор-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-

иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 49: $C_{27}H_{19}F_2N_5O$; 467,48 г/моль; 26 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 468 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,75 мин, >95,00% (214 нм).

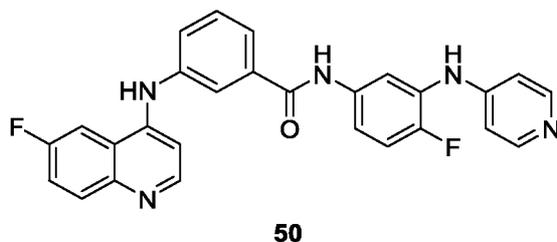
Пример 49: Соединение 49 (N-(2-фтор-3-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид)

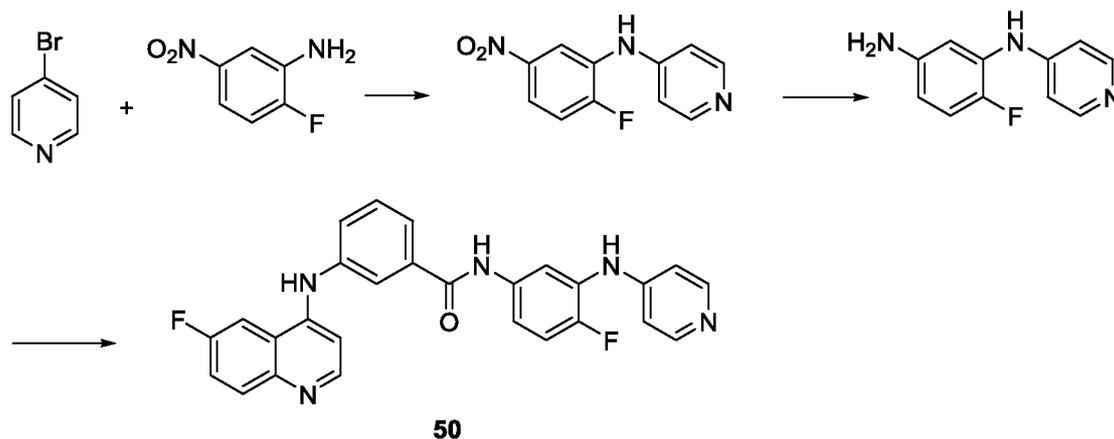


[0413] Соединение 49 было получено по способу, показанному на Схеме 50.

Соединение 49 (N-(2-фтор-3-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид) было получено как показано на Схеме 50: $C_{27}H_{19}F_2N_5O$; 467,48 г/моль; 11 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 468 [M+H]^+$; LCMS RT=1,75 мин, >95,00% (214 нм).

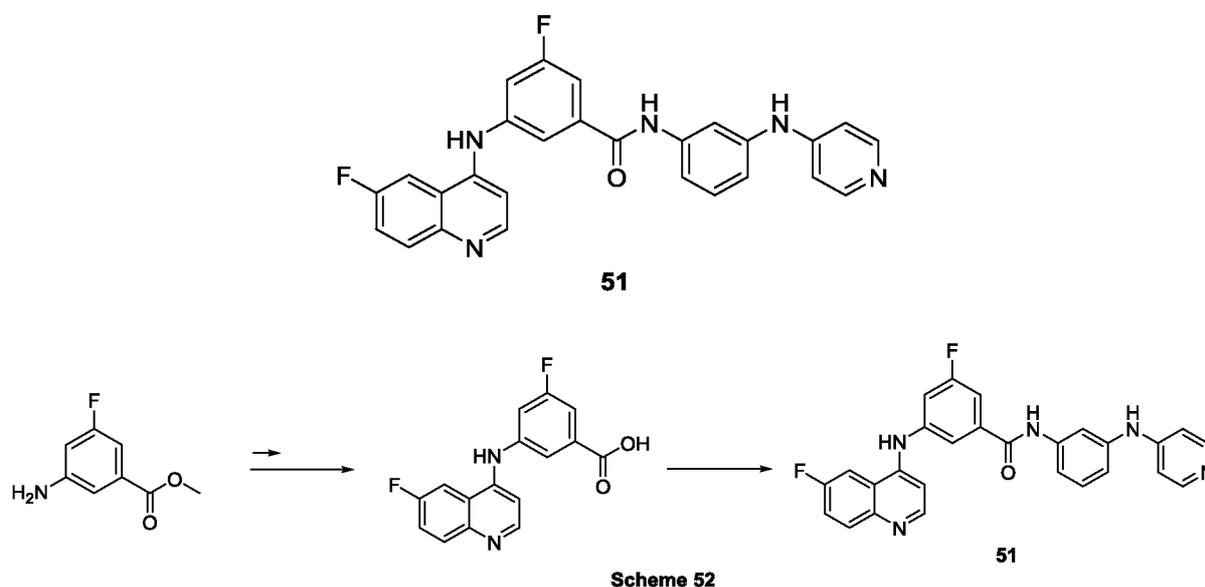
Пример 50: Соединение 50 (N-(4-фтор-3-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид)



**Scheme 51**

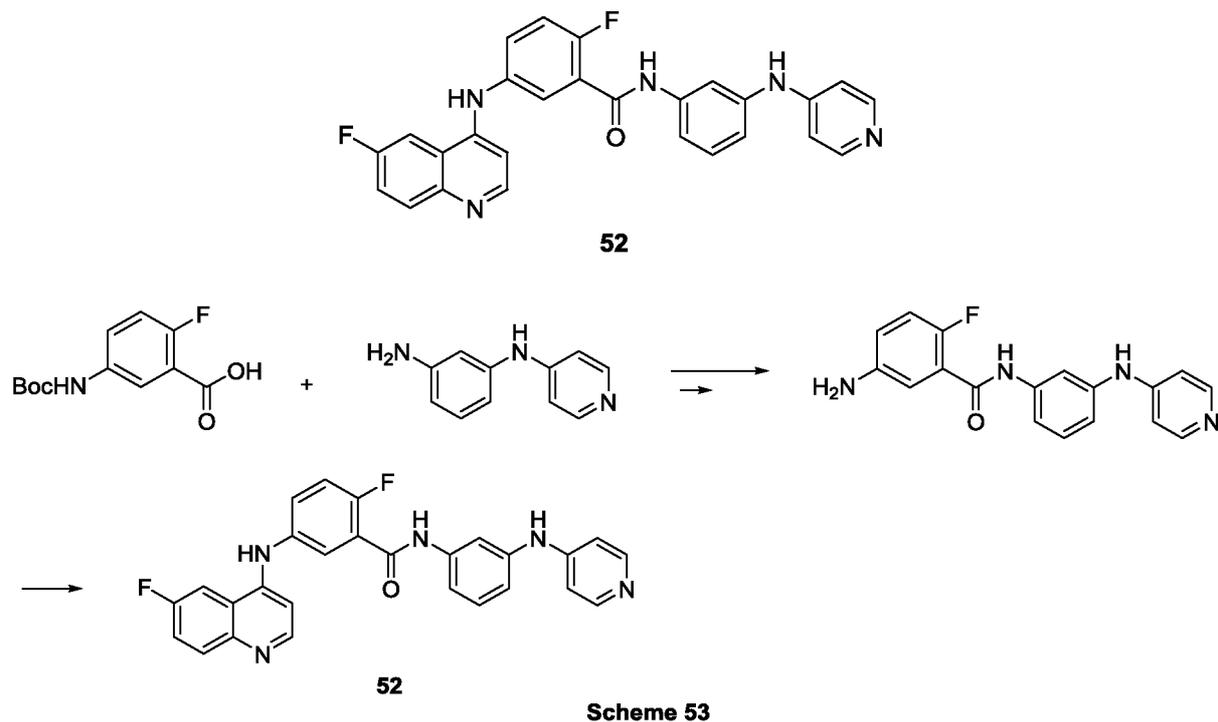
[0414] Соединение **50** было получено по способу, показанному на Схеме 51. Соединение **50** (N-(4-фтор-3-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид) было получено как показано на Схеме 51: $C_{27}H_{19}F_2N_5O$; 467,48 г/моль; 14 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета, ESI-LCMS $m/z = 468 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,42 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 51: Соединение 51 (3-фтор-5-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



[0415] Соединение **51** было получено по способу, показанному на Схеме 52. Соединение **51** (3-фтор-5-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 52: $C_{27}H_{19}F_2N_5O$; 467,47 г/моль; 18 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета, ESI-LCMS $m/z = 468 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,47 мин, >95,00% (214 нм).

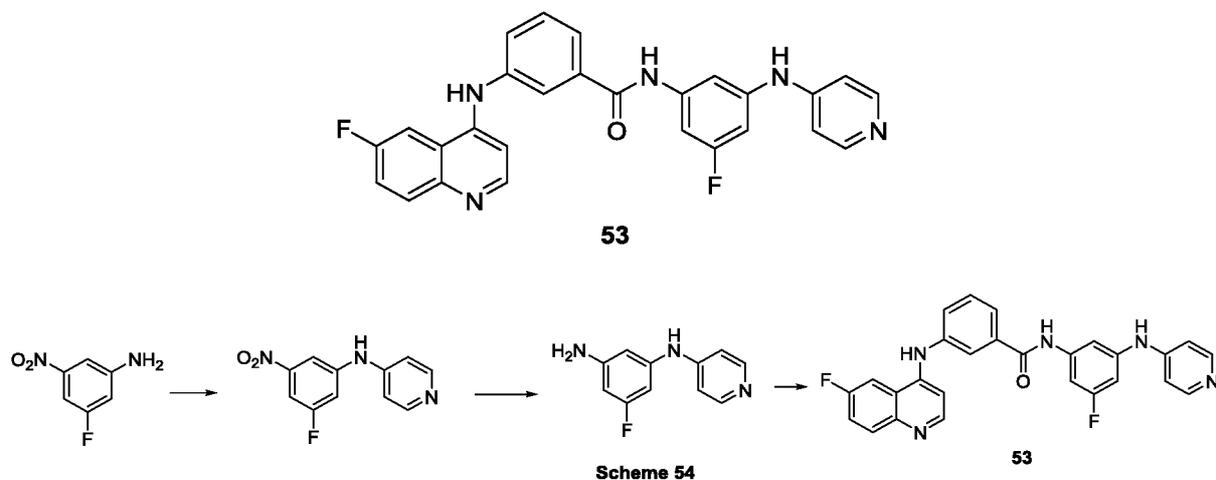
Пример 52: Соединение 52 (2-фтор-5-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



[0416] Соединение 52 было получено по способу, показанному на Схеме 53.

Соединение 52 (2-фтор-5-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 53: $C_{27}H_{19}F_2N_5O$; 467,47 г/моль; 26 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 468 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,81 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 53: Соединение 53 (N-(3-фтор-5-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид)

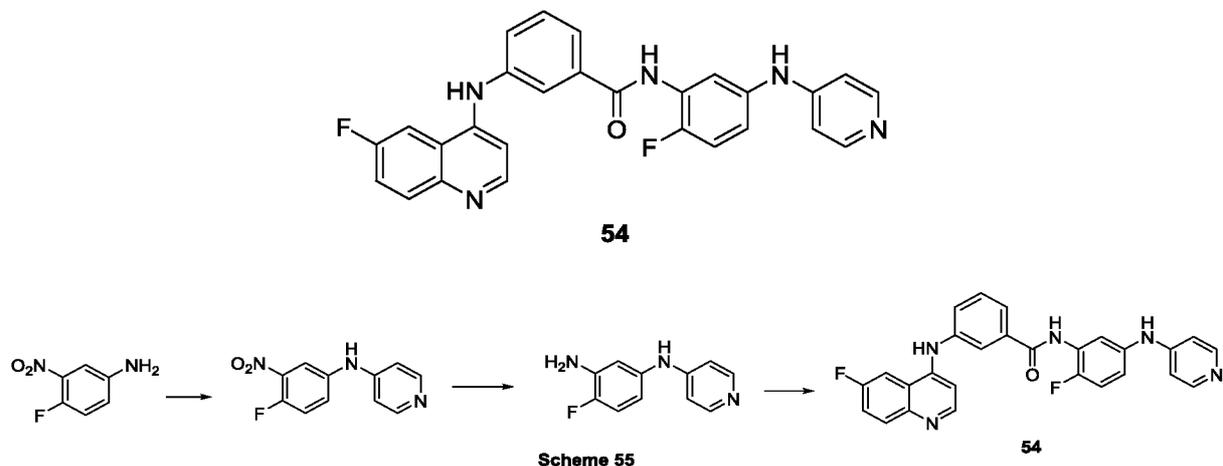


[0417] Соединение 53 было получено по способу, показанному на Схеме 54.

Соединение 53 (N-(3-фтор-5-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-

ил)амино)бензамид) было получено как показано на Схеме 54: $C_{27}H_{19}F_2N_5O$; 467,47 г/моль; 12 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 468 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,85 мин, >95,00% (214 нм).

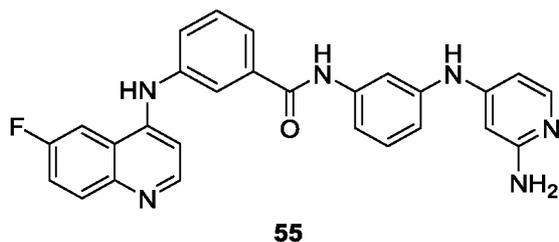
Пример 54: Соединение 54 (N-(2-фтор-5-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид)

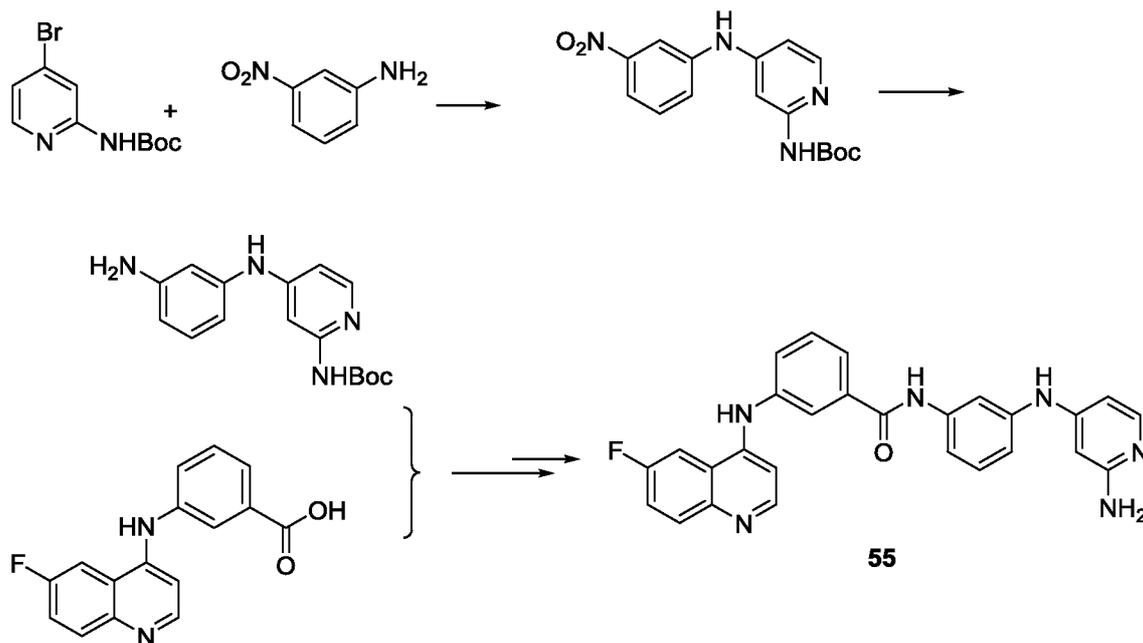


[0418] **Соединение 54** было получено по способу, показанному на Схеме 55.

Соединение 54 (N-(2-фтор-5-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид) было получено как показано на Схеме 55: $C_{27}H_{19}F_2N_5O$; 467,47 г/моль; 12 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 468 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,80 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 55: Соединение 55 (N-(3-((2-аминопиридин-4-ил)амино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид)



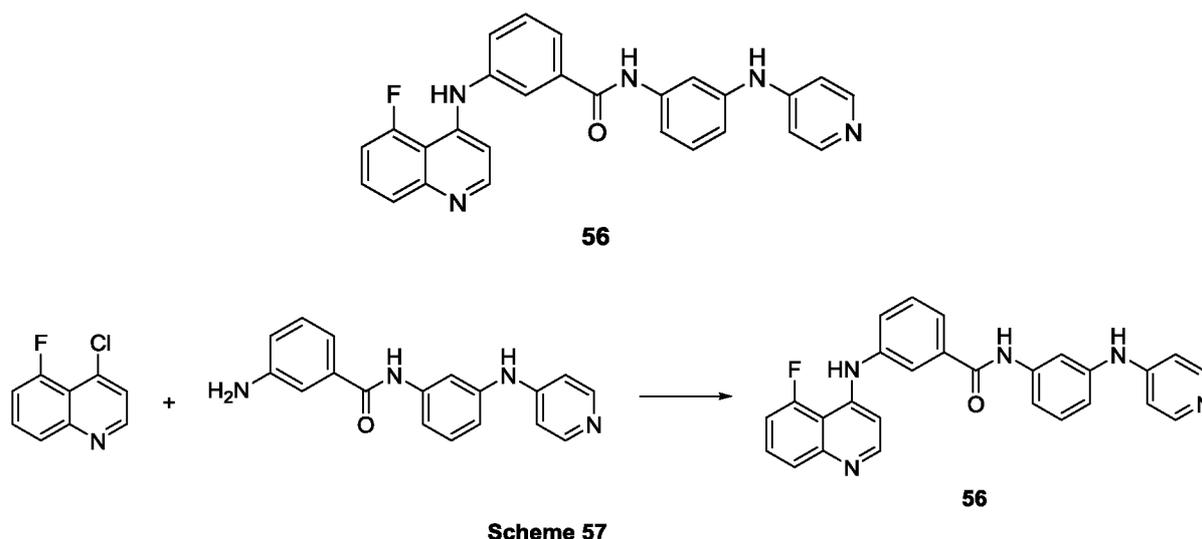


Scheme 56

[0419] Соединение 55 было получено по способу, показанному на Схеме 56.

Соединение 55 (N-(3-((2-аминопиридин-4-ил)амино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид) было получено как показано на Схеме 56: $C_{27}H_{21}FN_6O$; 464,50 г/моль; 15 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 465 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,02 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 56: Соединение 56 (3-((5-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



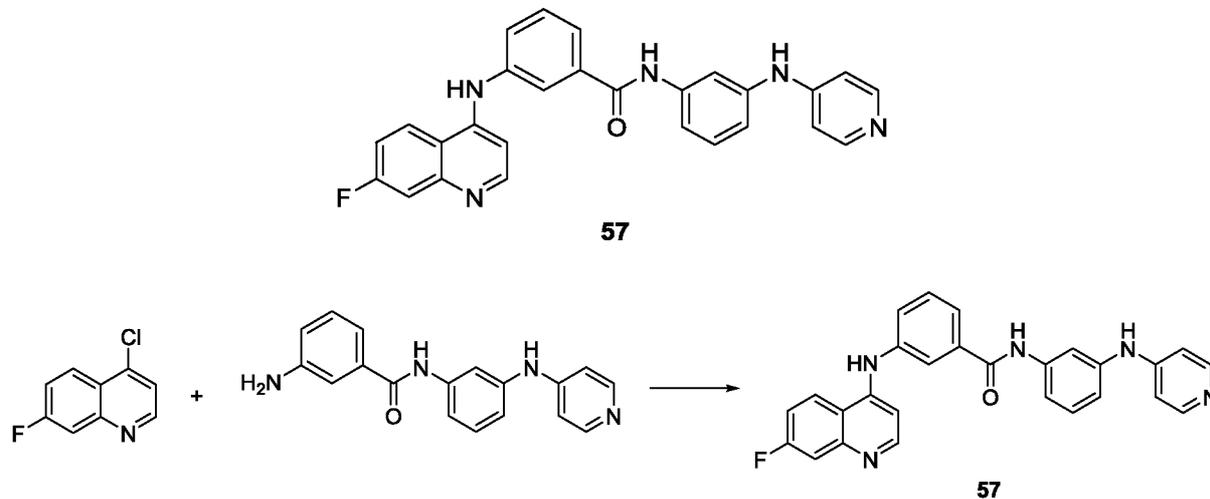
Scheme 57

[0420] Соединение 56 было получено по способу, показанному на Схеме 57.

Соединение 56 (3-((5-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 57: $C_{27}H_{20}FN_5O$;

449,49 г/моль; 14 мг; твердое вещество белого цвета, ESI-LCMS $m/z = 450 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,37 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 57: Соединение 57 (3-((7-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

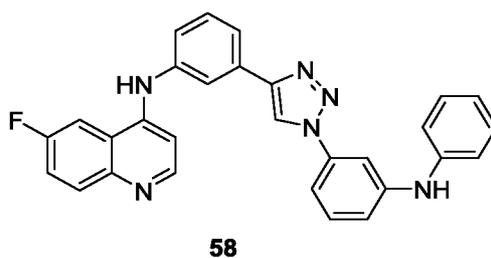


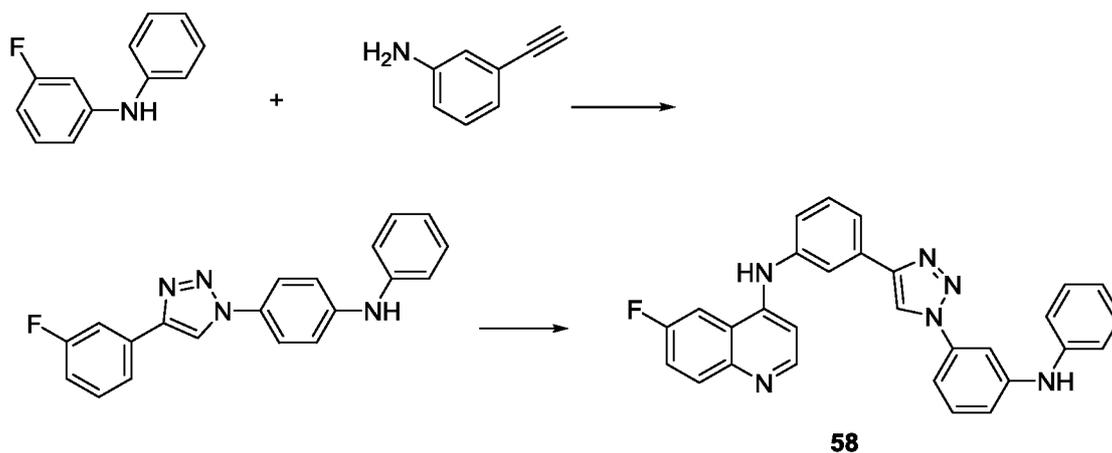
Scheme 58

[0421] Соединение 57 было получено по способу, показанному на Схеме 58.

Соединение 57 (3-((7-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 58: $C_{27}H_{20}FN_5O$; 449,49 г/моль; 15 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета, ESI-LCMS $m/z = 450 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,45 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 58: Соединение 58 (6-фтор-N-(3-(1-(3-(фениламино)фенил)-1H-1,2,3-триazol-4-ил)фенил)хинолин-4-амин)

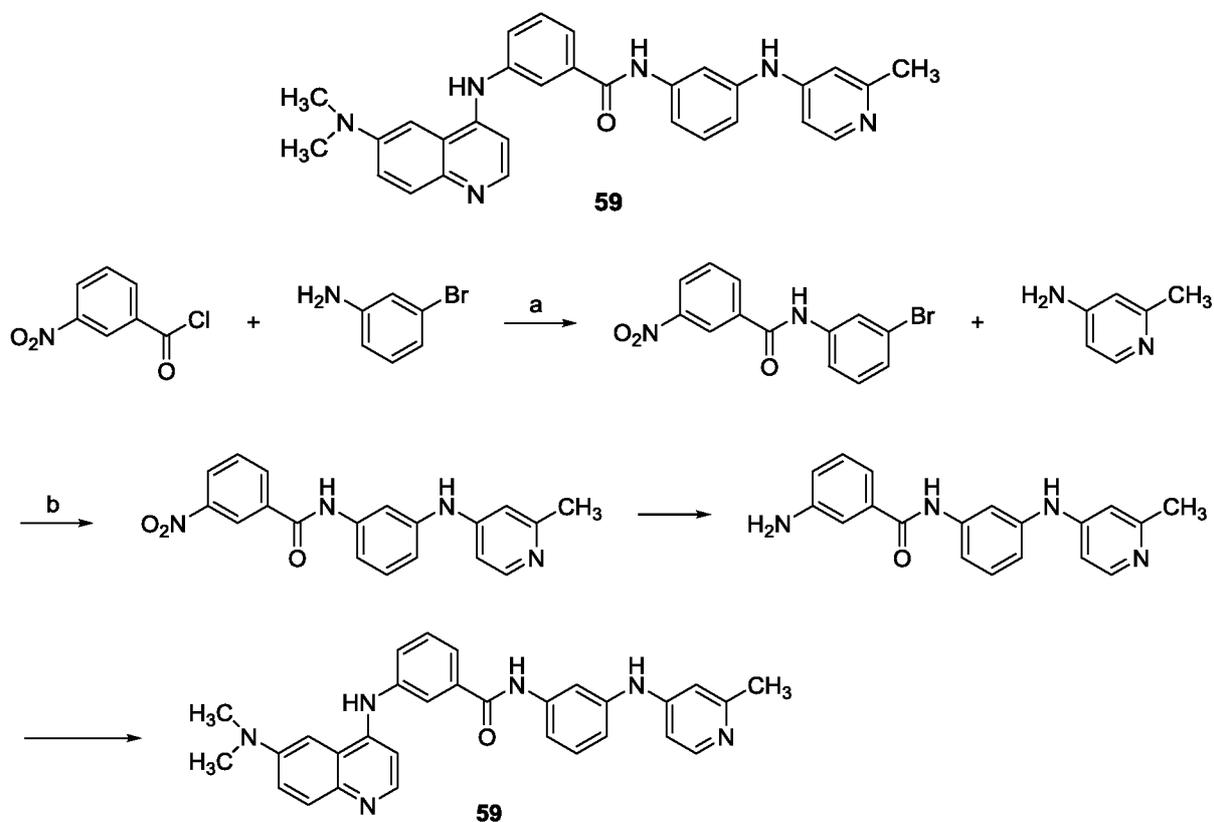




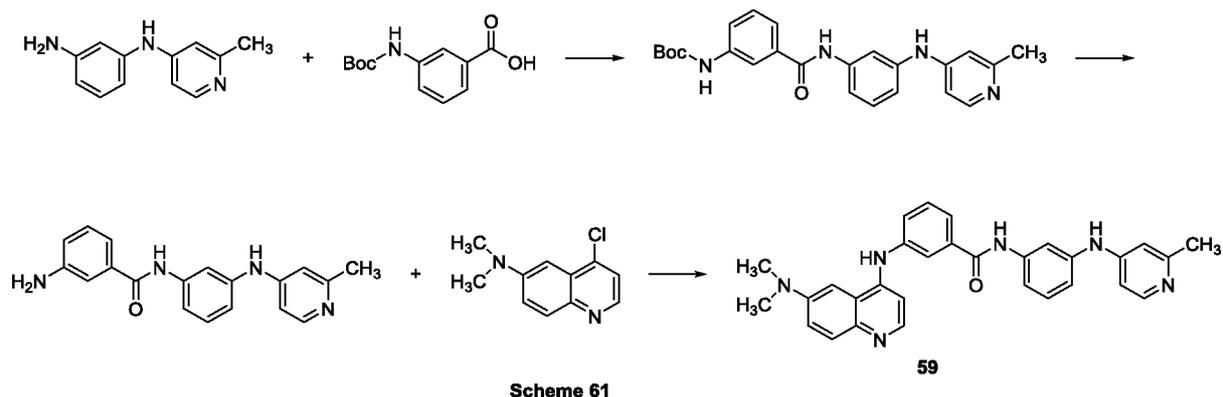
Scheme 59

[0422] Соединение **58** было получено по способу, показанному на Схеме 59. Соединение **58** (6-фтор-N-(3-(1-(3-(фениламино)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)хинолин-4-амин) было получено как показано на Схеме 59: $C_{29}H_{21}FN_6$; 472,53 г/моль; 20 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета, ESI-LCMS $m/z = 473$ $[M+H]^+$; LCMS RT = 2,08 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 59: Соединение **59** (3-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)бензамид)

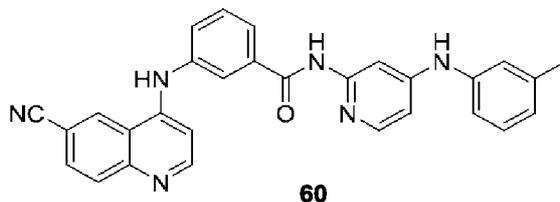


Scheme 60



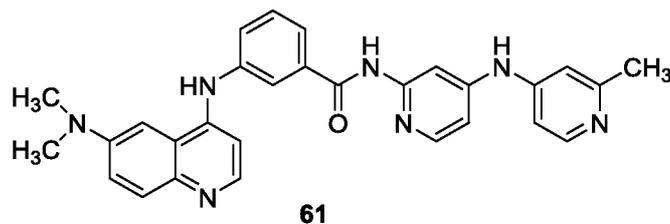
[0423] Соединение **59** было получено по способу, показанному на Схемах 60-61. Соединение **59** (3-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 60 или Схеме 61, где стадия а включает DMAP и стадия б включает $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XantPhos; $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}$; 488,60 г/моль; 13 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 489[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,70 мин, >95,00% (214 нм).

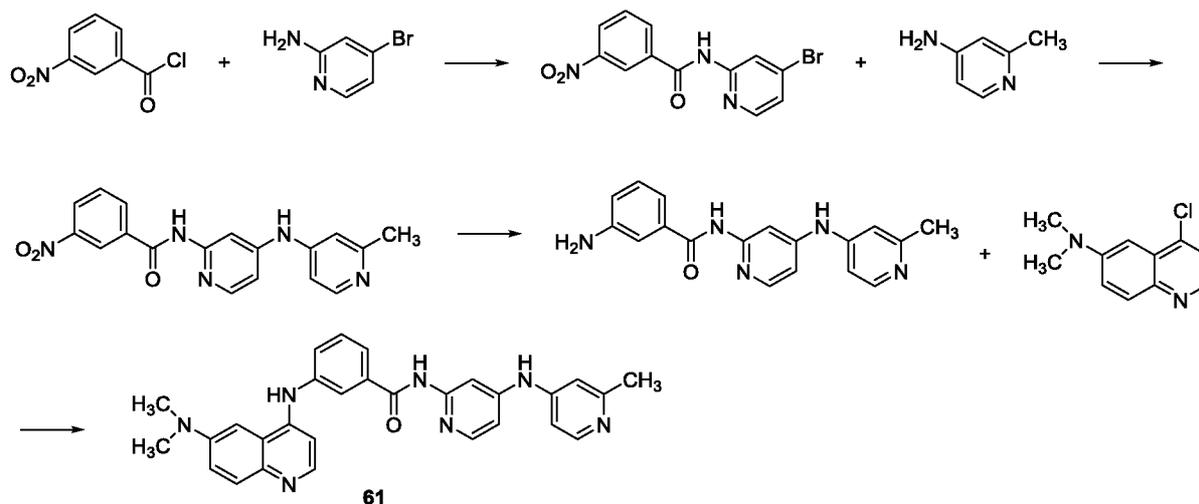
Пример 60: Соединение 60 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(4-(m-толиламино)пиридин-2-ил)бензамид)



[0424] Соединение **60** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение **60** (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(4-(m-толиламино)пиридин-2-ил)бензамид); $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$; 470,54 г/моль; 11 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 471 [\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 1,75 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 61: Соединение 61 (3-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)бензамид)





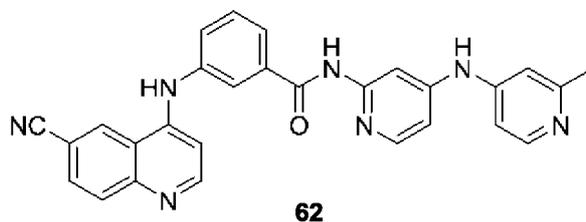
Scheme 62

[0425] Соединение 61 было получено по способу, показанному на Схеме 62.

Соединение 61 (3-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)бензамид) было получено как показано на Схеме 62;

$C_{29}H_{27}N_7O$; 489,58 г/моль; 14 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 490 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,56 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 62: Соединение 62 (3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)бензамид)

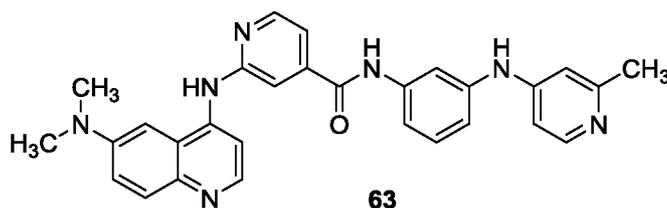


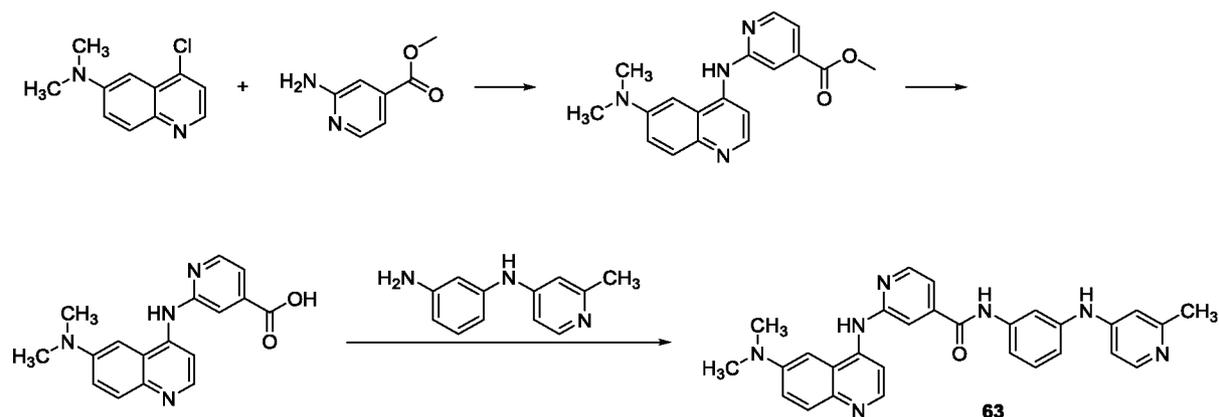
[0426] Соединение 62 было получено способом, известным в данной области

техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 62**

(3-((6-цианохинолин-4-ил)амино)-N-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)бензамид); $C_{28}H_{21}N_7O$; 471,52 г/моль; 13 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 472 [M+H]^+$; RT = 1,49 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 63: Соединение 63 (2-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)изоникотинамид)



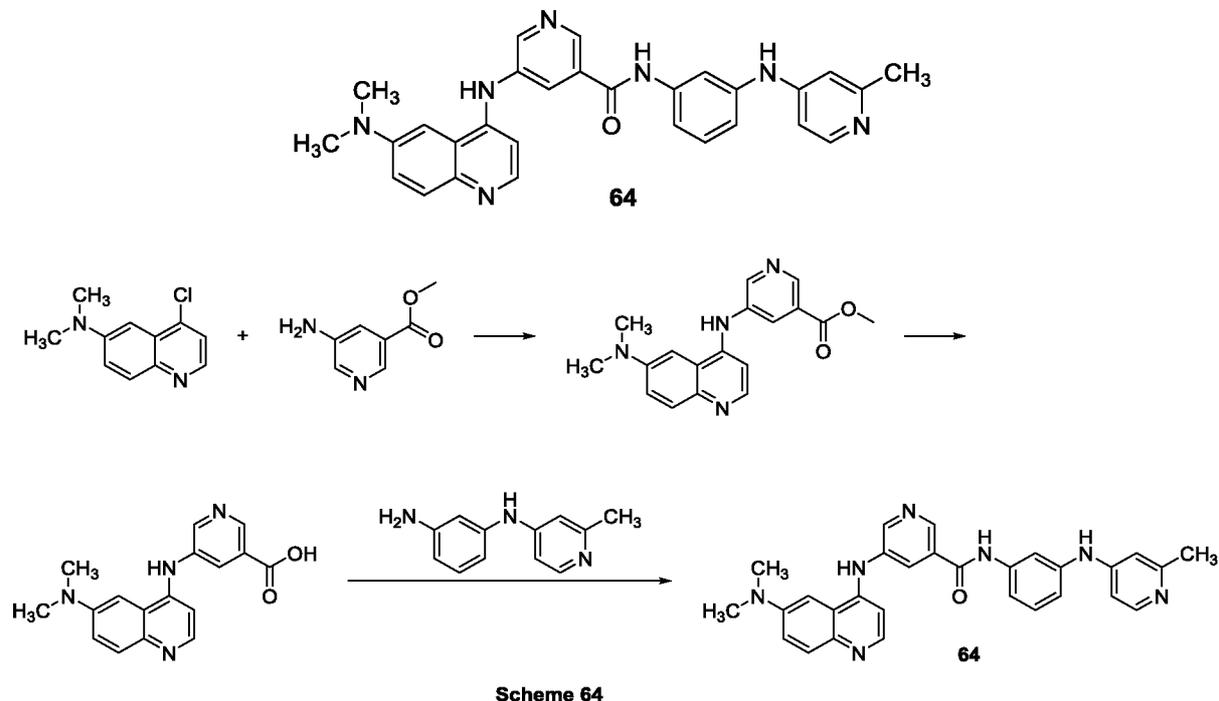


[0427] Соединение **63** было получено по способу, показанному на Схеме 63.

Соединение **63** (2-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)изоникотинамид) было получено как показано на Схеме 63;

$C_{29}H_{27}N_7O$; 489,58 г/моль; 15 мг; твердое вещество желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 490$ $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,60 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 64: Соединение 64 (5-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)никотинамид)

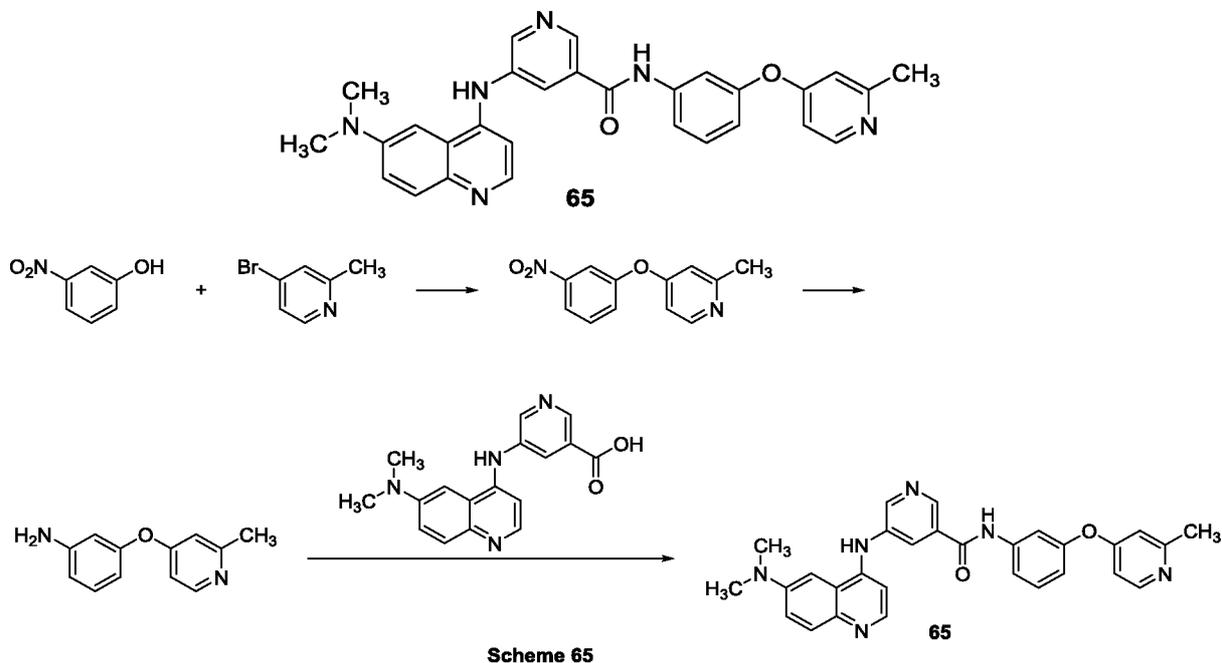


[0428] Соединение **64** было получено по способу, показанному на Схеме 64.

Соединение **64** (5-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)никотинамид) было получено как показано на Схеме 64: $C_{29}H_{27}N_7O$;

489,58 г/моль; 10 мг; твердое вещество желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 490 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,61 мин, >95,00% (214 нм).

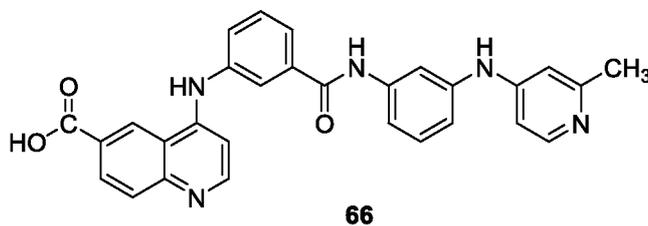
Пример 65: Соединение 65 (5-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)окси)фенил)никотинамид)

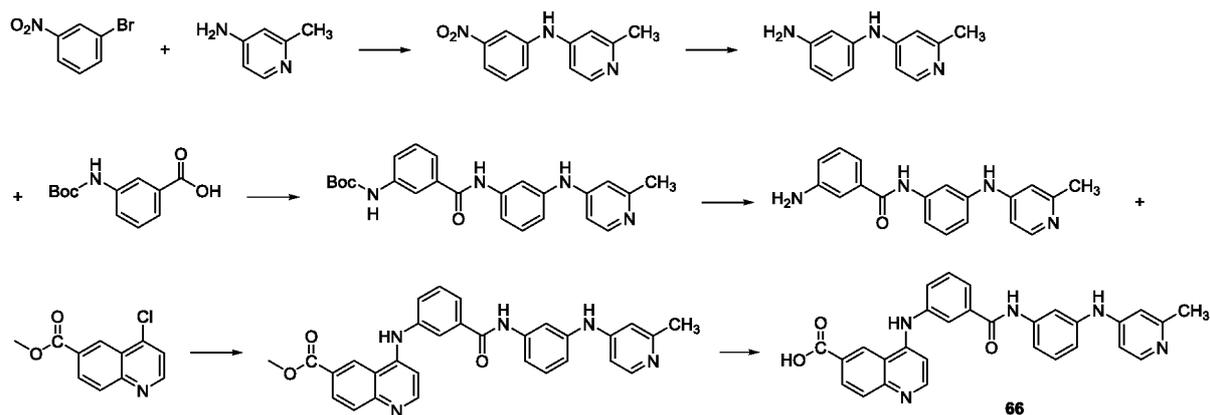


[0429] **Соединение 65** было получено по способу, показанному на Схеме 65.

Соединение 65 (5-((6-(диметиламино)хинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)окси)фенил)никотинамид) было получено как показано на Схеме 65: $C_{29}H_{26}N_6O_2$; 490,57 г/моль; 12 мг; твердое вещество желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 491 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,53 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 66: Соединение 66 (4-((3-((3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)карбамоил)фенил)амино)хинолин-6-карбоксильная кислота)



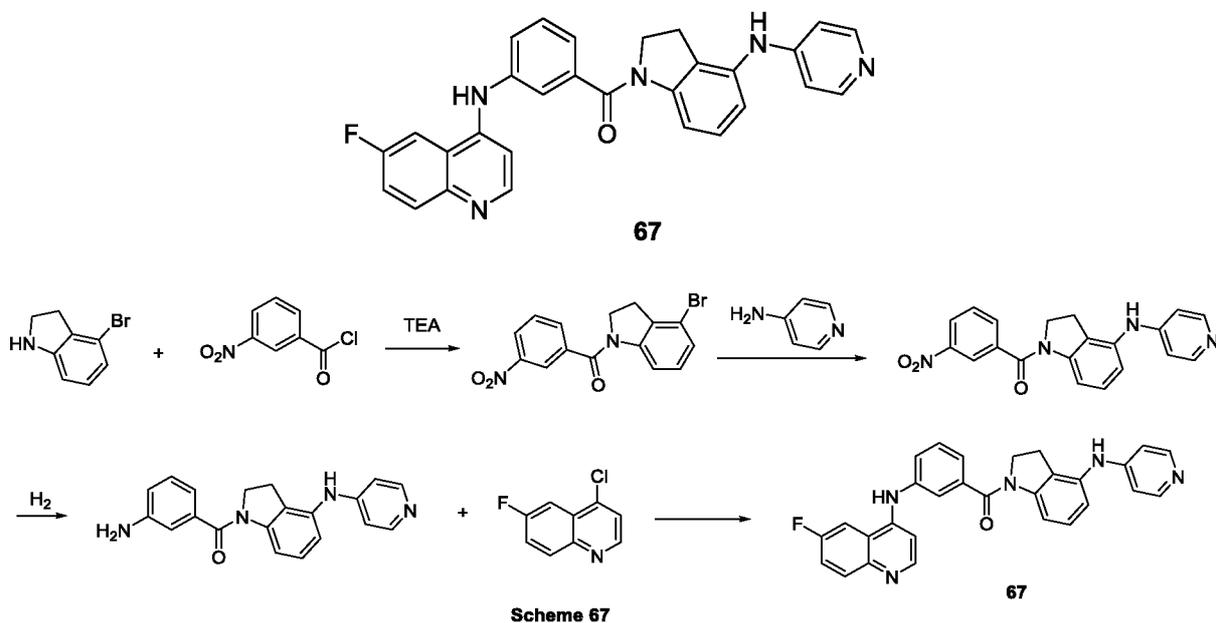


Scheme 66

[0430] Соединение 66 было получено по способу, показанному на Схеме 66.

Соединение 66 (4-((3-((3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)карбамоил)фенил)амино)хинолин-6-карбоксильная кислота) было получено как показано на Схеме 66: $C_{29}H_{23}N_5O_3$; 489,54 г/моль; 11 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 490 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,13 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 67: Соединение 67 ((3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)фенил)(4-(пиридин-4-иламино)индолин-1-ил)метанон)



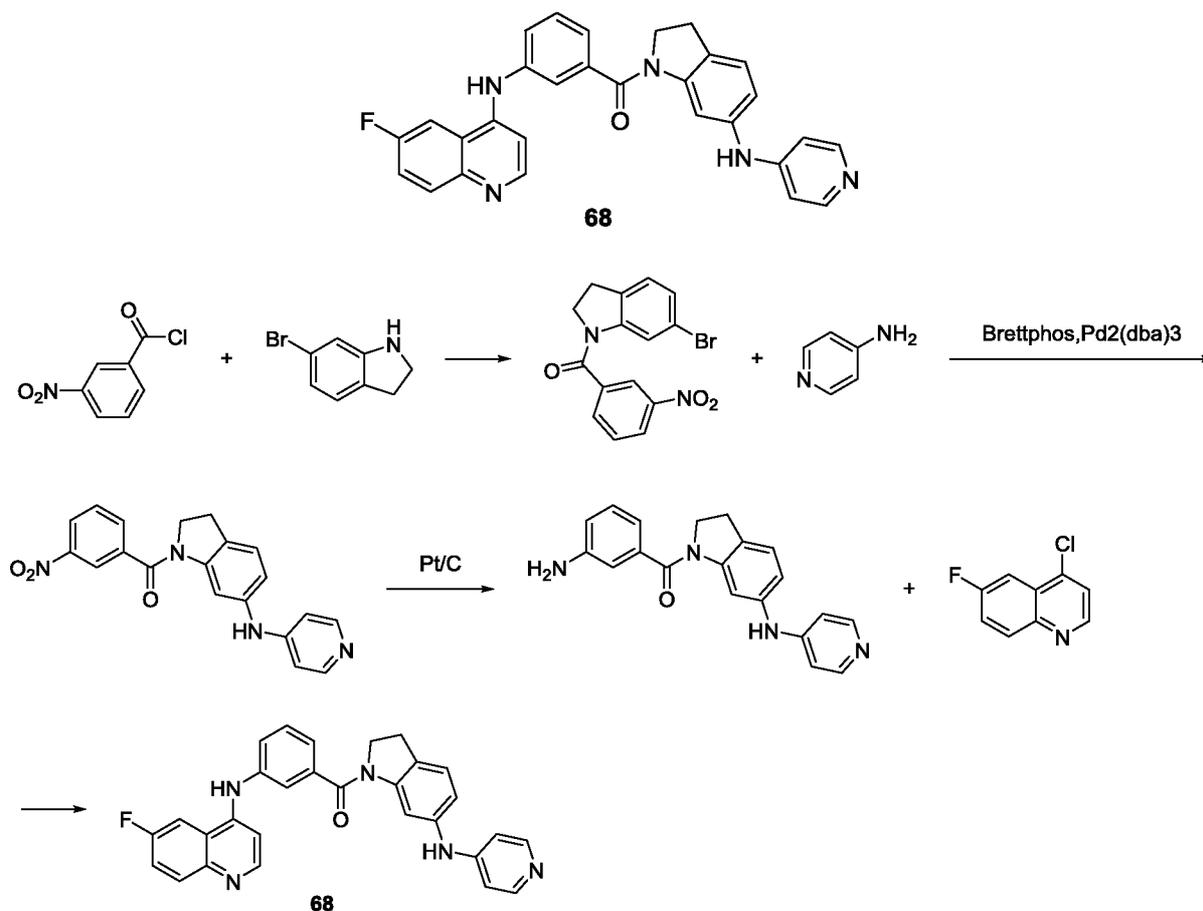
Scheme 67

[0431] Соединение 67 было получено по способу, показанному на Схеме 67.

Соединение 67 ((3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)фенил)(4-(пиридин-4-иламино)индолин-1-ил)метанон) было получено как показано на Схеме 67:

$C_{29}H_{22}FN_5O$; 475,53 г/моль; 12 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 476 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,51 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 68: Соединение 68 ((3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)фенил)(6-(пиридин-4-иламино)индолин-1-ил)метанон)



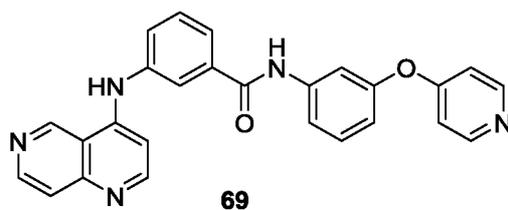
Scheme 68

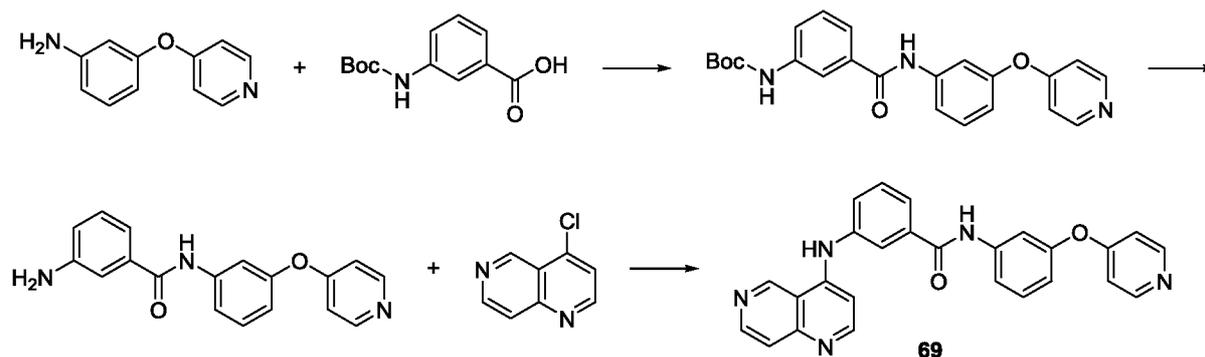
[0432] Соединение 68 было получено по способу, показанному на Схеме 68.

Соединение 68 ((3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)фенил)(6-(пиридин-4-иламино)индолин-1-ил)метанон) было получено как показано на Схеме 68:

$C_{29}H_{22}FN_5O$; 475,53 г/моль; 10 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 476 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,50 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 69: Соединение 69 (3-((1,6-нафтиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)



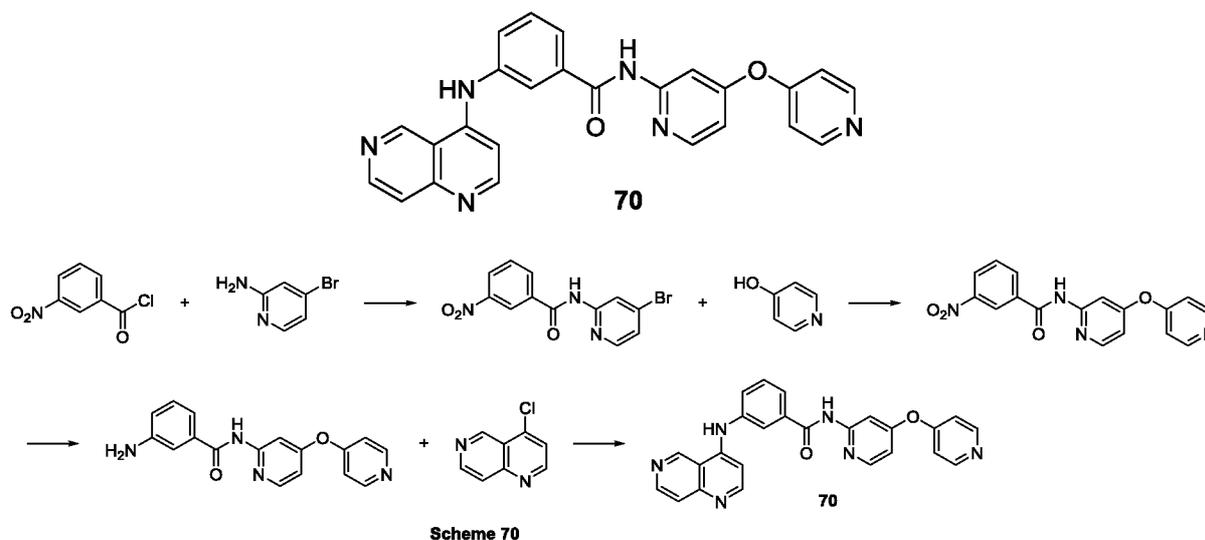


Scheme 69

[0433] Соединение 69 было получено по способу, показанному на Схеме 69.

Соединение 69 (3-((1,6-нафтиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 69: $C_{26}H_{19}N_5O_2$; 433,47 г/моль; 12 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 434 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,39 мин, >95,00% (214 нм).

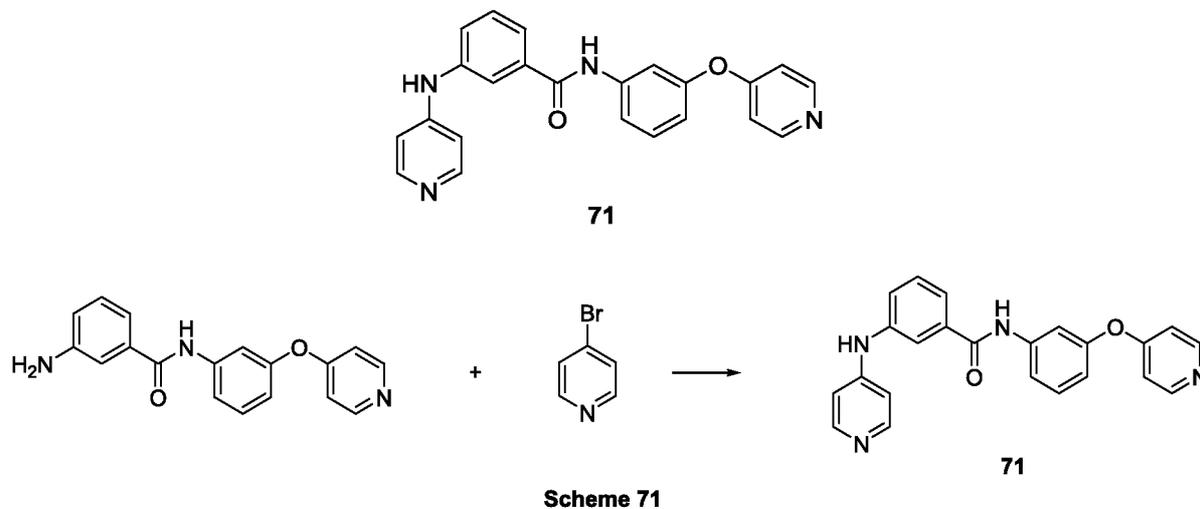
Пример 70: Соединение 70 (3-((1,6-нафтиридин-4-ил)амино)-N-(4-(пиридин-4-илокси)пиридин-2-ил)бензамид)



[0434] Соединение 70 было получено по способу, показанному на Схеме 70.

Соединение 70 (3-((1,6-нафтиридин-4-ил)амино)-N-(4-(пиридин-4-илокси)пиридин-2-ил)бензамид); $C_{25}H_{18}N_6O_2$ было получено как показано на Схеме 70: 434,46 г/моль; 12 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 435 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,13 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 71: Соединение 71 (3-(пиридин-4-иламино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)

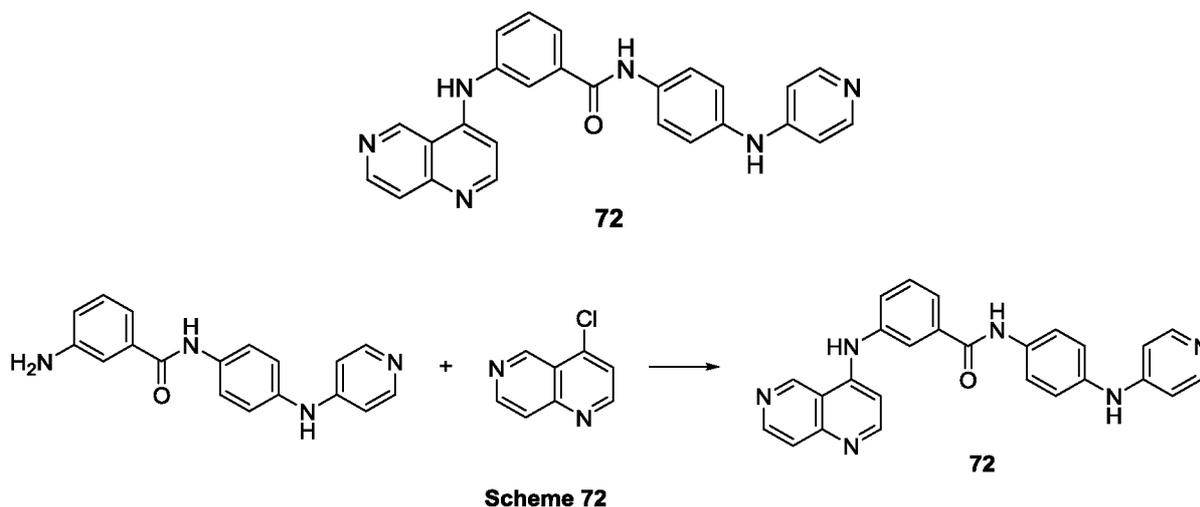


[0435] Соединение 71 было получено по способу, показанному на Схеме 71.

Соединение 71 (3-(пиридин-4-иламино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид);

$C_{23}H_{18}N_4O_2$ было получено как показано на Схеме 71: 382,42 г/моль; 11 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 383 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,19 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 72: Соединение 72 (3-((1,6-нафтиридин-4-ил)амино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

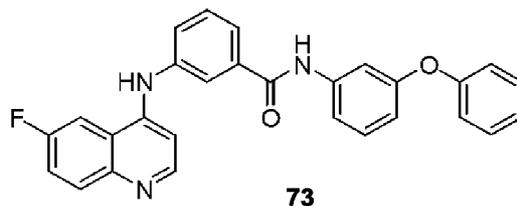


[0436] Соединение 72 было получено по способу, показанному на Схеме 72.

Соединение 72 (3-((1,6-нафтиридин-4-ил)амино)-N-(4-(пиридин-4-

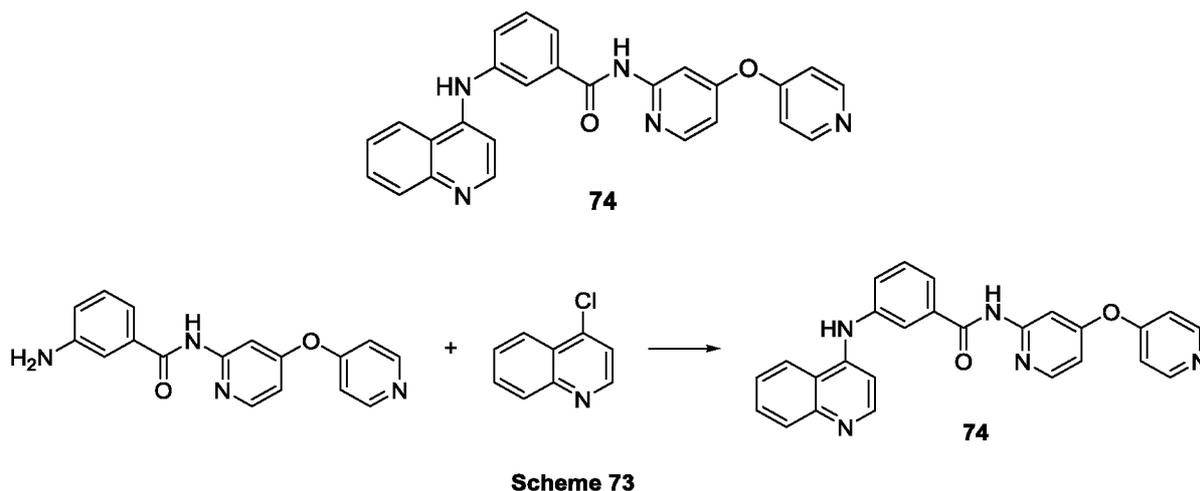
иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 72: $C_{26}H_{20}N_6O$; 432,49 г/моль; 16 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 433 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,34 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 73: Соединение 73 (3-(6-фторхинолин-4-иламино)-N-(3-феноксифенил)бензамид)



[0437] **Соединение 73** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 73** (3-(6-фторхинолин-4-иламино)-N-(3-феноксифенил)бензамид); $C_{28}H_{20}FN_3O_2$; 449,49 г/моль; 14 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 450 [M+H]^+$; RT = 1,77 мин, >95,00% (214 нм).

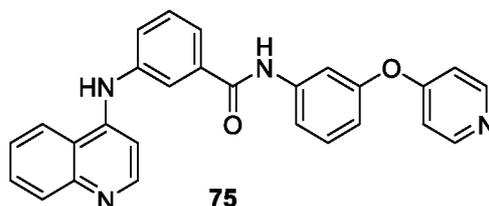
Пример 74: Соединение 74 (N-(4-(пиридин-4-илокси)пиридин-2-ил)-3-(хинолин-4-иламино)бензамид)

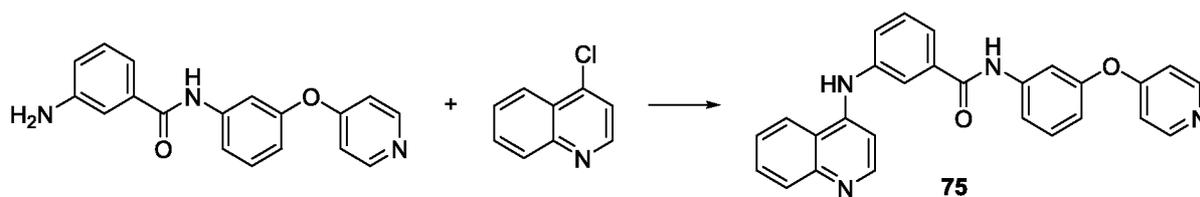


[0438] **Соединение 74** было получено по способу, показанному на Схеме 73.

Соединение 74 (N-(4-(пиридин-4-илокси)пиридин-2-ил)-3-(хинолин-4-иламино)бензамид) было получено как показано на Схеме 73: $C_{26}H_{19}N_5O_2$; 433,47 г/моль; 10 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 434 [M+H]^+$; RT = 1,26 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 75: Соединение 75 (N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)-3-(хинолин-4-иламино)бензамид)





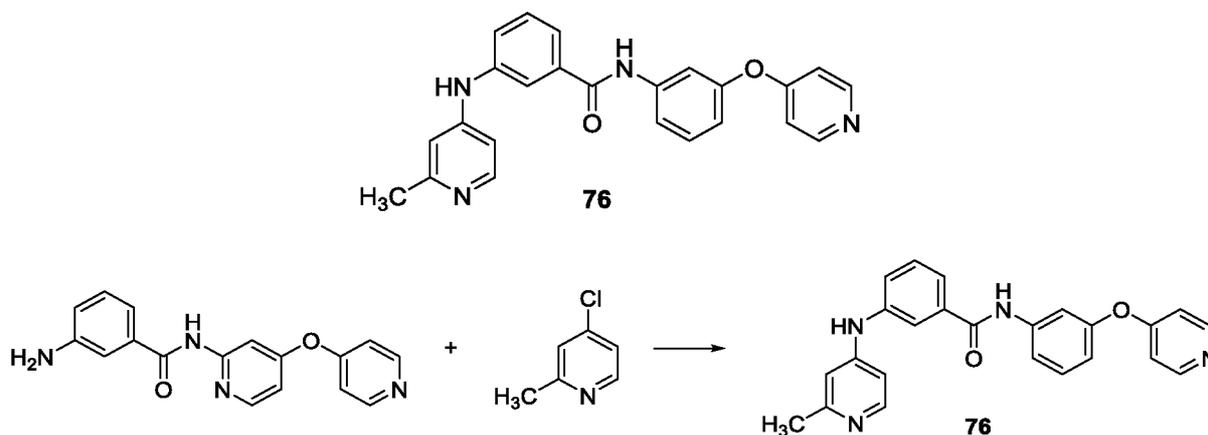
Scheme 74

[0439] Соединение 75 было получено по способу, показанному на Схеме 74.

Соединение 75 (N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)-3-(хинолин-4-иламино)бензамид);

$C_{27}H_{20}N_4O_2$ было получено как показано на Схеме 74: 432,48 г/моль; 15 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 433 [M+H]^+$; RT = 1,33 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 76: Соединение 76 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)



Scheme 75

[0440] Соединение 76 было получено по способу, показанному на Схеме 75.

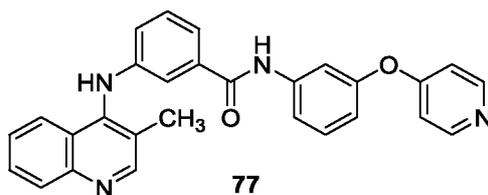
Соединение 76 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-

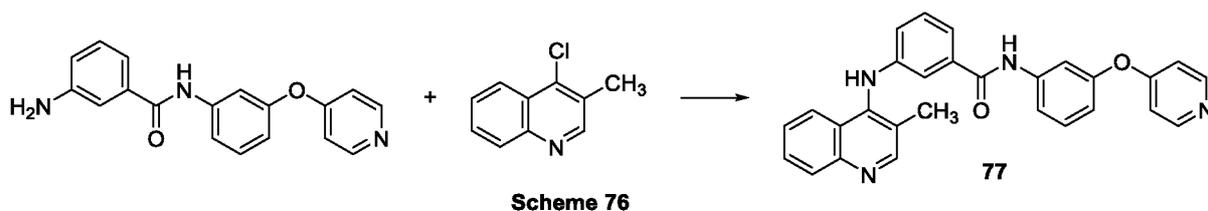
илокси)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 75: $C_{24}H_{20}N_4O_2$; 396,45

г/моль; 11 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 397 [M+H]^+$;

RT = 1,23 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 77: Соединение 77 (3-((3-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)

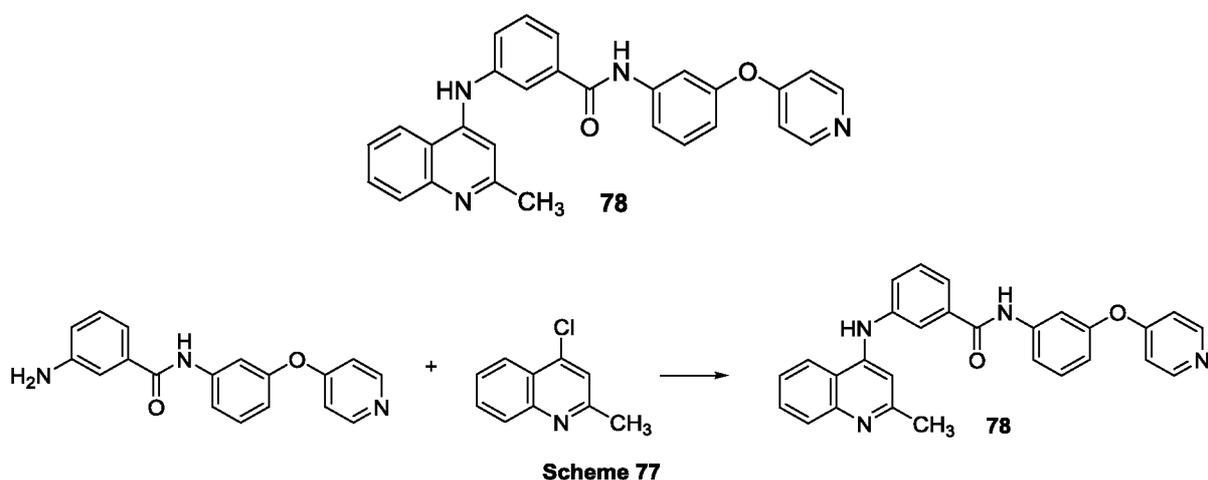




[0441] Соединение 77 было получено по способу, показанному на Схеме 76.

Соединение 77 (3-((3-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 76: $C_{28}H_{22}N_4O_2$; 446,51 г/моль; 20 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 447 [M+H]^+$; RT = 1,37 мин, >95,00% (214 нм).

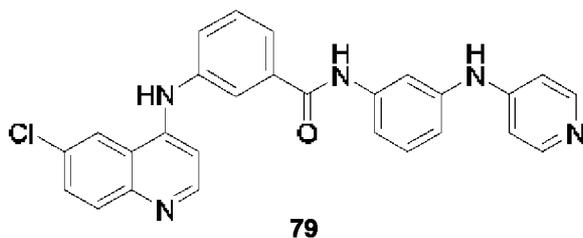
Пример 78: Соединение 78 (3-((2-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)



[0442] Соединение 78 было получено по способу, показанному на Схеме 77.

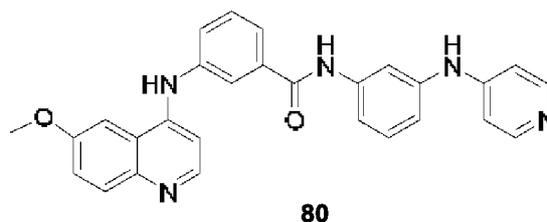
Соединение 78 (3-((2-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 77: $C_{28}H_{22}N_4O_2$; 446,51 г/моль; 23 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 447 [M+H]^+$; RT = 1,36 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 79: Соединение 79 (3-((6-хлорхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино) фенил)бензамид)



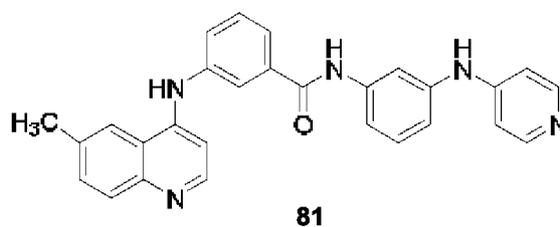
[0443] Соединение 79 было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение 79 (3-((6-хлорхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино) фенил)бензамид); $C_{27}H_{20}ClN_5O$; 465,93 г/моль; 13 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 466 [M+H]^+$; RT = 1,50 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 80: Соединение 80 (3-((6-метоксихинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



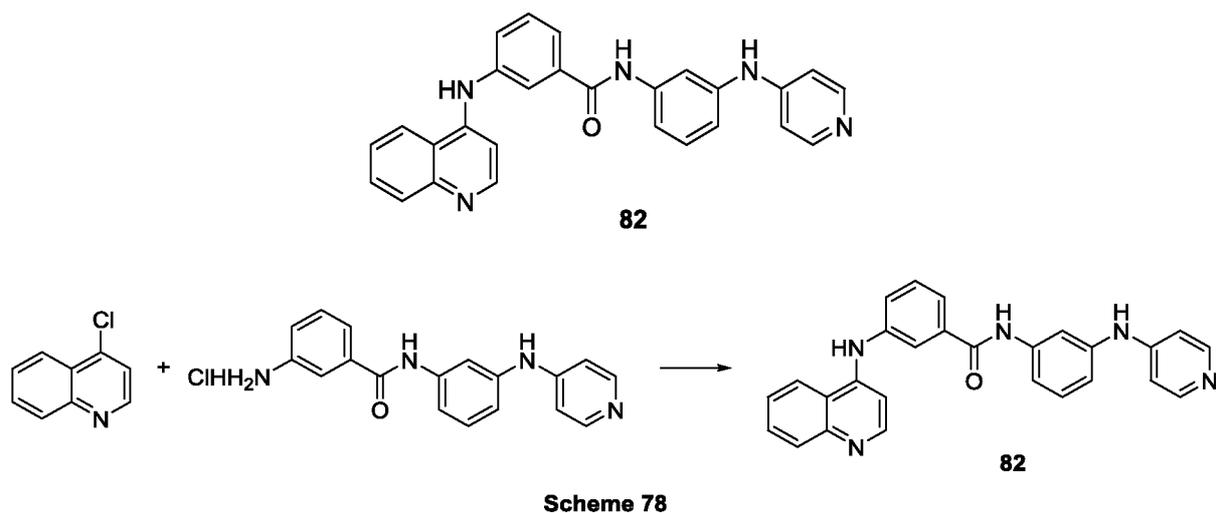
[0444] Соединение 80 было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение 80 (3-((6-метоксихинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид); $C_{28}H_{23}N_5O_2$; 461,53 г/моль; 18 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 462 [M+H]^+$; RT = 1,47 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 81: Соединение 81 (3-((6-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино) фенил)бензамид)



[0445] Соединение 81 было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение 81 (3-((6-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино) фенил)бензамид); $C_{28}H_{23}N_5O$; 445,53 г/моль; 13 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 446 [M+H]^+$; RT = 1,57 мин, >95,00% (214 нм).

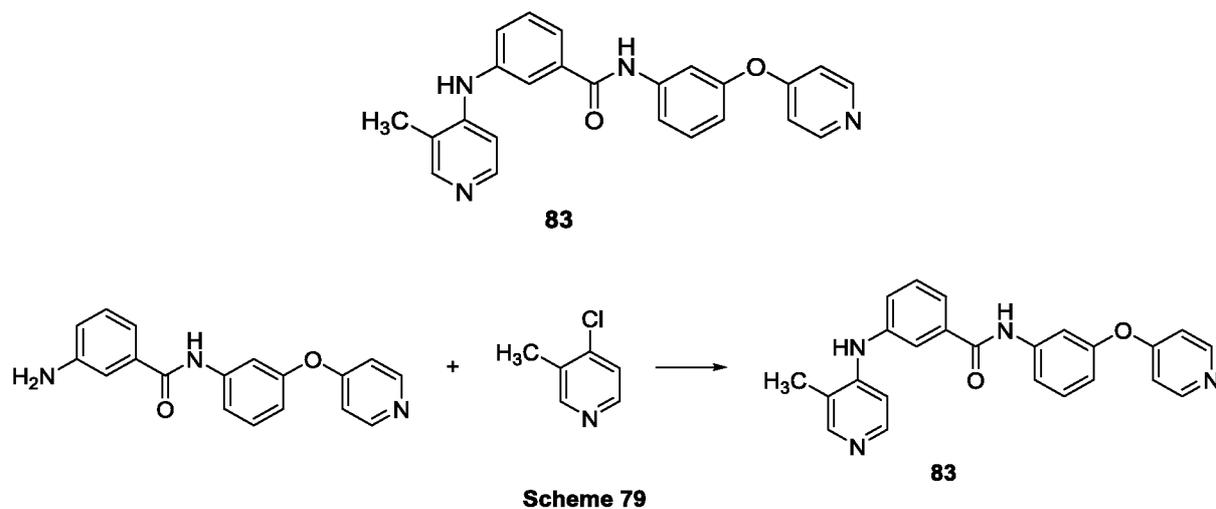
Пример 82: Соединение 82 (N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-(хинолин-4-иламино)бензамид)



[0446] Соединение **82** было получено по способу, показанному на Схеме 78.

Соединение **82** (N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-(хинолин-4-иламино)бензамид); $C_{27}H_{21}N_5O$ было получено как показано на Схеме 78: 431,50 г/моль; 12 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 432 [M+H]^+$; RT = 1,45 мин, >95,00% (214 нм).

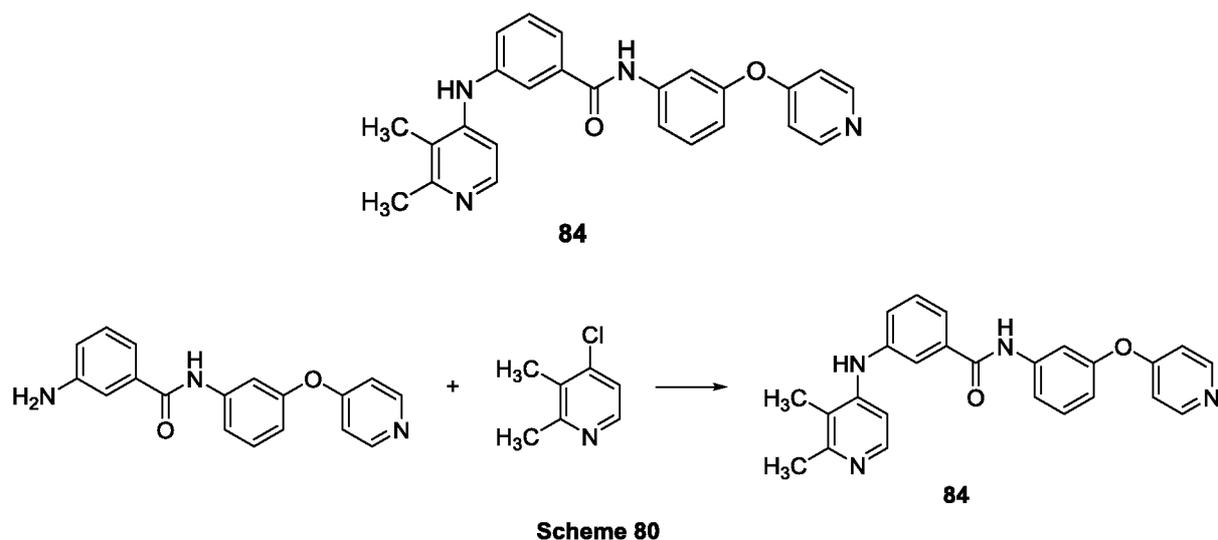
Пример 83: Соединение 83 (3-((3-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)



[0447] Соединение **83** было получено по способу, показанному на Схеме 79.

Соединение **83** (3-((3-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 79: $C_{24}H_{20}N_4O_2$; 396,45 г/моль; 12 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 397 [M+H]^+$; RT = 1,25 мин, >95,00% (214 нм).

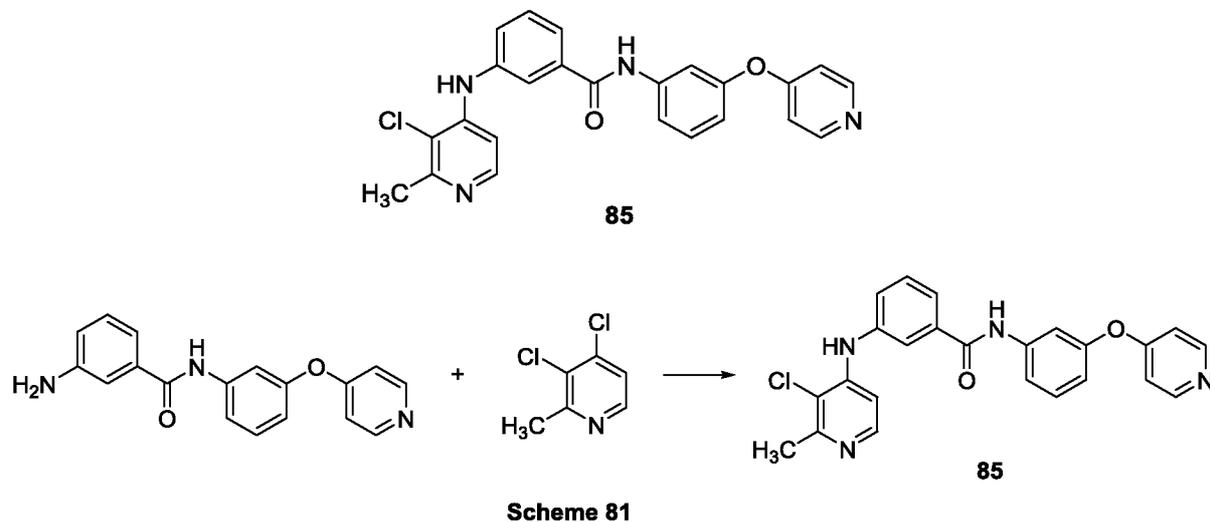
Пример 84: Соединение 84 (3-((2,3-диметилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)



[0448] Соединение **84** было получено по способу, показанному на Схеме 80.

Соединение 84 (3-((2,3-диметилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 80: $C_{25}H_{22}N_4O_2$; 410,48 г/моль; 12 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 411 [M+H]^+$; RT = 1,29 мин, >95,00% (214 нм).

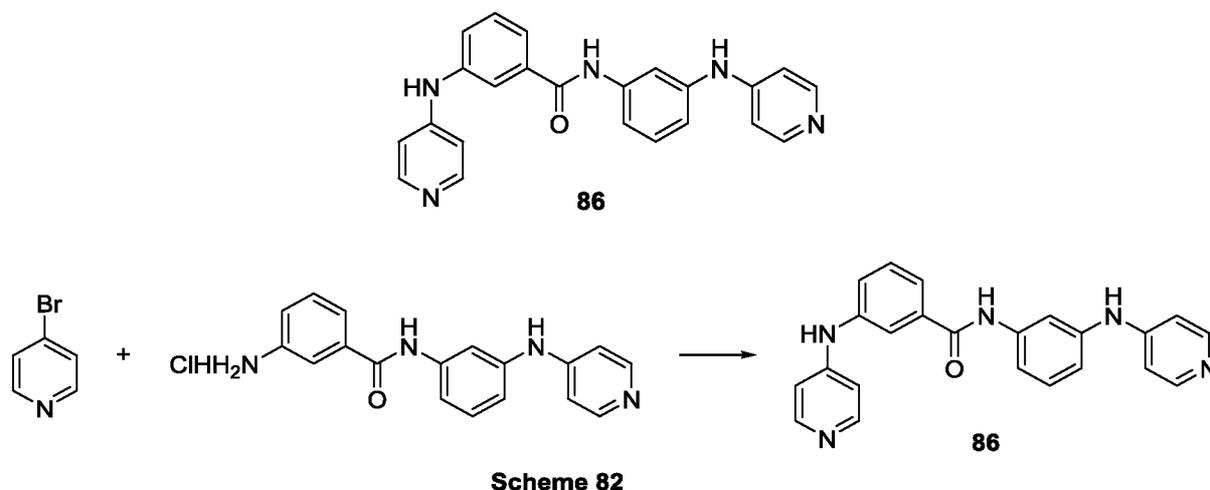
Пример 85: Соединение 85 (3-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)



[0449] Соединение **85** было получено по способу, показанному на Схеме 81.

Соединение 85 (3-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 81: $C_{24}H_{19}ClN_4O_2$; 430,89 г/моль; 10 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 431 [M+H]^+$; RT = 1,35 мин, >95,00% (214 нм).

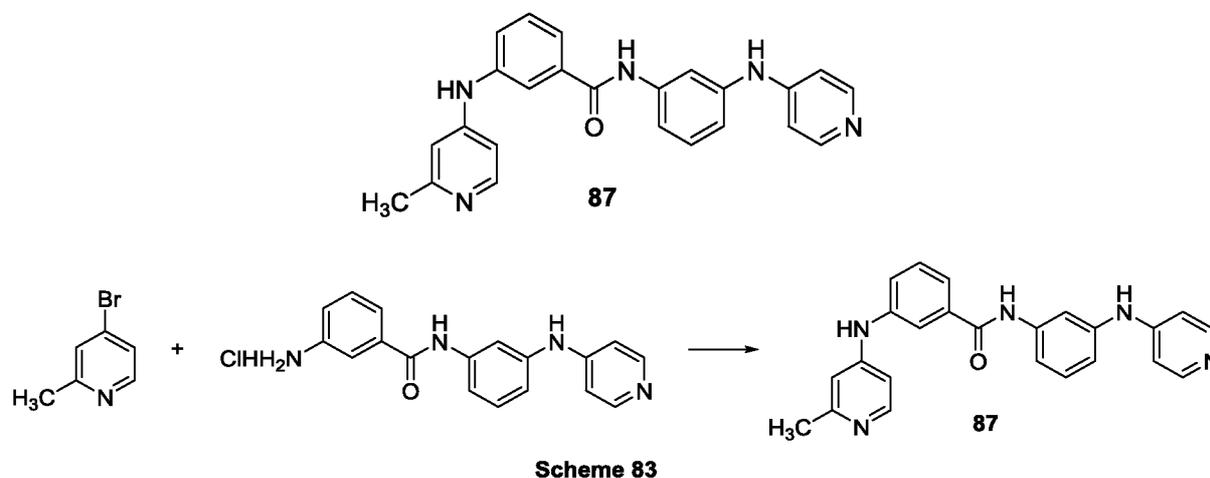
Пример 86: Соединение 86 (3-(пиридин-4-иламино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



[0450] Соединение 86 было получено по способу, показанному на Схеме 82.

Соединение 86 (3-(пиридин-4-иламино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид); $C_{23}H_{19}N_5O$ было получено как показано на Схеме 82: 381,44 г/моль; 13 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 382 [M+H]^+$; RT = 1,71 мин, >95,00% (214 нм).

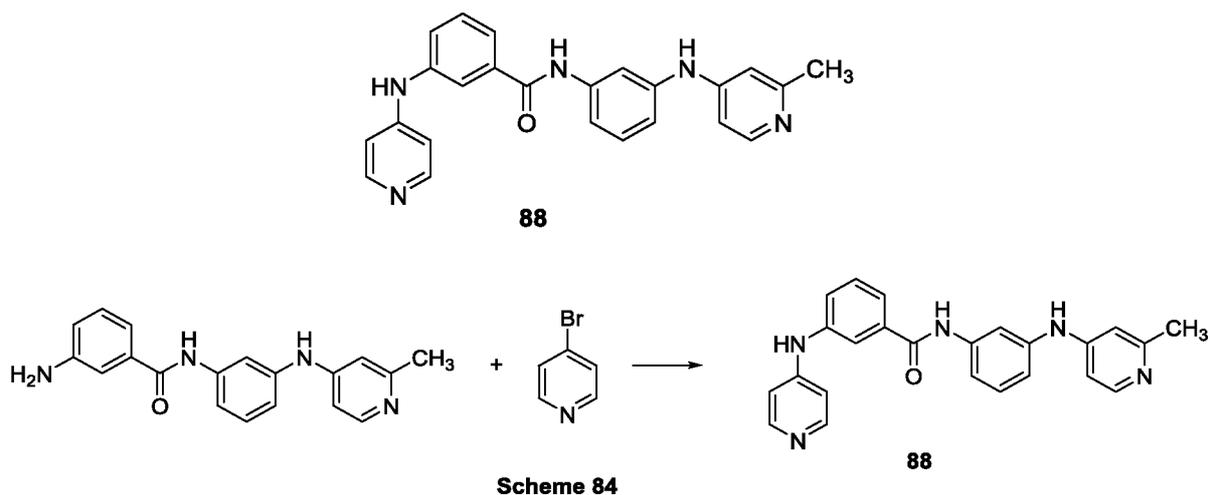
Пример 87: Соединение 87 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



[0451] Соединение 87 было получено по способу, показанному на Схеме 83.

Соединение 87 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 83: $C_{24}H_{21}N_5O$; 395,47 г/моль; 15 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 396 [M+H]^+$; RT = 1,27 мин, >95,00% (214 нм).

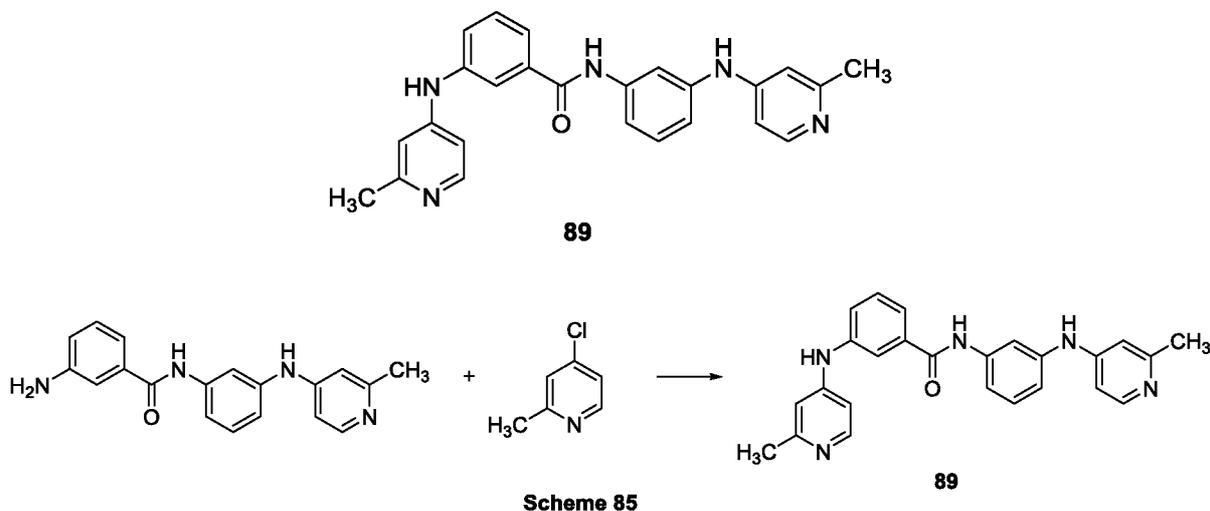
Пример 88: Соединение 88 (N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид)



[0452] **Соединение 88** было получено по способу, показанному на Схеме 84.

Соединение 88 (N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид) было получено как показано на Схеме 84: $C_{24}H_{21}N_5O$; 395,47 г/моль; 12 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 396 [M+H]^+$; RT = 1,73 мин, >95,00% (214 нм).

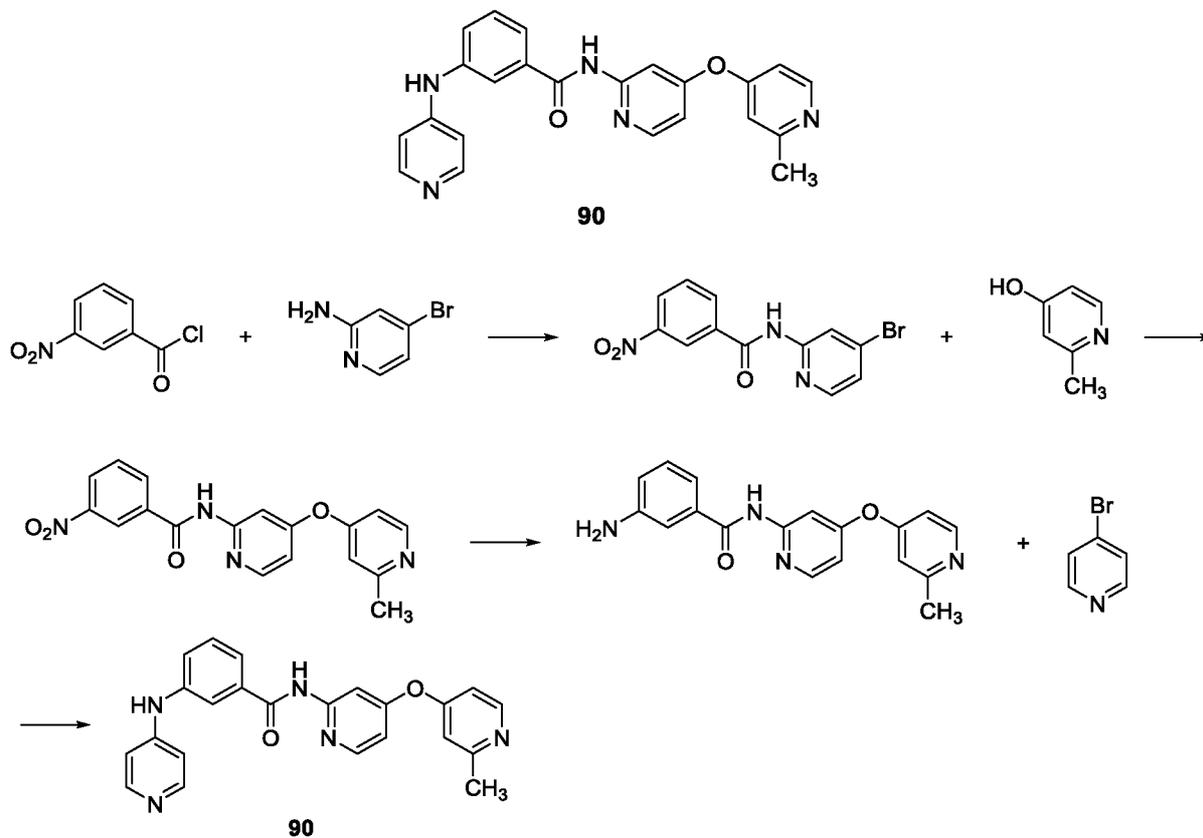
Пример 89: Соединение 89 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)бензамид)



[0453] **Соединение 89** было получено по способу, показанному на Схеме 85.

Соединение 89 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 85: $C_{25}H_{23}N_5O$; 409,49 г/моль; 21 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 410 [M+H]^+$; RT = 1,35 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 90: Соединение 90 (N-(4-((2-метилпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид)

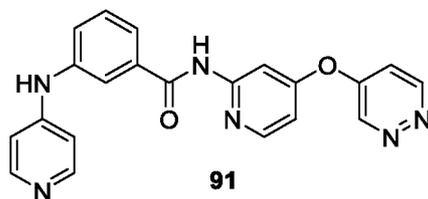


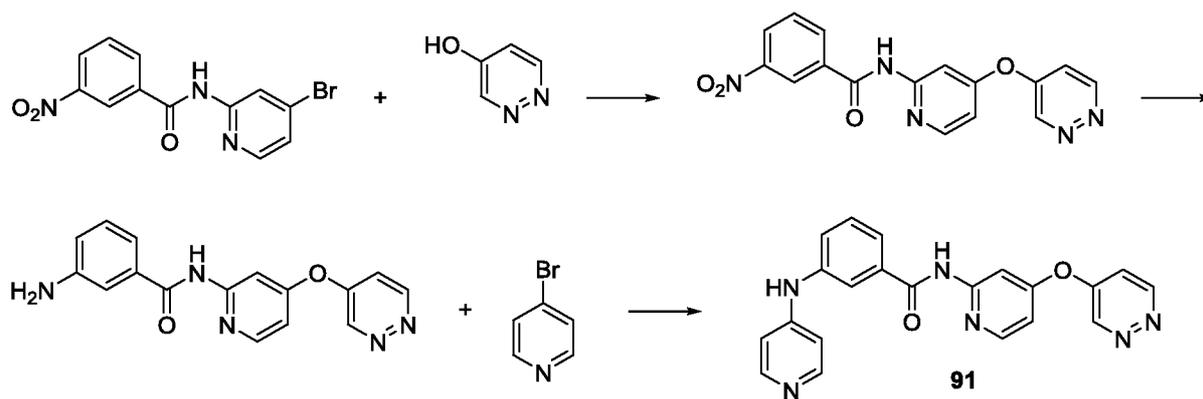
Scheme 86

[0454] Соединение 90 было получено по способу, показанному на Схеме 86.

Соединение 90 (N-(4-((2-метилпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид) было получено как показано на Схеме 86: $C_{23}H_{19}N_5O_2$; 397,44 г/моль; 10 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 398 [M+H]^+$; RT = 1,44 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 91: Соединение 91 (N-(4-(пиридазин-4-илокси)пиридин-2-ил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид)



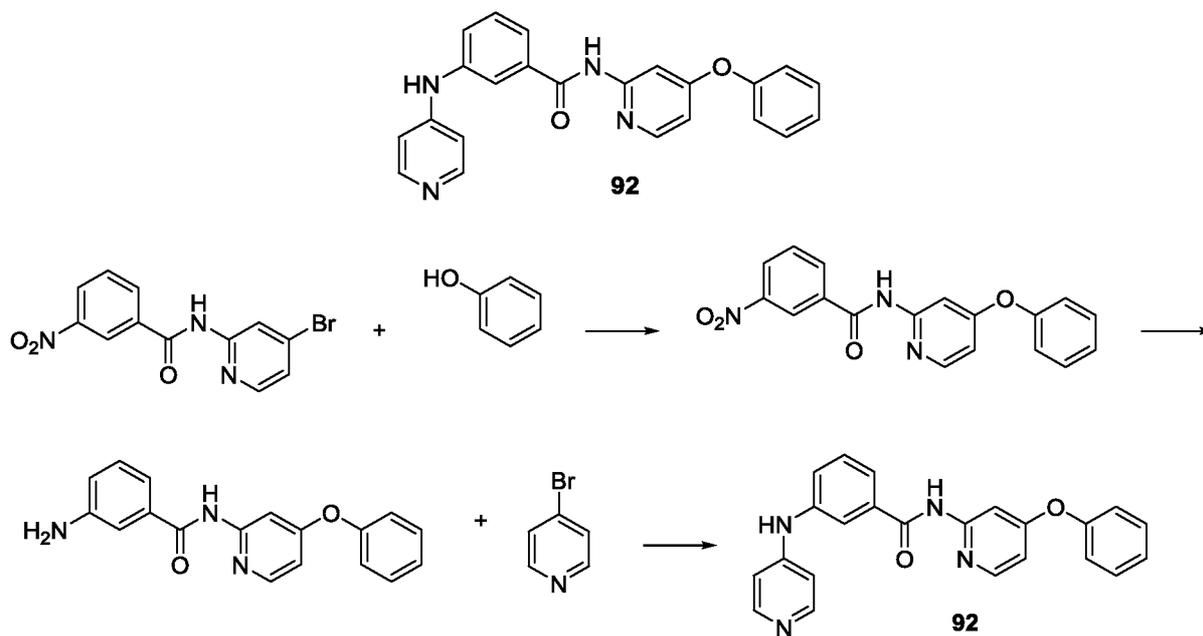


Scheme 87

[0455] Соединение 91 было получено по способу, показанному на Схеме 87.

Соединение 91 (N-(4-((2-метилпиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид) было получено как показано на Схеме 87: $C_{21}H_{16}N_6O_2$; 384,40 г/моль; 16 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 385 [M+H]^+$; RT = 1,34 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 92: Соединение 92 (N-(4-феноксипиридин-2-ил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид)

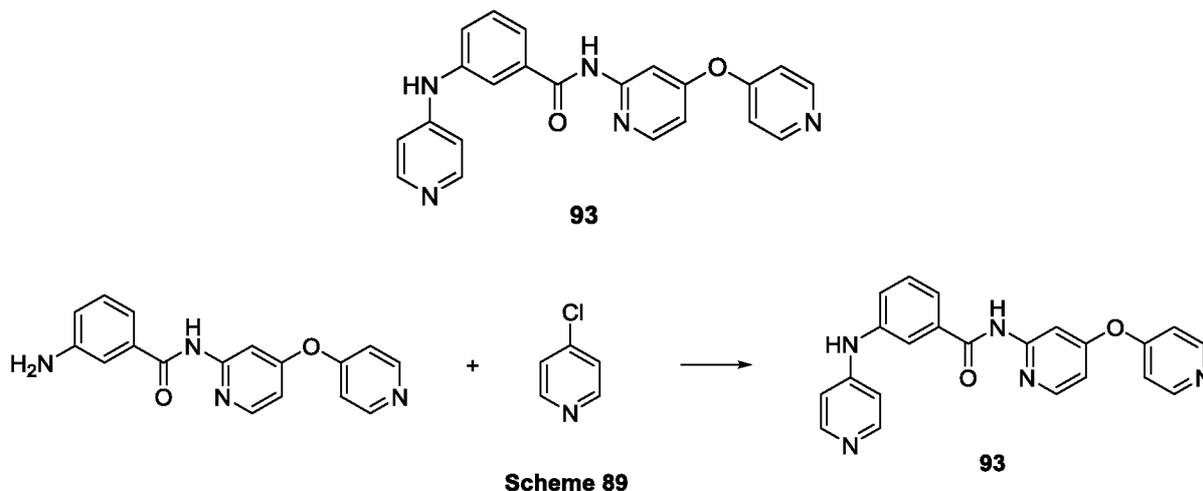


Scheme 88

[0456] Соединение 92 было получено по способу, показанному на Схеме 88.

Соединение 92 (N-(4-феноксипиридин-2-ил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид); $C_{23}H_{18}N_4O_2$ было получено как показано на Схеме 88: 382,42 г/моль; 11 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 383 [M+H]^+$; RT = 1,52 мин, >95,00% (214 нм).

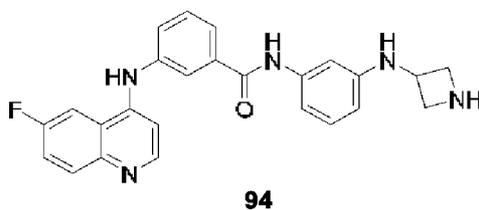
Пример 93: Соединение 93 (3-(пиридин-4-иламино)-N-(4-(пиридин-4-илокси)пиридин-2-ил)бензамид)



[0457] **Соединение 93** было получено по способу, показанному на Схеме 89.

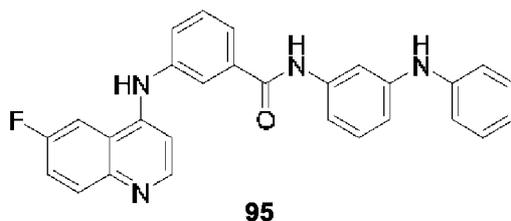
Соединение 93 (3-(пиридин-4-иламино)-N-(4-(пиридин-4-илокси)пиридин-2-ил)бензамид) было получено как показано на Схеме 89: $C_{22}H_{17}N_5O_2$; 383,41 г/моль; 12 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 384 [M+H]^+$; RT = 1,16 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 94: Соединение 94 (N-(3-(азетидин-3-иламино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид)



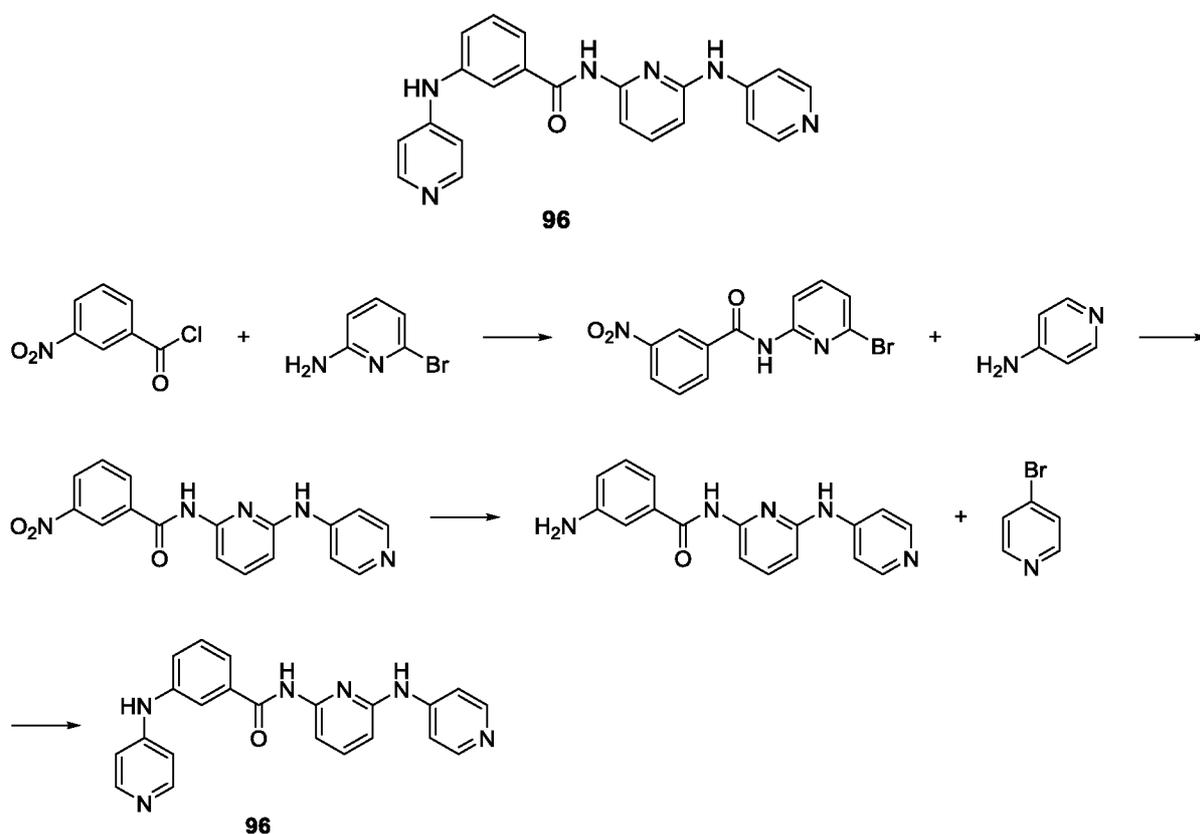
[0458] **Соединение 94** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 94** (N-(3-(азетидин-3-иламино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид); $C_{25}H_{22}FN_5O$; 427,48 г/моль; 18 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 428 [M+H]^+$; RT = 0,98 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 95: Соединение 95 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид)



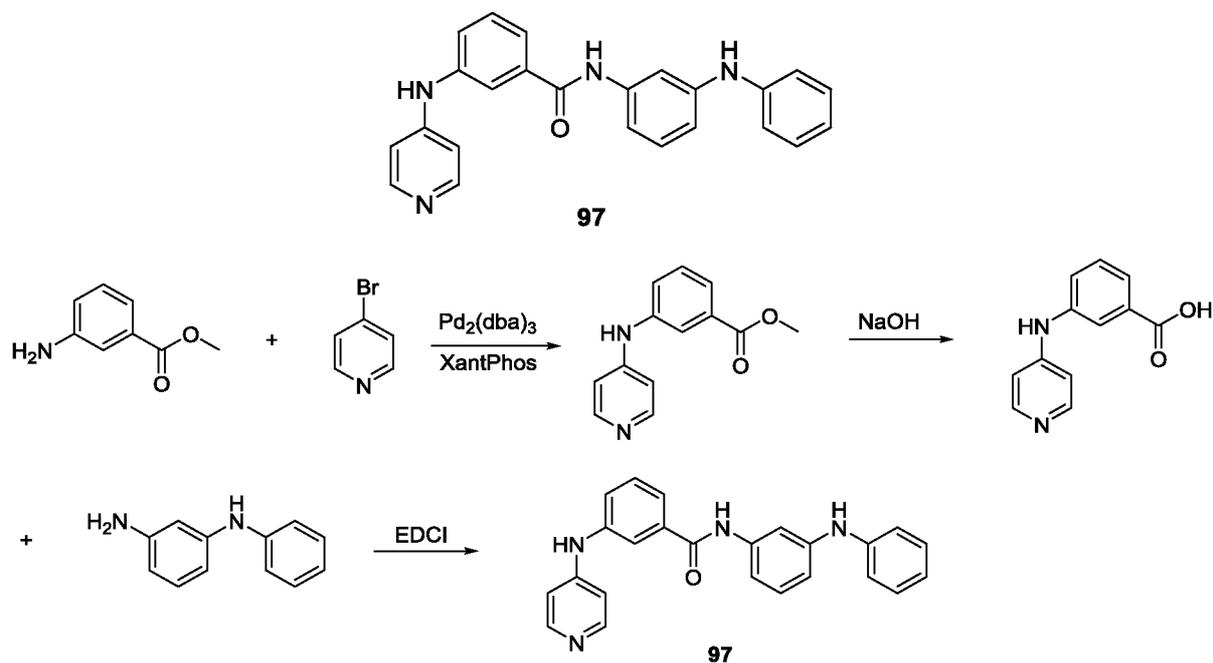
[0459] Соединение **95** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение **95** (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид); $C_{28}H_{21}FN_4O$; 448,49 г/моль; 18 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 449$ $[M+H]^+$; RT = 1,98 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 96: Соединение 96 (3-(пиридин-4-иламино)-N-(6-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид)



[0460] Соединение **96** было получено по способу, показанному на Схеме 90. Соединение **96** (3-(пиридин-4-иламино)-N-(6-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид) было получено как показано на Схеме 90: $C_{22}H_{18}N_6O$; 382,43 г/моль; 10 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 383$ $[M+H]^+$; RT = 1,69 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 97: Соединение 97 (N-(3-(фениламино)фенил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид)



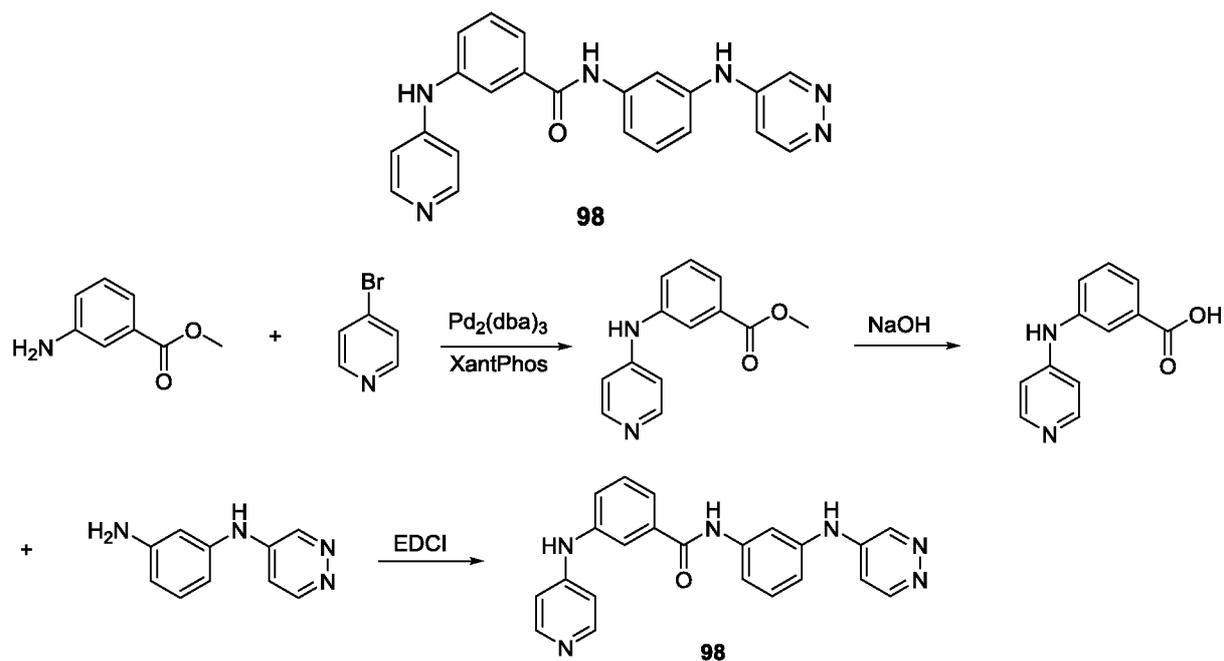
Scheme 91

[0461] Соединение 97 было получено по способу, показанному на Схеме 91.

Соединение 97 (N-(3-(фениламино)фенил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид);

$C_{24}H_{20}N_4O$ было получено как показано на Схеме 91: 380,45 г/моль; 16 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 381 [M+H]^+$; RT = 1,90 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 98: Соединение 98 (N-(3-(пиридазин-4-иламино)фенил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид)

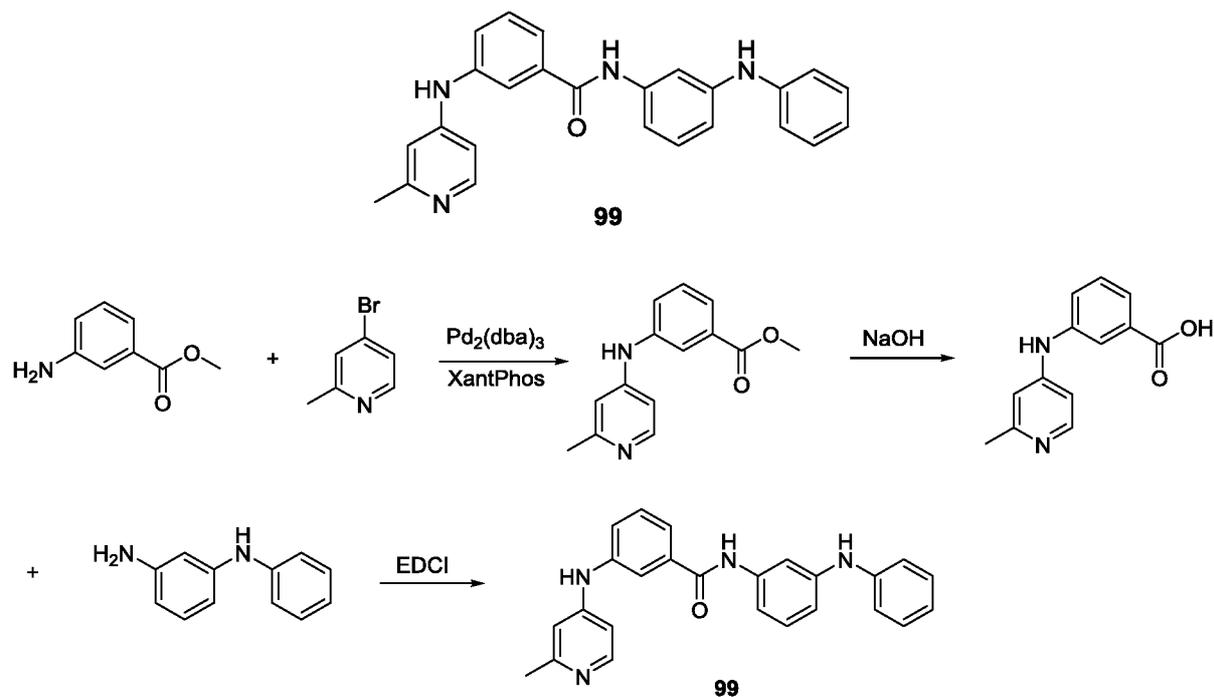


Scheme 92

[0462] Соединение 98 было получено по способу, показанному на Схеме 92.

Соединение 98 (N-(3-(пиридазин-4-иламино)фенил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид) было получено как показано на Схеме 92: $C_{22}H_{18}N_6O$; 382,43 г/моль; 11 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 383 [M+H]^+$; RT = 1,56 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 99: Соединение 99 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид)

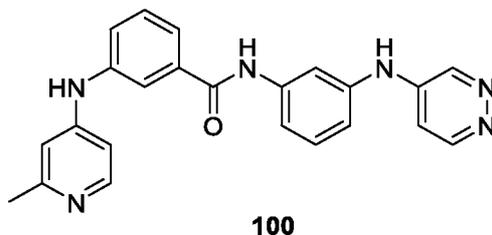


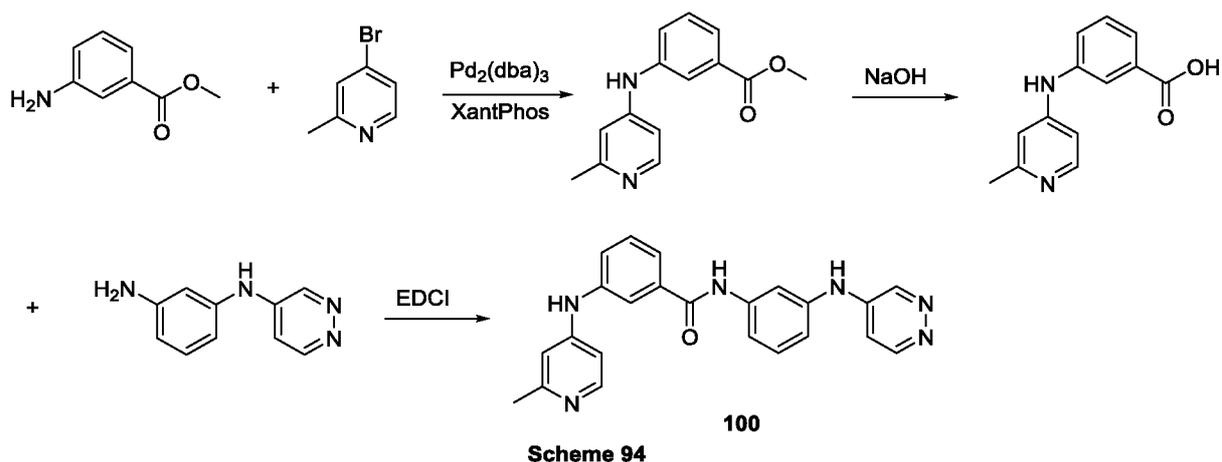
Scheme 93

[0463] Соединение 99 было получено по способу, показанному на Схеме 93.

Соединение 99 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 93: $C_{25}H_{22}N_4O$; 394,48 г/моль; 11 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 395 [M+H]^+$; RT = 1,93 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 100: Соединение 100 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридазин-4-иламино)фенил)бензамид)

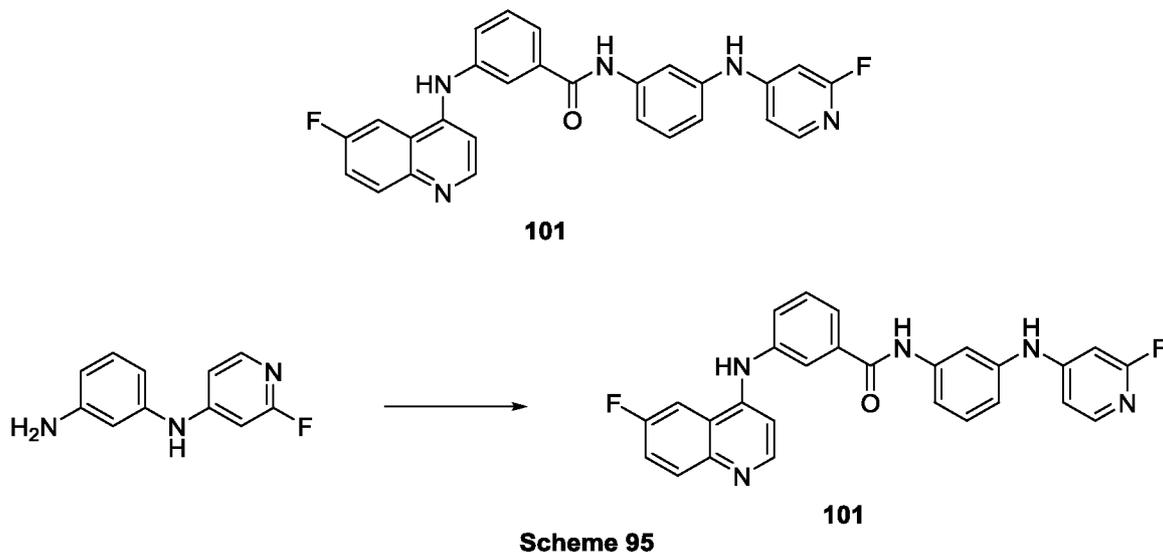




[0464] Соединение 100 было получено по способу, показанному на Схеме 94.

Соединение 100 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридазин-4-иламино)фенил)бензамид) было получено как показано на Схеме 94: $C_{23}H_{20}N_6O$; 396,45 г/моль; 11 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 397 [M+H]^+$; RT = 1,58 мин, >95,00% (214 нм).

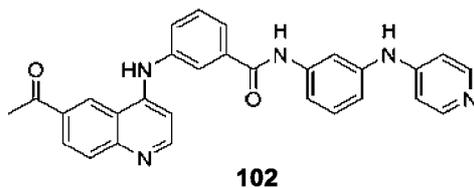
Пример 101: Соединение 101 (N-(3-((2-фторпиридин-4-ил)амино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид)



[0465] Соединение 101 было получено по способу, показанному на Схеме 95.

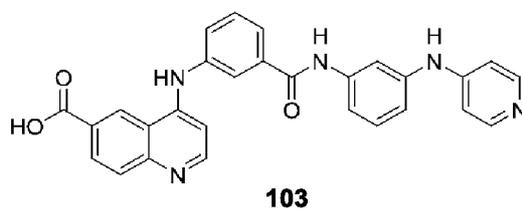
Соединение 101 (N-(3-((2-фторпиридин-4-ил)амино)фенил)-3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)бензамид) было получено как показано на Схеме 95: $C_{27}H_{19}F_2N_5O$; 467,47 г/моль; 17 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 468 [M+H]^+$; RT = 1,50 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 102: Соединение 102 (3-((6-ацетилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



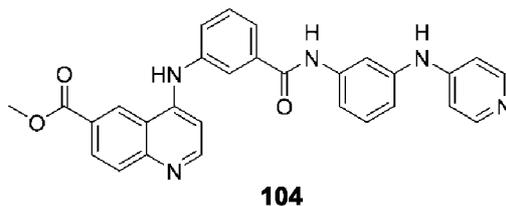
[0466] Соединение **102** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение **102** (3-((6-ацетилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид); $C_{29}H_{23}N_5O_2$; 473,54 г/моль; 18 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 474 [M+H]^+$; LCMS RT = 0,96 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 103: Соединение **103** (4-((3-((3-(пиридин-4-иламино)фенил)карбамоил)фенил)амино)хинолин-6-карбоксильная кислота)



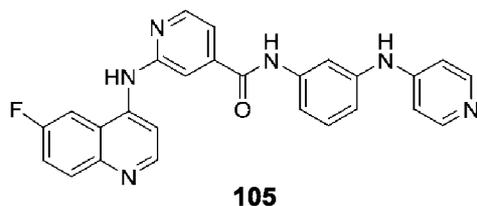
[0467] Соединение **103** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение **103** (4-((3-((3-(пиридин-4-иламино)фенил)карбамоил)фенил)амино)хинолин-6-карбоксильная кислота); $C_{28}H_{21}N_5O_3$; 475,51 г/моль; 12 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 476 [M+H]^+$; LCMS RT = 1,39 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 104: Соединение **104** (4-((3-((3-(пиридин-4-иламино)фенил)карбамоил)фенил)амино)хинолин-6-карбоксилат)



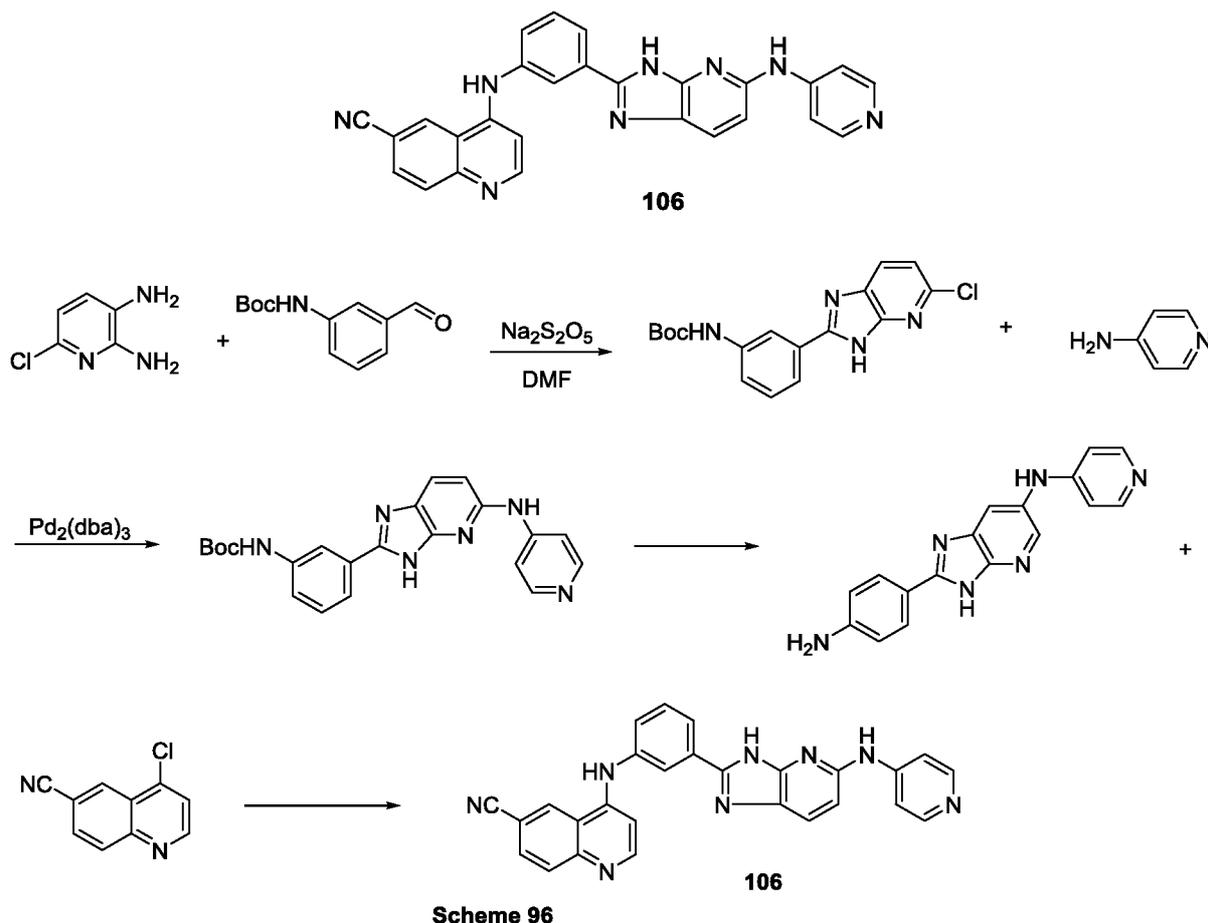
[0468] Соединение **104** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение **104** (4-((3-((3-(пиридин-4-иламино)фенил)карбамоил)фенил)амино)хинолин-6-карбоксилат); $C_{29}H_{23}N_5O_3$; 489,54 г/моль; 18 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 490 [M+H]^+$; RT = 1,48 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 105: Соединение 105 (2-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино) фенил)изоникотинамид)



[0469] **Соединение 105** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 105** (2-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино) фенил)изоникотинамид); $C_{26}H_{19}FN_6O$; 450,48 г/моль; 14 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 451 [M+H]^+$; RT = 1,44 мин, >95,00% (214 нм).

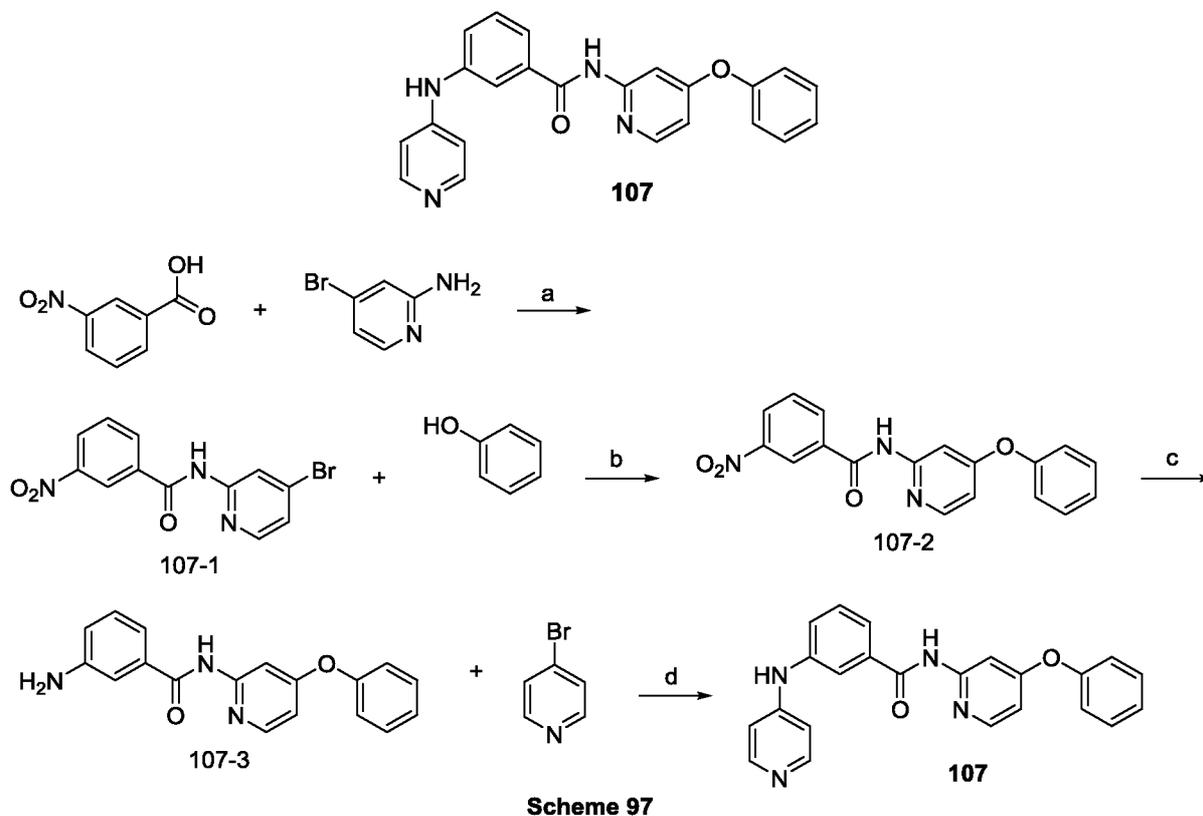
Пример 106: Соединение 106 (4-((3-(5-(пиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фенил)амино)хинолин-6-карбонитрил)



[0470] **Соединение 106** было получено по способу, показанному на Схеме 96. **Соединение 106** (4-((3-(5-(пиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фенил)амино)хинолин-6-карбонитрил); $C_{27}H_{18}N_8$; 454,50 г/моль; 13 мг; твердое

вещество желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 455 [M+H]^+$; RT = 1,44 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 107: Соединение 107 (N-(4-феноксипиридин-2-ил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид)



[0471] Стадия а: К раствору 3-нитробензойной кислоты (1,67 г, 10 ммоль), DMAP (1,83 г, 15 ммоль) и EDCI (2,86 г, 15 ммоль) в DMF (20 мл) добавили 4-бромпиридин-2-амин (1,72 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавили водой (60 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промыли концентрированным солевым раствором (50 мл), высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, и упарили. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = 1:4) с получением Соединения 107-1 в виде твердого вещества (2,29 г, 71,6%).

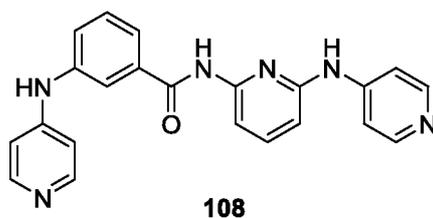
[0472] Стадия б: К раствору Соединения 107-1 (640 мг, 2 ммоль), фенола (188 мг, 2 ммоль), Cs_2CO_3 (1,3 г, 4 ммоль) в DMF (10 мл) добавили KI (332 мг, 2 ммоль) и CuI (38 мг, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали, вылили в воду (50 мл), и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 30 мл). Органические слои объединили,

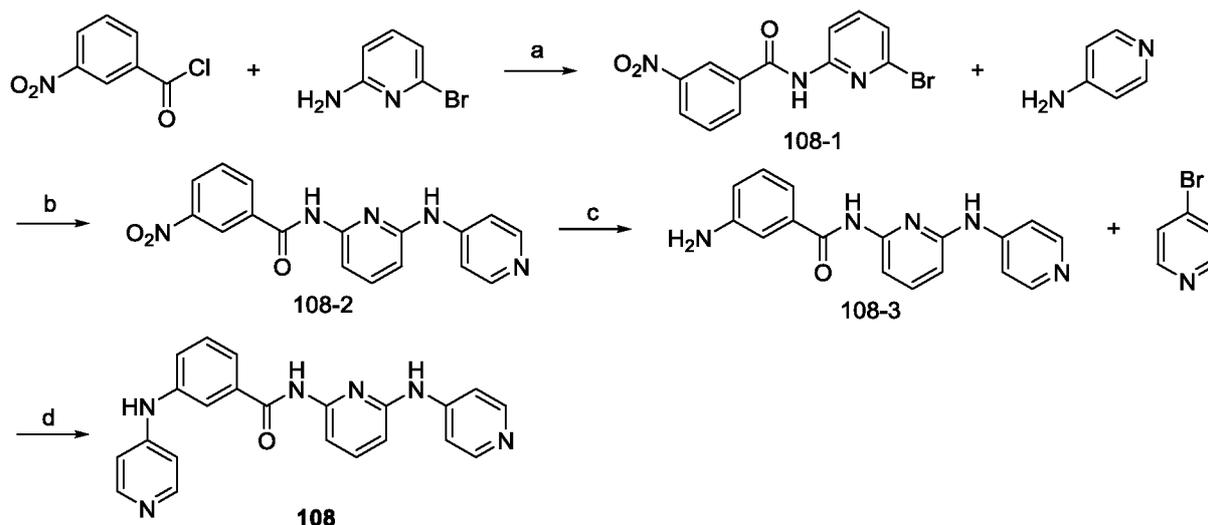
промыли концентрированным соевым раствором (50 мл), высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали, и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 10:1$) с получением Соединения 107-2 (260 мг, 38,8%).

[0473] Стадия с: К раствору Соединения 107-2 (260 мг, 0,77 ммоль) в MeOH (10 мл) добавили Pd/C (50 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и упарили с получением Соединения 107-3 (180 мг, 76%).

[0474] Стадия d: К смеси Соединения 107-3 (100 мг, 0,32 ммоль), Cs_2CO_3 (213 мг, 0,65 ммоль), и Xantphos (38 мг, 0,065 ммоль) добавили $\text{Pd}(\text{OAc})_3$ (14 мг, 0,065 ммоль) в сухом диоксане (8 мл); затем добавили 4-бромпиридин (50 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 110°C в течение 4 часов, затем разбавили водой (10 мл). Реакционную смесь отфильтровали и затем очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **107** (N-(4-феноксипиридин-2-ил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид) в виде твердого вещества белого цвета (13 мг, 11,3%): $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$; 382,42 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 383$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 1,52 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 108: Соединение 108 (3-(пиридин-4-иламино)-N-(6-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид)





Scheme 98

[0475] Стадия а: К смеси 3-нитробензоил хлорида (10 г, 54 ммоль) в THF (100 мл) добавили 6-бромпиридин-2-амин (9,3 г, 54 ммоль) и TEA (10,9 г, 108 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Объединенную органическую фазу упарили при пониженном давлении с получением Соединения 108-1 в виде твердого вещества белого цвета (15,8 г, 91%).

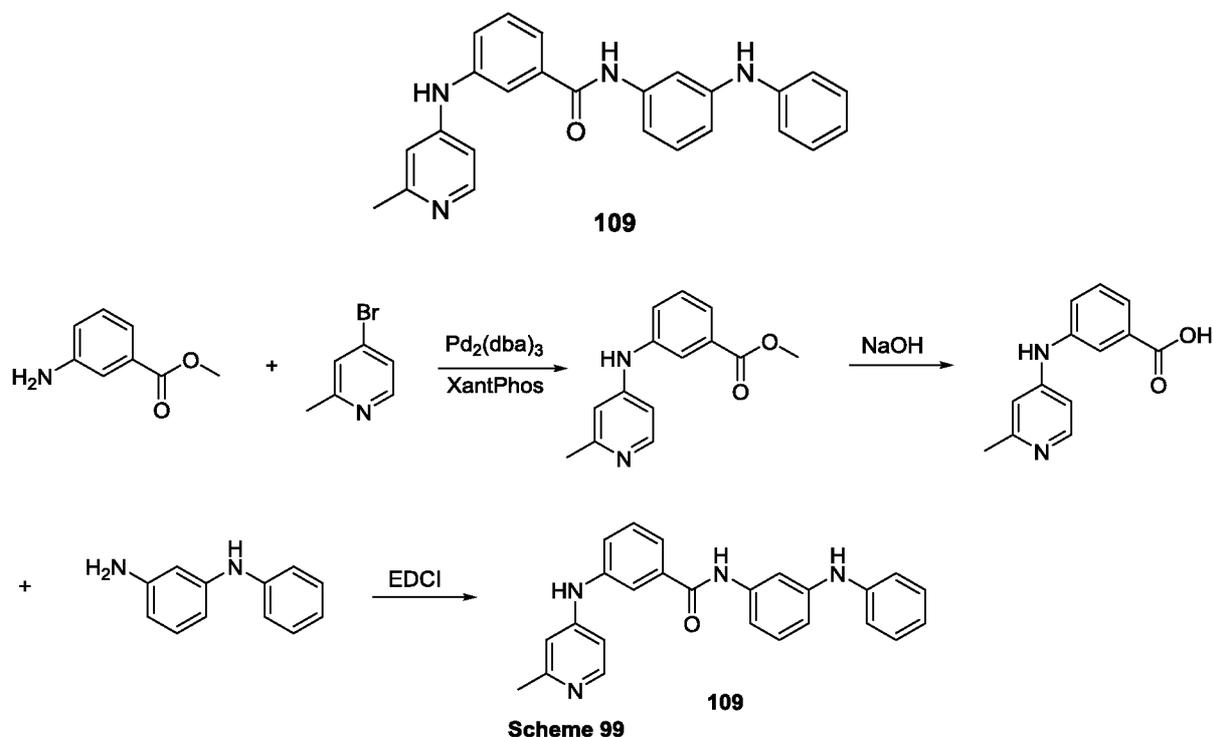
[0476] Стадия b: К смеси Соединения 108-1 (15,8 г, 49 ммоль) в 1,4-диоксане (400 мл) добавили пиридин-4-амин (4,6 г, 49 ммоль), Pd₂(dba)₃ (457 мг, 0,05 ммоль), Хантфос (289 мг, 0,05 ммоль), и Cs₂CO₃ (31,8 г, 98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Остаток очистили при помощи флеш-хроматографии на силикагеле (0-50% EA в PE) с получением Соединения 108-2 (13,5 г, 82,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0477] Стадия с: К смеси Соединения 108-2 (13,5 г, 40 ммоль) в MeOH (500 мл) добавили Pd/C (986 мг, 0,92 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере H₂. Объединенную органическую фазу отфильтровали с использованием диатомита с получением Соединения 108-3 в виде твердого вещества (12,1 г, 90%).

[0478] Стадия d: К смеси Соединения 108-3 (50 мг, 0,164 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавили 4-бромпиридин (26 мг, 0,164 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9,1 мг, 0,01 ммоль), Хантфос (6 мг, 0,01 ммоль), и Cs₂CO₃ (102 мг, 0,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении и сырой остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **108** (3-(пиридин-4-

иламино)-N-(6-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид) в виде твердого вещества белого цвета (15 мг, 23,9%): $C_{22}H_{18}N_6O$; 382,43 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 383 [M+H]^+$; RT = 1,69 мин, >95,00% (214 нм).

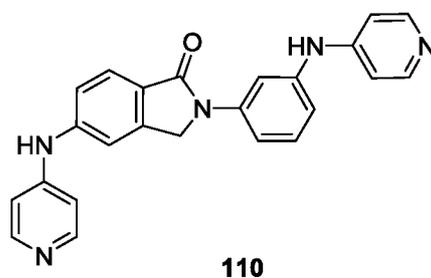
Пример 109: Соединение 109 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид)

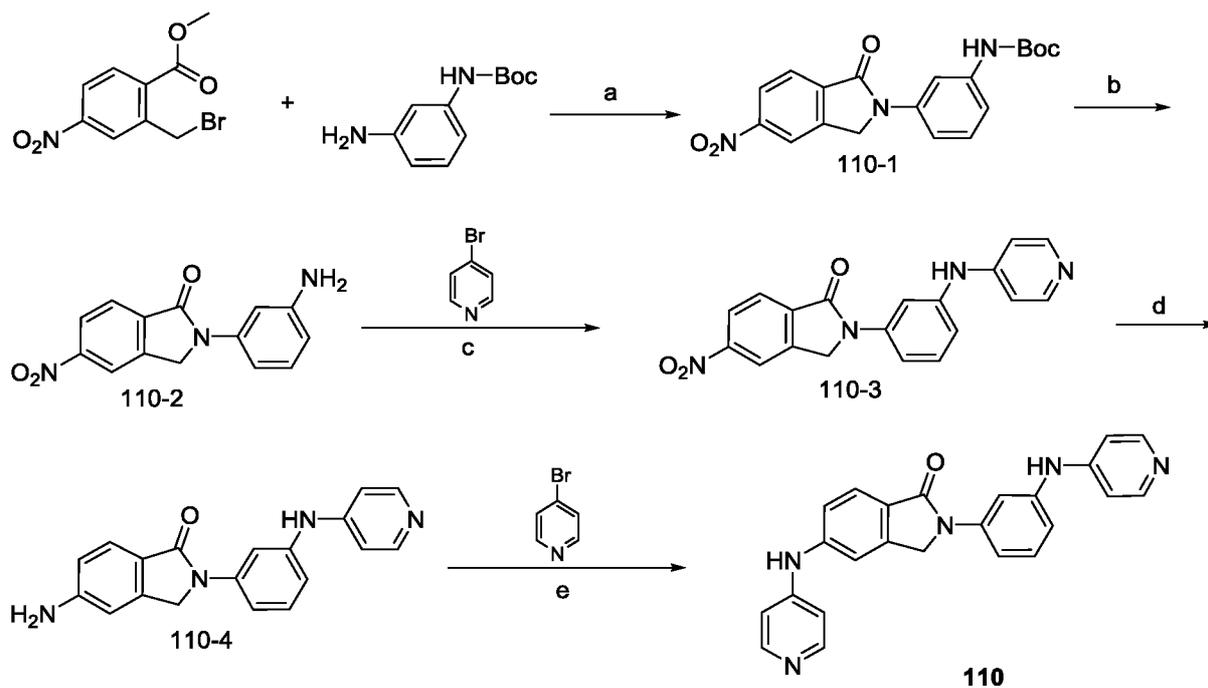


[0479] Соединение 109 было получено по способу, показанному на Схеме 99.

Соединение 109 (3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид); $C_{25}H_{22}N_4O$; 394,48 г/моль; 11 мг, твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 395 [M+H]^+$; RT = 1,93 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 110: Соединение 110 (5-(пиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он)





[0480] Стадия а: К перемешиваемой смеси метил 2-(бромметил)-4-нитробензоата (15 г, 55 моль) в MeOH (200 мл) добавили tert-бутил (3-аминофенил)карбамат (12,6 г, 60,5 моль) и TEA (12,2 г, 121 моль), в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 16 часов затем отфильтровали с получением Соединения 110-1 (12,2 г, 60%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0481] Стадия b: К смеси Соединения 110-1 (12,2 г, 33 ммоль) в диоксане гидрохлориде (1000 мл, 4 М) добавили TFA, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Объединенную органическую фазу упарили при пониженном давлении с получением Соединения 110-2 в виде твердого вещества белого цвета (8,4 г, 95%).

[0482] Стадия с: К смеси Соединения 110-2 (8,4 г, 31 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавили 4-бромпиридин (4,87 г, 31 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9,1 мг, 0,01 ммоль), Xantphos (6 мг, 0,01 ммоль), и Cs₂CO₃ (10 г, 31 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Остаток очистили при помощи флеш-хроматографии на силикагеле (0-50% EA в PE) с получением целевого Соединения 110-3 (9 г, 83,2%) в виде твердого вещества желтого цвета.

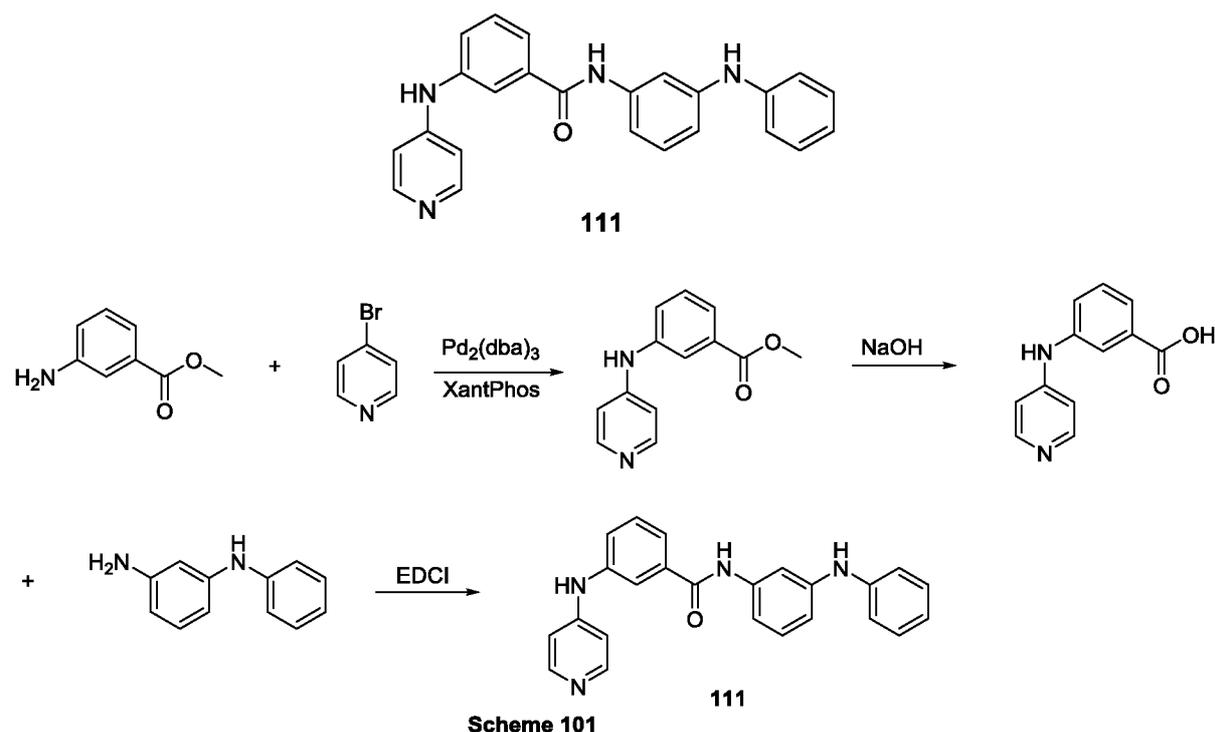
[0483] Стадия d: К смеси Соединения 110-3 (9 г, 26 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавили Pd/C (270 мг, 0,26 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере H₂. Объединенную

органическую фазу отфильтровали с использованием диатомита с получением Соединения 110-4 в виде твердого вещества желтого цвета (8,2 г, 99%).

[0484] Стадия е: К смеси Соединения 110-4 (50 мг, 0,158 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавили 4-бромпиридин (25 мг, 0,158 ммоль), Pd(OAc)₂ (10,6 мг, 0,03 ммоль), Xantphos (18 мг, 0,03 ммоль), и Cs₂CO₃ (102 мг, 0,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂.

Реакционную смесь упарили при пониженном давлении и сырой остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **110** (5-(пиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (11 мг, 17,7%): C₂₄H₁₉N₅O; 393,16 г/моль; ESI-LCMS m/z = 394 [M+H]⁺; RT = 1,30 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 111: Соединение 111 (N-(3-(фениламино)фенил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид)

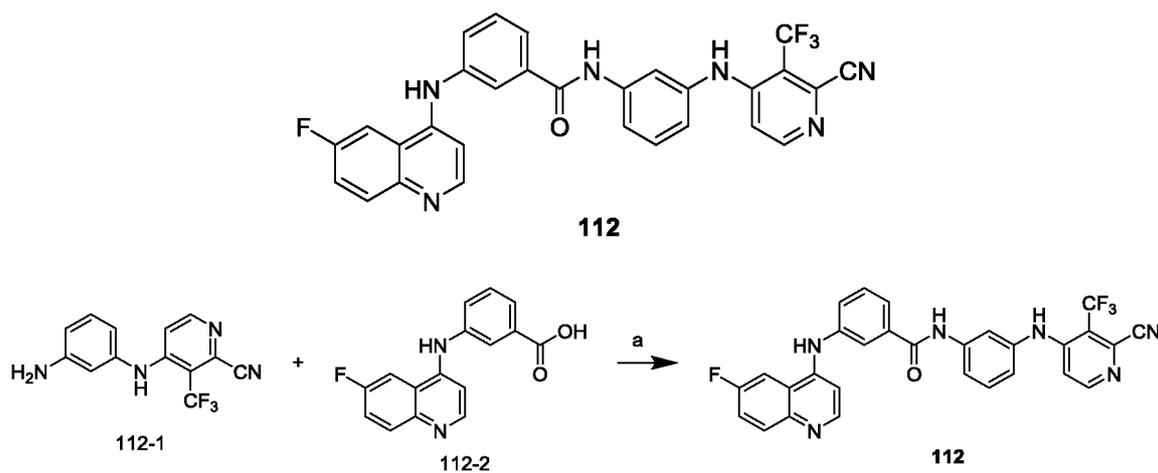


[0485] **Соединение 111** было получено по способу, показанному на Схеме 101.

Соединение 111 (N-(3-(фениламино)фенил)-3-(пиридин-4-иламино)бензамид);

C₂₄H₂₀N₄O; 380,45 г/моль; 16 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS m/z = 381 [M+H]⁺; RT = 1,90 мин, >95,00% (214 нм).

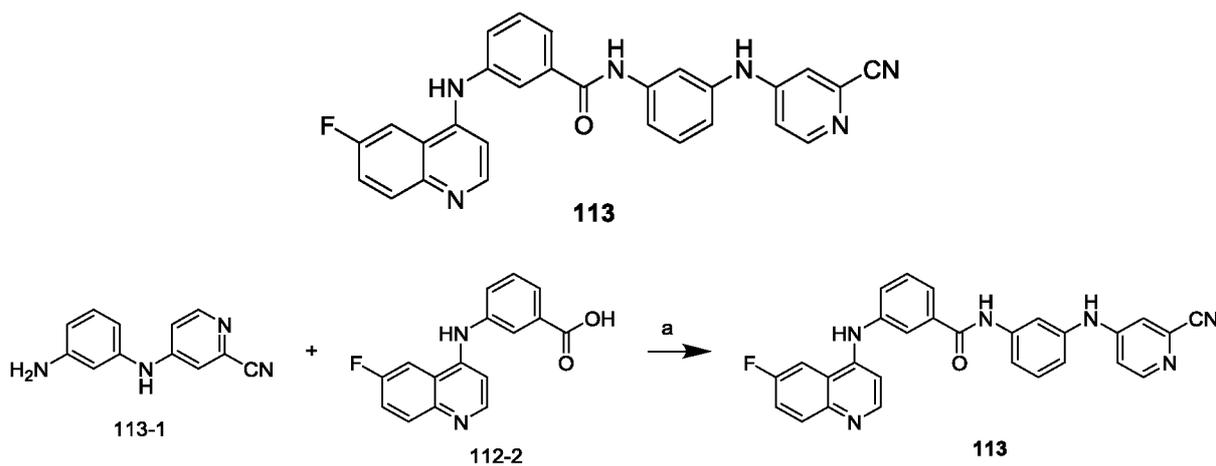
Пример 112: Соединение 112 (N-(3-(2-циано-3-(трифторметил)пиридин-4-иламино)фенил)-3-(6-фторхинолин-4-иламино)бензамид)



Scheme 102

[0486] Стадия а: К перемешиваемому раствору Соединения 112-1 (95 мг, 0,47 ммоль) и Соединения 112-2 (132 мг, 0,47 ммоль) в DMF (2 мл) добавили EDCI (135mg, 0,7 ммоль) и DMAP (85 мг, 0,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную смесь очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **112** (N-(3-(2-циано-3-(трифторметил)пиридин-4-иламино)фенил)-3-(6-фторхинолин-4-иламино)бензамид) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (20 мг, 7,8%): $C_{29}H_{18}F_4N_6O$; 542,15 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 543 [M+H]^+$; RT = 1,69 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 113: Соединение 113 (N-(3-(2-циано-3-(трифторметил)пиридин-4-иламино)фенил)-3-(6-фторхинолин-4-иламино)бензамид)

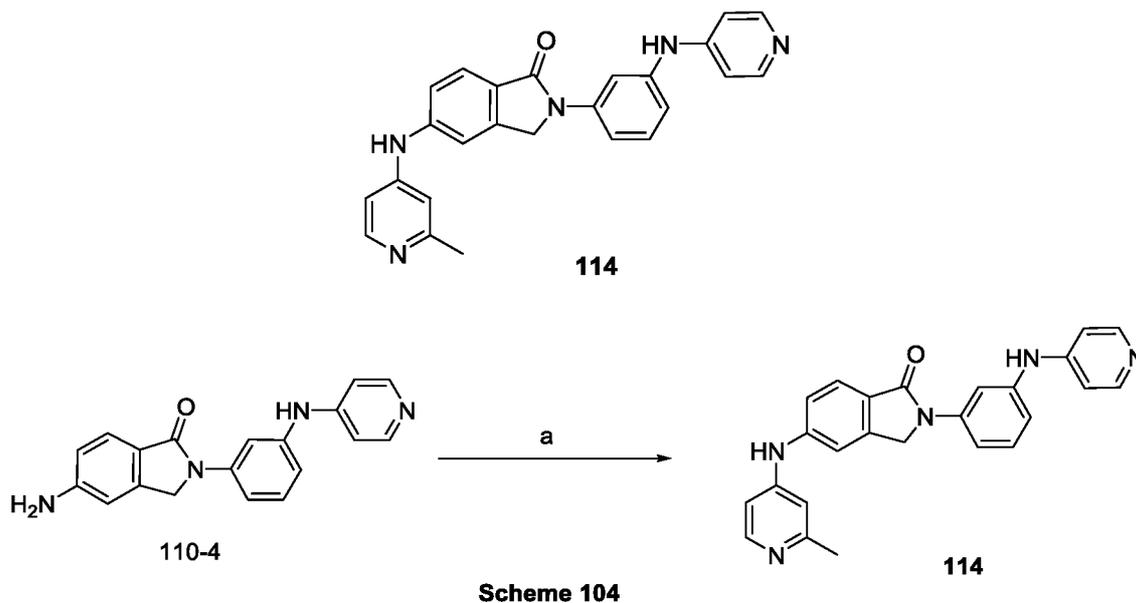


Scheme 103

[0487] Стадия а: К перемешиваемому раствору Соединения 113-1 (130 мг, 0,47 ммоль) и Соединения 112-2 (132 мг, 0,47 ммоль) в DMF (2 мл) добавили EDCI (135 мг, 0,7 ммоль) и DMAP (85 мг, 0,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную смесь очистили с помощью

препаративной HPLC с получением Соединения **113** (N-(3-(2-цианопиридин-4-иламино)фенил)-3-(6-фторхиолин-4-иламино)бензамид) (20 мг, 9,0%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета: $C_{28}H_{19}FN_6O$; 474,16 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 475$ $[M+H]^+$; RT = 1,58 мин, >95,00% (214 нм).

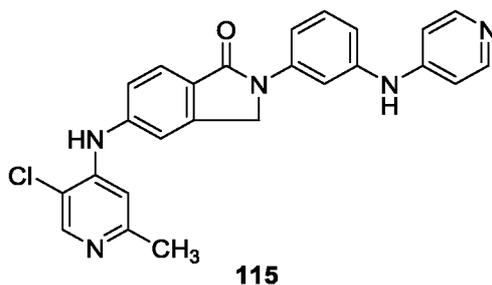
Пример 114: Соединение 114 (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он)



[0488] Соединение 110-4 было синтезировано аналогично описанию в Примере 110.

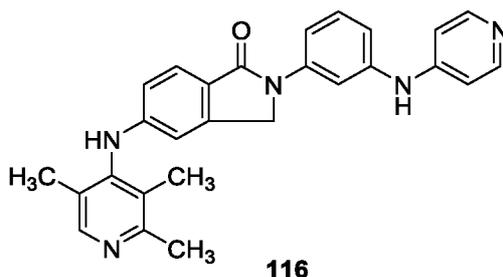
[0489] Стадия а: К смеси Соединения 110-4 (50 мг, 0,158 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавили 4-бром-2-метилпиридин (27 мг, 0,158 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (10,6 мг, 0,03 ммоль), Хантфос (18 мг, 0,03 ммоль), и Cs_2CO_3 (100 мг, 0,31 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь упарили при пониженном давлении и сырой остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **114** (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он) в виде твердого вещества белого цвета (20 мг, 31%): $C_{25}H_{21}N_5O$; 407,47 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 407,9$ $[M+H]^+$; RT = 1,34 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 115: Соединение 115 (5-(5-хлор-2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он)



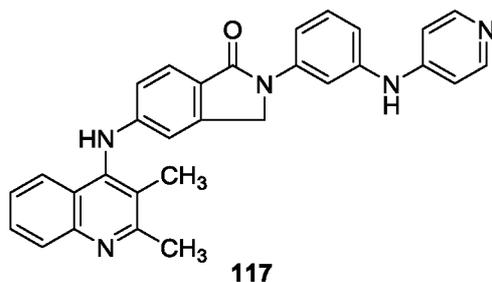
[0490] **Соединение 115** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 115** (5-(5-хлор-2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он); $C_{25}H_{20}ClN_5O$; 441,91 г/моль; 11 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 442 [M+H]^+$; RT = 1,47 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 116: Соединение 116 (2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-5-(2,3,5-триметилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



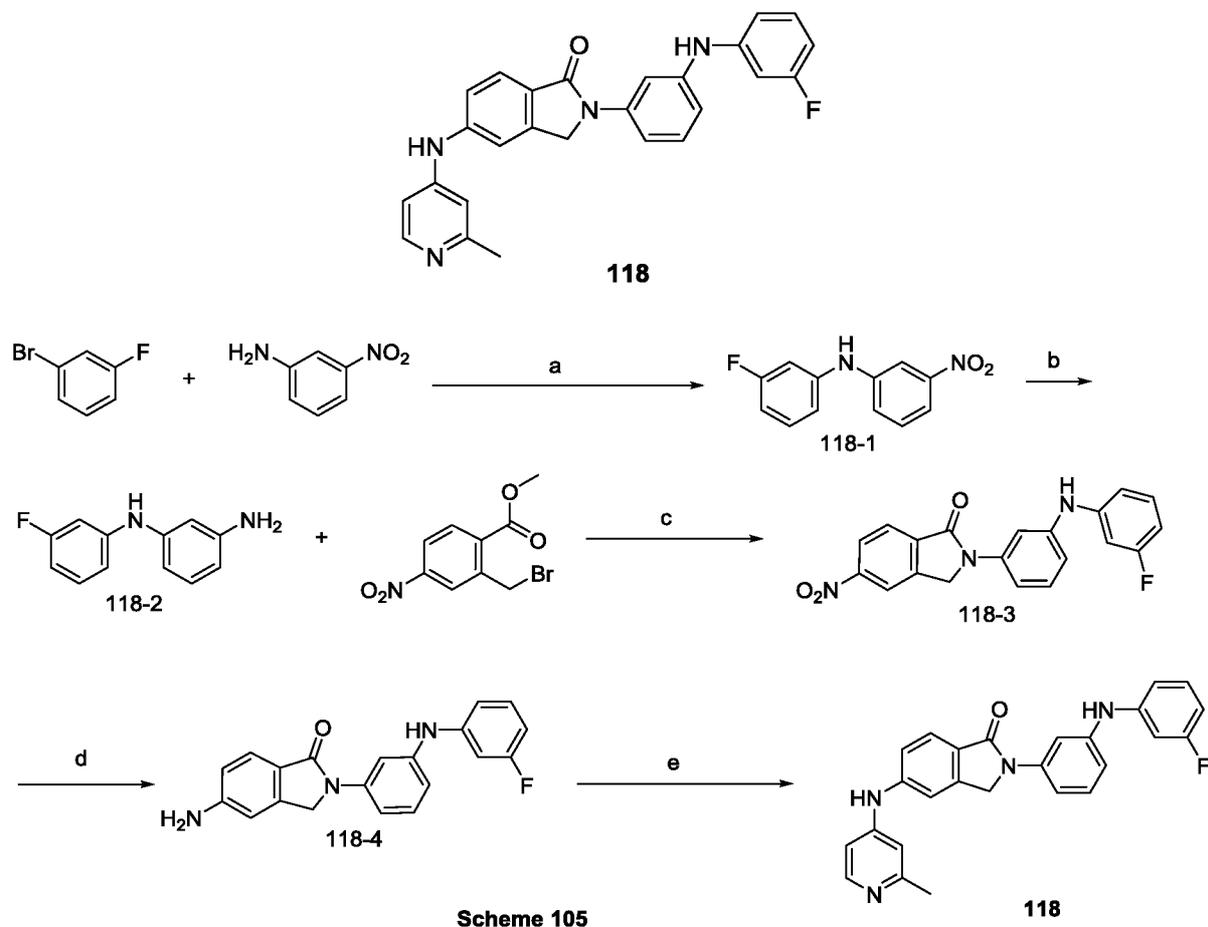
[0491] **Соединение 116** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 116** (2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-5-(2,3,5-триметилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он); $C_{27}H_{25}N_5O$; 435,52 г/моль; 11 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 436 [M+H]^+$; RT = 1,44 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 117: Соединение 117 (5-(2,3-диметилхинолин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он)



[0492] Соединение **117** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение **117** (5-(2,3-диметилхинолин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он); $C_{30}H_{25}N_5O$; 471,55 г/моль; 12 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 472 [M+H]^+$; RT = 1,83 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 118: Соединение 118 (2-(3-(3-фторфениламино)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



[0493] Стадия а: К смеси 1-бром-3-фторбензол (1,74 мг, 10 ммоль), Cs_2CO_3 (6,5 г, 20 ммоль), и Xantphos (578 г) добавили $Pd(OAc)_2$ (224 мг, 1 ммоль) в сухом диоксане (30 мл), с последующим добавлением 3-нитроанилина (1,38 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали $100^\circ C$ в течение 8 часов и затем разбавили водой (80 мл).

Реакционную смесь отфильтровали и остаток очистили на колонке с силикагелем (EA:PE = 1:3) с получением Соединения **118-1** в виде твердого вещества (1,8 г, 77,5%).

[0494] Стадия б: Раствор Соединения **118-1** (1,8 г, 7,7 ммоль) и Pd/C (300 мг) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.

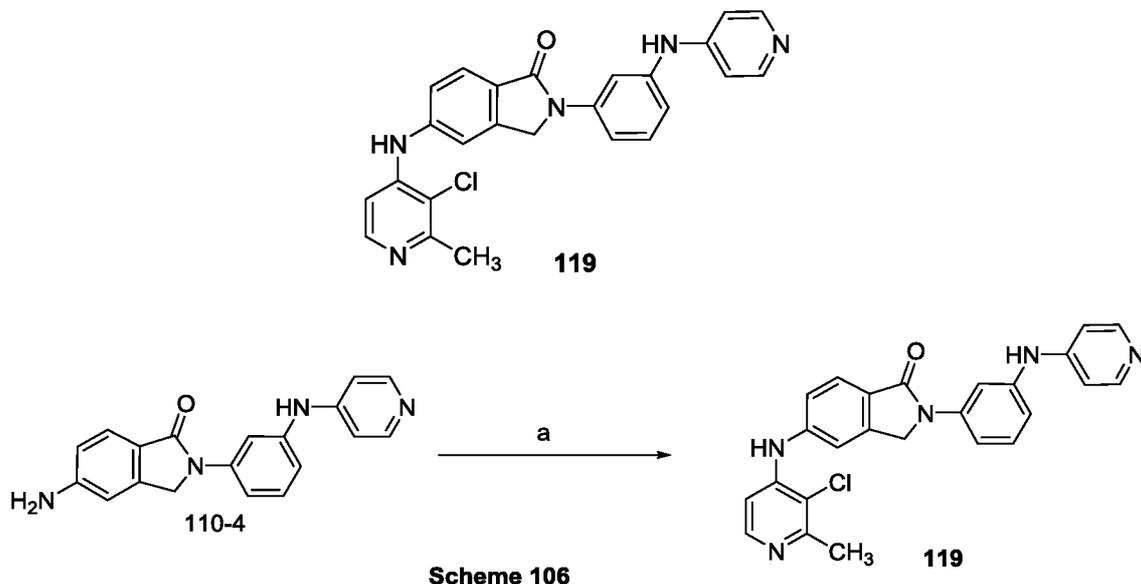
Реакционную смесь отфильтровали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 118-2 (1,3 г, 83%).

[0495] Стадия с: Смесь Соединения 118-2 (505 мг, 2,5 ммоль), метил 2-(бромметил)-4-нитробензоат (683 мг, 2,5 ммоль), и пиридин (257 мг, 3,25 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при температуре 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь отфильтровали с получением Соединения 118-3 в виде твердого вещества (600 мг, 66,1%).

[0496] Стадия d: Раствор Соединения 118-3 (600 мг, 7,7 ммоль) и Pd/C (300 мг) в THF (15 мл) и MeCN(15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь отфильтровали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 118-4 (500 г, 90%).

[0497] Стадия e: К смеси Соединения 118-4 (100 мг, 0,3 ммоль), Cs₂CO₃ (195 мг, 0,6 ммоль), и Xantphos (35 мг, 0,06 ммоль) добавили Pd(OAc)₂(14 мг, 0,06 ммоль) в сухом диоксане (8 мл), с последующим добавлением 4-бром-2-метилпиридина (52 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 4 часов и затем разбавили водой (20 мл). Реакционную смесь отфильтровали и очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **118** (2-(3-(3-фторфениламино)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он) в виде твердого вещества белого цвета (26 мг, 19,8%): C₂₆H₂₁FN₄O; 424,47 г/моль; ESI-LCMS m/z = 425 [M+H]⁺; RT = 1,70 мин, >95,00% (214 нм).

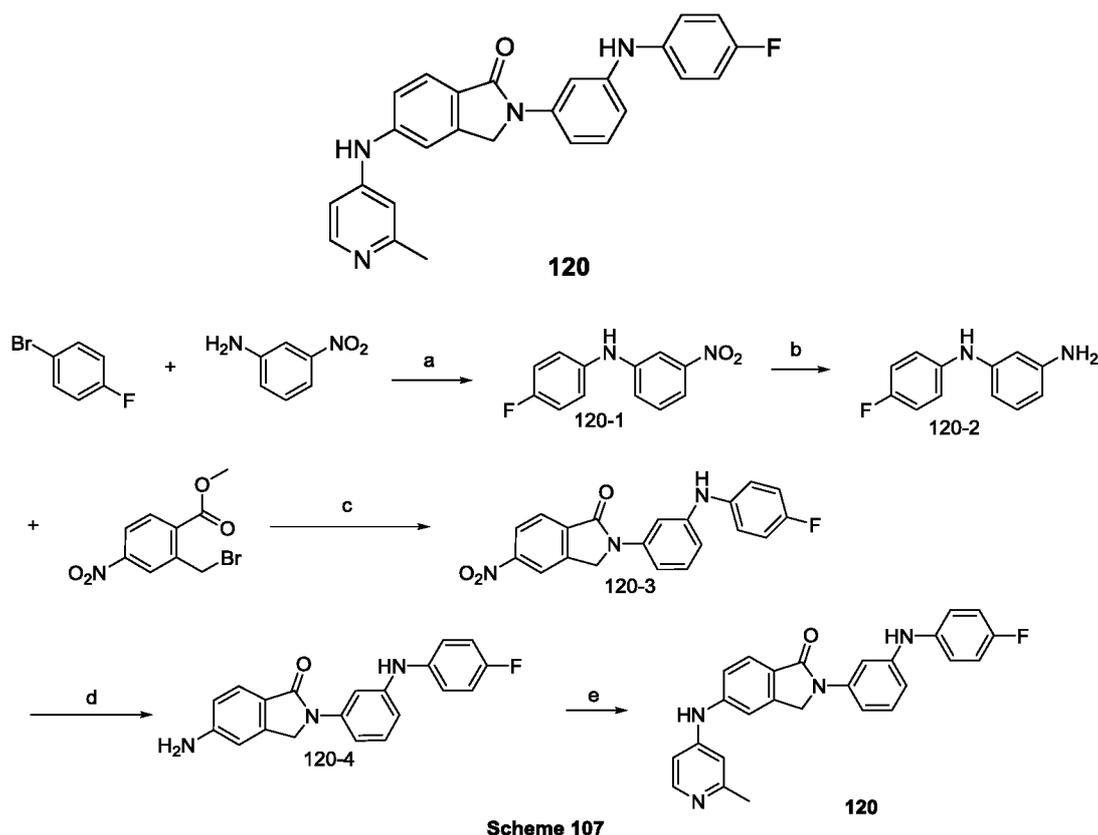
Пример 119: Соединение 119 (5-(3-хлор-2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он)



[0498] Соединение 110-4 было синтезировано аналогично описанию в Примере 110.

[0499] Стадия а: К смеси Соединения 110-4 (50 мг, 0,158 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавили 4-бром-3-хлор-2-метилпиридин (32 мг, 0,158 ммоль), Pd(OAc)₂ (10,6 мг, 0,03 ммоль), Хантphos (18 мг, 0,03 ммоль), и Cs₂CO₃ (100 мг, 0,31 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении и сырой остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **119** (5-(3-хлор-2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он) в виде твердого вещества белого цвета (13 мг, 18,6%): C₂₅H₂₀ClN₅O; 441,91 г/моль; ESI-LCMS m/z = 442 [M+H]⁺; RT = 1,66 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 120: Соединение 120 (2-(3-(4-фторфениламино)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



[0500] Стадия а: К смеси 1-бром-4-фторбензол (1,74 мг, 10 ммоль), Cs₂CO₃ (6,5 г, 20 ммоль), и Хантphos (578 г) добавили Pd(OAc)₂ (224 мг, 1 ммоль) в сухом диоксане (30 мл) с последующим 3-нитроанилин (1,38 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 100 °С в течение 8 часов и затем разбавили водой (80 мл). Реакционную

смесь отфильтровали и остаток очистили на колонке с силикагелем (EA:PE = 1:3) с получением Соединения 120-1 в виде твердого вещества (1,7 г, 73,2%).

[0501] Стадия b: Раствор Соединения 120-1 (1,7 г, 7,7 ммоль) и Pd/C (300 мг) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.

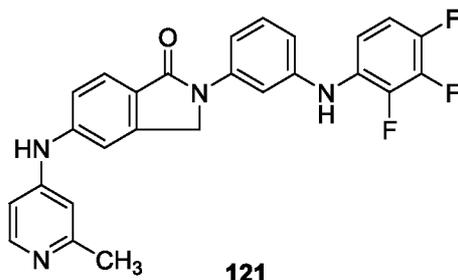
Реакционную смесь отфильтровали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 120-2 (1,2 г, 81%).

[0502] Стадия c: Смесь Соединения 120-2 (505 мг, 2,5 ммоль), метил 2-(бромметил)-4-нитробензоат (683 мг, 2,5 ммоль), и пиридин (257 мг, 3,25 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь отфильтровали с получением Соединения 120-3 в виде твердого вещества (600 мг, 66,1%).

[0503] Стадия d: Раствор Соединения 120-3 (600 мг, 7,7 ммоль) и Pd/C (300 мг) в THF (15 мл) и MeCN (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь отфильтровали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 120-4 (500 г, 90%).

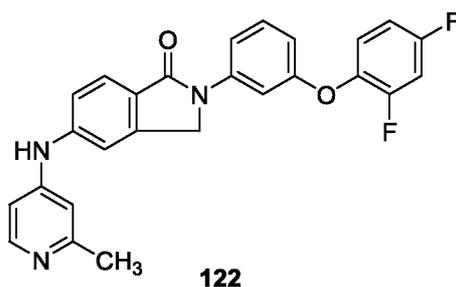
[0504] Стадия e: К смеси Соединения 120-4 (100 мг, 0,3 ммоль), Cs₂CO₃ (195 мг, 0,6 ммоль), и Xantphos (35 мг, 0,06 ммоль) добавили Pd(OAc)₂ (14 мг, 0,06 ммоль) в сухом диоксане (8 мл), с последующим добавлением 4-бром-2-метилпиридина (52 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 4 часов и затем разбавили водой (20 мл). Реакционную смесь отфильтровали и очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **120** (2-(3-(4-фторфениламино)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (23 мг, 18,1%): C₂₆H₂₁FN₄O; 424,47 г/моль; ESI-LCMS m/z = 425 [M+H]⁺; RT = 1,70 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 121: Соединение 121 (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(2,3,4-трифторфениламино)фенил)изоиндолин-1-он)



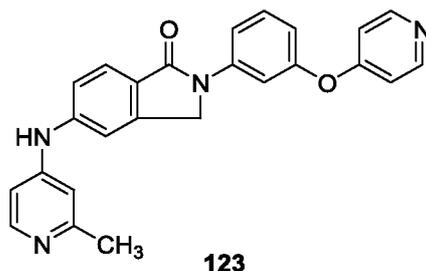
[0505] **Соединение 121** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 121** (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(2,3,4-трифторфениламино)фенил)изоиндолин-1-он); $C_{26}H_{19}F_3N_4O$; 460,45 г/моль; 11 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 461 [M+H]^+$; RT = 1,72 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 122: Соединение 122 (2-(3-(2,4-дифторфенокси)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



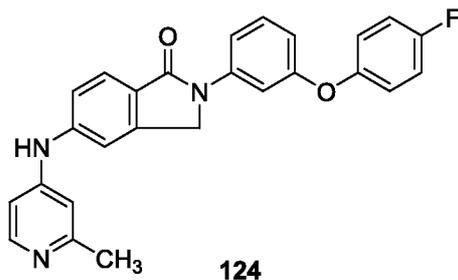
[0506] **Соединение 122** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 122** (2-(3-(2,4-дифторфенокси)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он); $C_{26}H_{19}F_2N_3O_2$; 443,44 г/моль; 13 мг; твердое вещество грязно-белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 444 [M+H]^+$; RT = 1,76 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 123: Соединение 123 (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)изоиндолин-1-он)



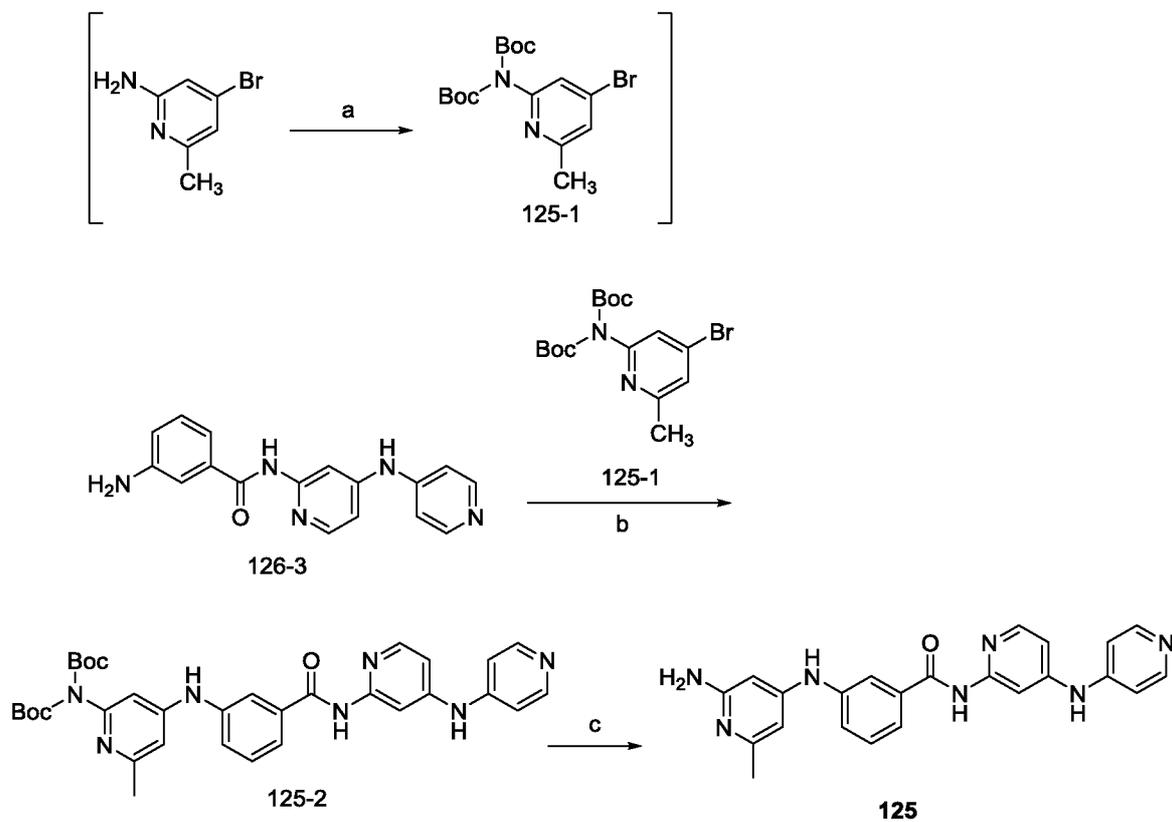
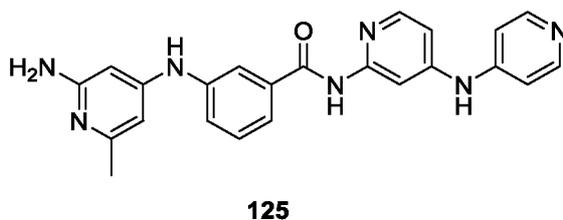
[0507] **Соединение 123** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 123** (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)изоиндолин-1-он); $C_{25}H_{20}N_4O_2$; 408,45 г/моль; 14 мг; твердое вещество грязно-белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 409 [M+H]^+$; RT = 1,22 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 124: Соединение 124 (2-(3-(4-фторфенокси)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



[0508] Соединение 124 было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 124** (2-(3-(4-фторфенокси)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он); $C_{26}H_{20}FN_3O_2$; 425,45 г/моль; 11 мг; твердое вещество желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 426 [M+H]^+$; RT = 1,76 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 125: Соединение 125 (3-(2-амино-6-метилпиридин-4-иламино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид)



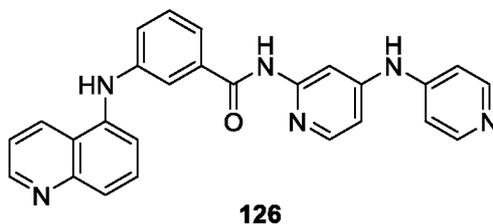
[0509] Соединение 126-3 было синтезировано аналогично описанию в Примере 126.

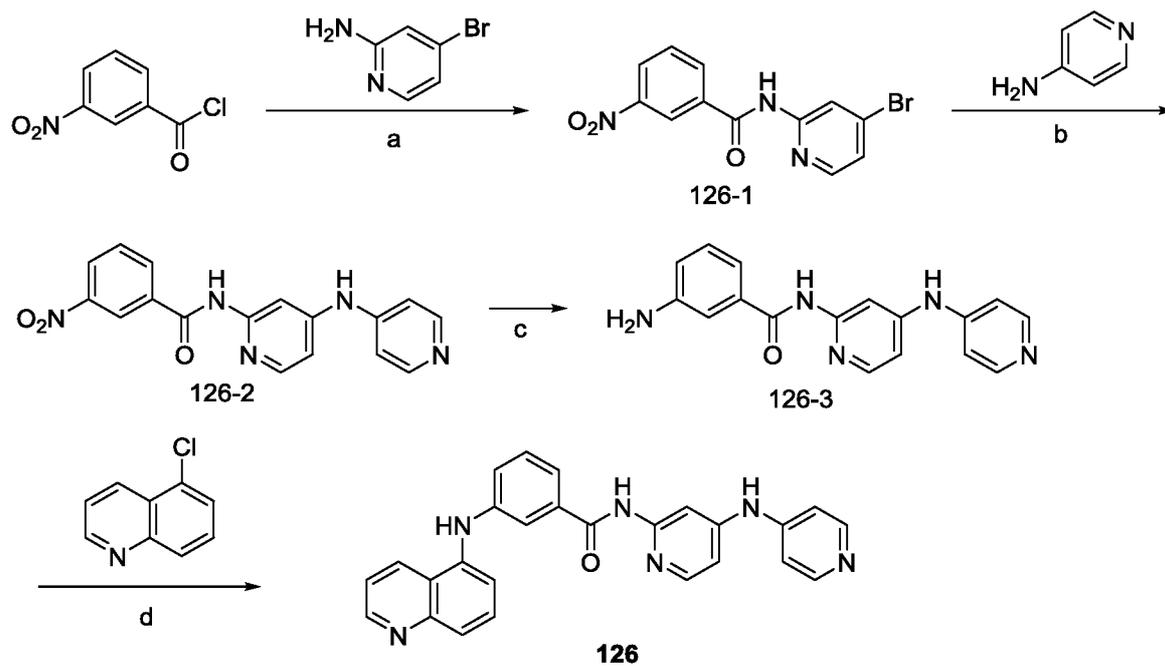
[0510] Стадия а: К смеси 4-бром-6-метилпиридин-2-амина (5 г, 27 ммоль) в THF (20 мл) добавили $(\text{Voc})_2$ (17 г, 80,6 ммоль) и TEA (8 г, 80,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Остаток очистили при помощи флеш-хроматографии на силикагеле (0-30% ES в PE) с получением Соединения 125-1 (6 г, 57%) в виде твердого вещества белого цвета.

[0511] Стадия b: К смеси Соединения 126-3 (50 мг, 0,164 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавили Соединение 125-1 (44 мг, 0,164 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,1 мг, 0,01 ммоль), Хантphos (6 мг, 0,01 ммоль), и Cs_2CO_3 (102 мг, 0,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь упарили при пониженном давлении с получением Соединения 125-2, которое использовали в следующей реакционной стадии без дополнительной очистки.

[0512] Стадия с: Смесь Соединения 125-2 в TFA (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении и сырой остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **125** (3-(2-амино-6-метилпиридин-4-иламино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид) в виде твердого вещества белого цвета (13 мг, 14%): $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}$; 411,46 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 412$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 1,40 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 126: Соединение 126 (N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)-3-(хинолин-5-иламино)бензамид)



**Scheme 109**

[0513] Стадия а: К смеси 4-нитробензоил хлорид (10 г, 54 ммоль) в THF (100 мл) добавили 4-бромпиридин-2-амин (9,3 г, 54 ммоль) и TEA (10,9 г, 108 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Объединенную органическую фазу упарили при пониженном давлении с получением Соединения 126-1 в виде твердого вещества белого цвета (16,5 г, 95%).

[0514] Стадия b: К смеси Соединения 126-1 (16,5 г, 51 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавили пиридин-4-амин (4,9 г, 51 ммоль), Pd₂(dba)₃ (457 мг, 0,05 ммоль), Хантфос (289 мг, 0,05 ммоль), и Cs₂CO₃ (33 г, 102 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Остаток очистили при помощи флеш-хроматографии на силикагеле (0-50% EA в PE) с получением Соединения 126-2 (14,3 г, 83,6%) в виде твердого вещества желтого цвета.

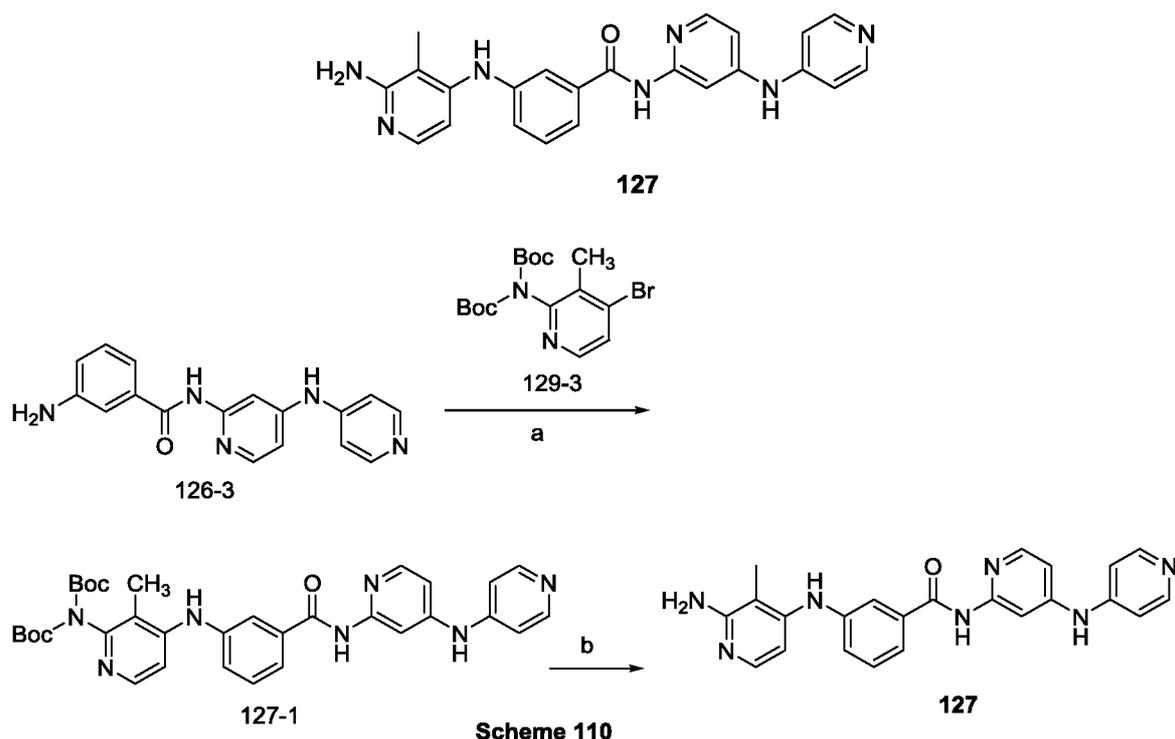
[0515] Стадия с: К смеси Соединения 126-2 (14,3 г, 43 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавили Pd/C (986 мг, 0,92 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере H₂. Объединенную органическую фазу отфильтровали с использованием диатомита с получением Соединения 126-3 в виде твердого вещества желтого цвета (12,1 г, 92%).

[0516] Стадия d: К смеси Соединения 126-3 (50 мг, 0,164 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавили 5-хлорхинолин (26 мг, 0,164 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9,1 мг, 0,01 ммоль), Хантфос (6 мг, 0,01 ммоль), и Cs₂CO₃ (102 мг, 0,32 ммоль), и реакционную смесь

перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂.

Реакционную смесь упарили при пониженном давлении и сырой остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **126** (N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)-3-(хинолин-5-иламино)бензамид) в виде твердого вещества желтого цвета (25 мг, 36%): C₂₆H₂₀N₆O; 432,48 г/моль; ESI-LCMS m/z = 433 [M+H]⁺; RT = 1,73 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 127: Соединение 127 (3-(2-амино-3-метилпиридин-4-иламино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид)



[0517] Соединение 126-3 было синтезировано аналогично описанию в Примере 126. Соединение 129-3 было синтезировано аналогично описанию в Примере 129.

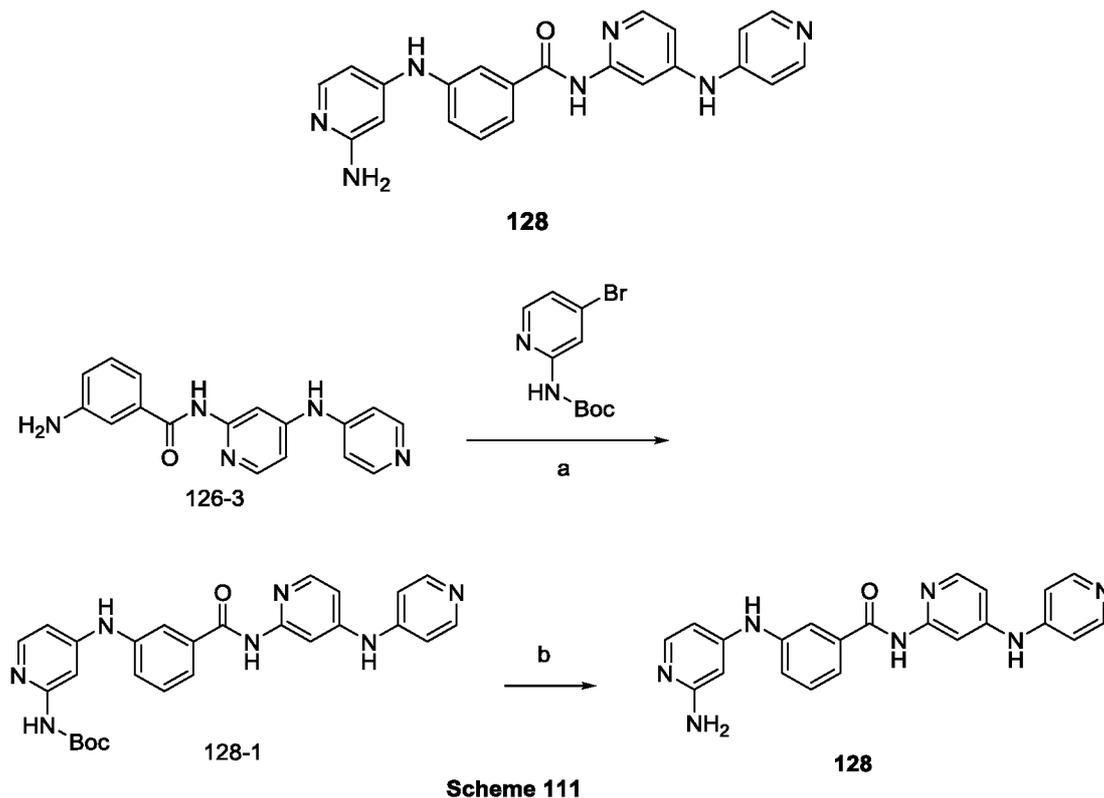
[0518] Стадия а: К смеси Соединения 126-3 (50 мг, 0,164 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавили соединение 129-3 (44 мг, 0,164 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9,1 мг, 0,01 ммоль), Хантфос (6 мг, 0,01 ммоль), и Cs₂CO₃ (102 мг, 0,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂.

Реакционную смесь упарили при пониженном давлении с получением Соединения 127-1, которое использовали в следующей реакционной стадии без дополнительной очистки.

[0519] Стадия б: Раствор Соединения 127-1 в TFA (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упарили при

пониженном давлении и сырой остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **127** (3-(2-амино-3-метилпиридин-4-иламино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид) в виде твердого вещества белого цвета (13 мг, 14%): $C_{23}H_{21}N_7O$; 411,46 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 412 [M+H]^+$; RT = 1,39 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 128: Соединение 128 (3-(2-аминопиридин-4-иламино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид)



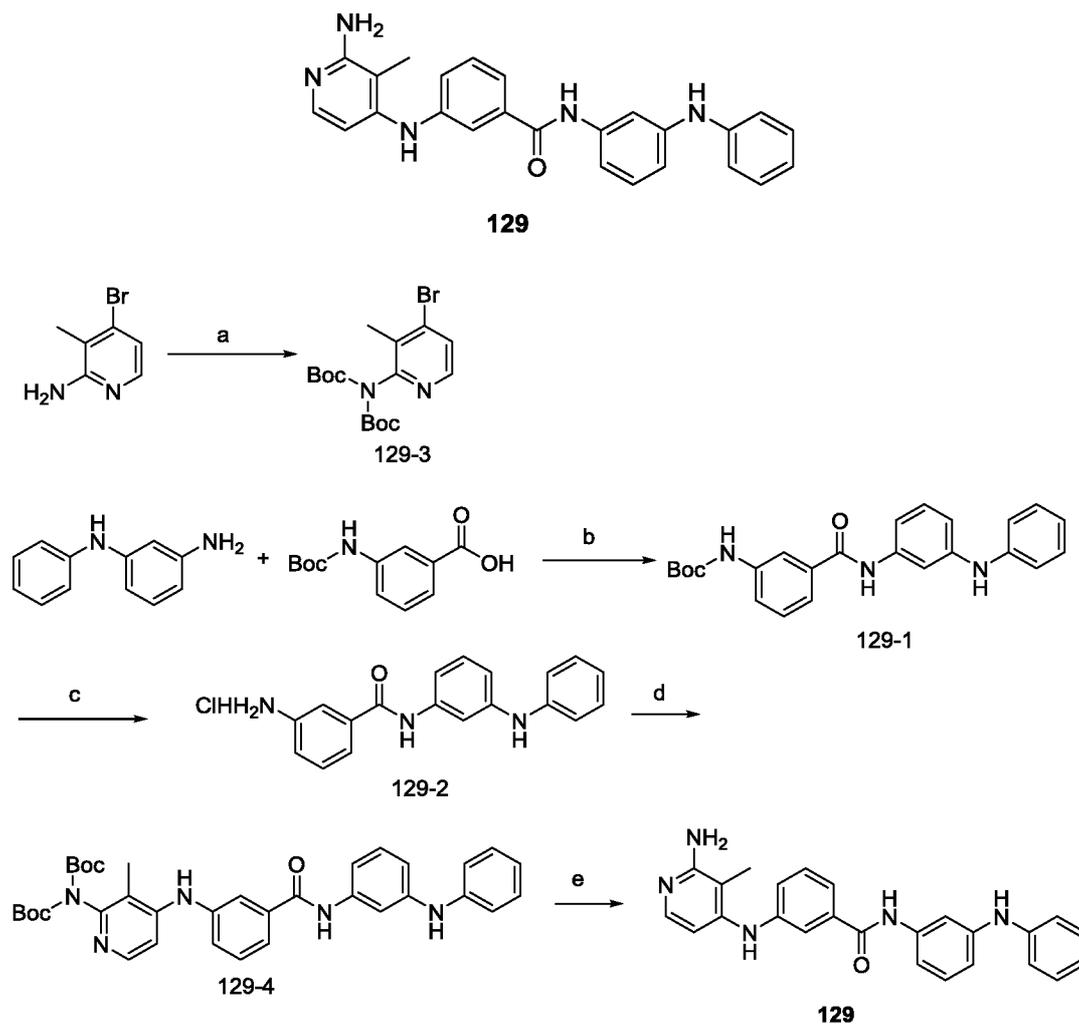
[0520] Соединение 126-3 было синтезировано аналогично описанию в Примере 126.

[0521] Стадия а: К смеси Соединения 126-3 (50 мг, 0,164 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавили *tert*-бутил (4-бромпиридин-2-ил)карбамат (44 мг, 0,164 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (9,1 мг, 0,01 ммоль), Хантфос (6 мг, 0,01 ммоль), и Cs_2CO_3 (102 мг, 0,32 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь упарили при пониженном давлении с получением Соединения 128-1, которое использовали в следующей реакционной стадии без дополнительной очистки.

[0522] Стадия b: Раствор Соединения 128-1 в TFA (3мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упарили при

пониженном давлении и сырой остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **128** (3-(2-аминопиридин-4-иламино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид) в виде твердого вещества белого цвета (10 мг, 15%): $C_{22}H_{19}N_7O$; 397,43 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 398 [M+H]^+$; RT = 1,41 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 129: Соединение 129 (3-(2-амино-3-метилпиридин-4-иламино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид)



[0523] Стадия а: Раствор 4-бром-3-метилпиридин-2-амина (558 мг, 3 ммоль), ди-tert-бутил дикарбоната (1,96 г, 9 ммоль), TEA (909 мг, 9 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали, вылили в воду (30 мл), и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 30 мл). Органические слои объединили, промыли концентрированным солевым раствором (50 мл), высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, и упарили при пониженном

давлении. Сырой остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 10:1) с получением Соединения 129-3 (790 мг, 68%).

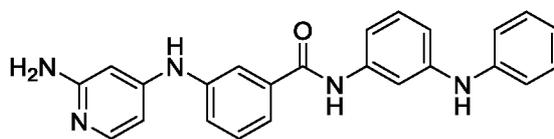
[0524] Стадия b: К раствору 4-((tert-бутоксикарбонил)амино)бензойной кислоты (474 мг, 2 ммоль), DMAP (366 мг, 3 ммоль), и EDCI (573 мг, 3 ммоль) в DMF (10 мл) добавили N1-фенилбензол-1,3-диамин (368 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавили водой (40 мл) и затем экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промыли концентрированным солевым раствором (20 мл), высушили над Na₂SO₄, отфильтровали, и упарили. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EA:PE = 1:5) с получением Соединения 129-1 в виде твердого вещества (650 мг, 80,6%).

[0525] Стадия c: К раствору Соединения 129-1 (650 мг, 1,6 ммоль) в MeOH (30 мл) добавили диоксан/HCl (4 M, 30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и упарили с получением Соединения 129-2 (450 мг, 93%).

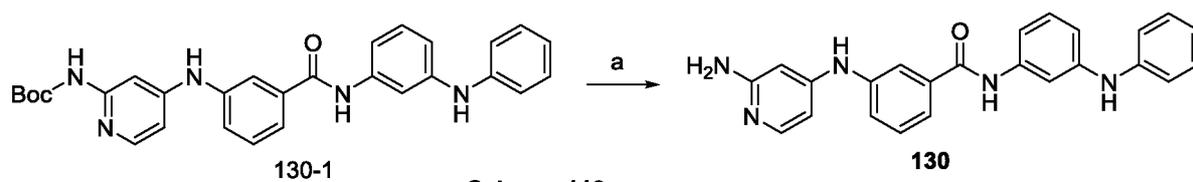
[0526] Стадия d: К смеси Соединения 129-2 (85 мг, 0,25 ммоль), Cs₂CO₃ (163 мг, 0,5 ммоль), и Xantphos (29mg, 0,05ммоль) добавили Pd(OAc)₂ (12 мг, 0,05 ммоль) в сухом диоксане (8 мл) и Соединение 129-3 (96 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 110 °C в течение 4 часов. Затем ее разбавили водой (10 мл) и отфильтровали с получением Соединения 129-4 (150 мг, 100%).

[0527] Стадия e: Раствор Соединения 129-4 (150 мг) в DCM (6 мл) добавили TFA (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении и остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **129** (3-(2-амино-3-метилпиридин-4-иламино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид) в виде твердого вещества белого цвета (15 мг, 15%): C₂₅H₂₃N₅O; 409,48 г/моль; ESI-LCMS m/z = 410 [M+H]⁺; RT = 1,72 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 130: Соединение 130 (3-(2-аминопиридин-4-иламино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид)

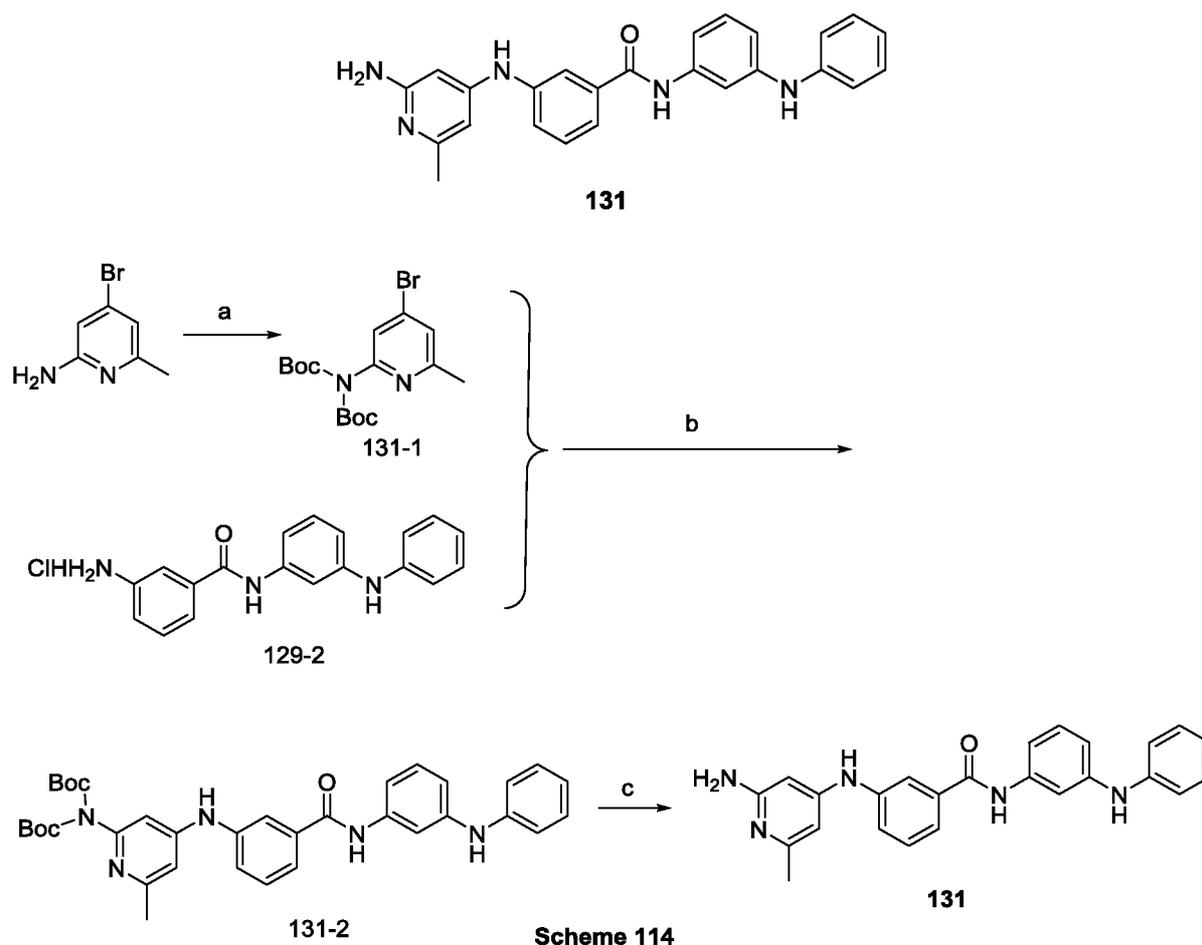


130



[0528] Стадия а: К раствору Соединения 130-1 (120 мг) в DCM (5 мл) добавили TFA (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении и остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **130** (3-(2-аминопиридин-4-иламино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид) в виде твердого вещества белого цвета (15 мг, 14,7%): $C_{24}H_{21}N_5O$; 395,46 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 396 [M+H]^+$; RT = 1,72 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 131: Соединение 131 (3-(2-амино-6-метилпиридин-4-иламино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид)



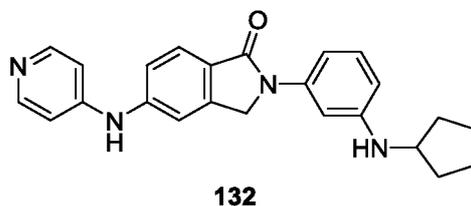
[0529] Соединение 129-2 было синтезировано аналогично описанию в Примере 129.

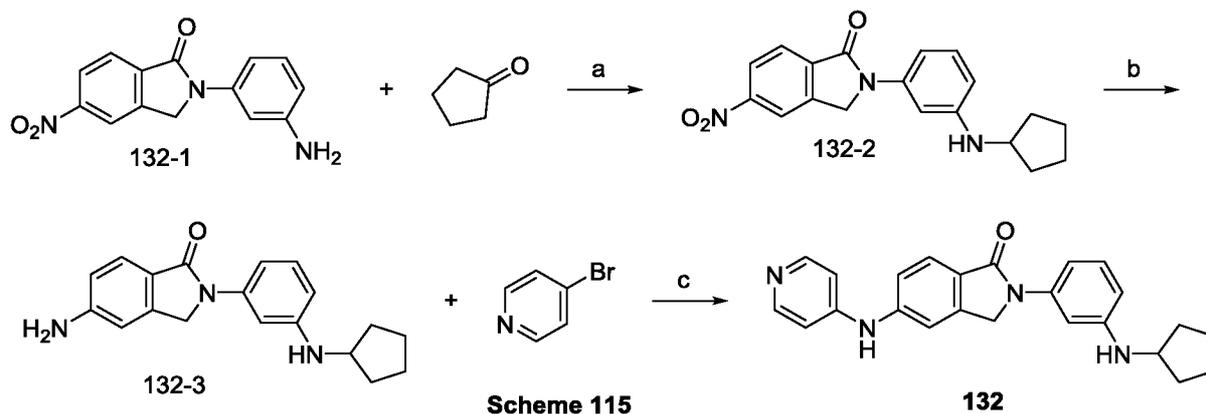
[0530] Стадия а: Раствор 4-бром-6-метилпиридин-2-амина (558 мг, 3 ммоль), ди-tert-бутил дикарбоната (1,96 г, 9 ммоль), и TEA (909 мг, 9 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали, вылили в воду (30 мл), и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 30 мл). Органические слои объединили, промыли концентрированным солевым раствором (50 мл), высушили над Na₂SO₄, отфильтровали, и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) с получением Соединения 131-1 (800 мг, 69%).

[0531] Стадия b: К смеси Соединения 129-2 (85 мг, 0,25 ммоль), Cs₂CO₃ (163 мг, 0,5 ммоль), и Хантфос (29 мг, 0,05 ммоль) добавили Pd(OAc)₃ (12 мг, 0,05 ммоль) в сухом диоксане (8 мл), с последующим добавлением Соединения 131-1 (96 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 4 часов и затем разбавили водой (10 мл). Реакционную смесь отфильтровали с получением Соединения 131-2 (151 мг, 100%).

[0532] Стадия с: К раствору Соединения 131-2 (151 мг) в DCM (6 мл) добавили TFA (2мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении и остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **131** (3-(2-амино-6-метилпиридин-4-иламино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид) в виде твердого вещества белого цвета (18 мг, 17,6%): C₂₅H₂₃N₅O; 409,48 г/моль; ESI-LCMS m/z = 410 [M+H]⁺; RT = 1,75 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 132: Соединение 132 (2-(3-(циклопентиламино)фенил)-5-(пиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



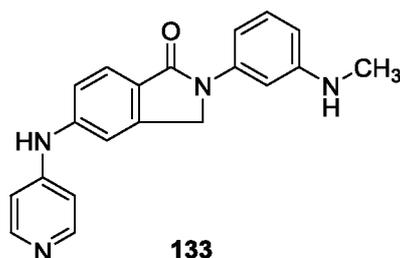


[0533] Стадия a: Раствор Соединения 132-1 (403 мг, 1,5 ммоль) и циклопентанона (504 мг, 6 ммоль) в DCE (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавили натрия триацетоксиборгидрид (954 мг, 4,5 ммоль). Реакционную смесь отфильтровали, вылили в воду (50 мл), и экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промыли концентрированным солевым раствором (50 мл), высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали, и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 3:1) с получением Соединения 132-2 (300 мг, 59%).

[0534] Стадия b: Раствор Соединения 132-2 (300 мг, 0,89 ммоль) и Pd/C (100 мг) в THF (10 мл) и MeCN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь отфильтровали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 132-3 (200 мг, 73%).

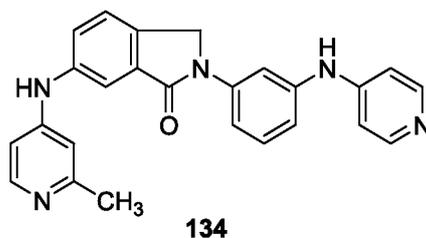
[0535] Стадия c: К смеси Соединения 132-3 (76 мг, 0,25 ммоль), Cs_2CO_3 (163 мг, 0,5 ммоль) и Xantphos (29 мг, 0,05 ммоль) добавили $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12 мг, 0,05 ммоль) в сухом диоксане (8 мл), с последующим добавлением 4-бромпиридина (40 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 4 часов и затем разбавили водой (10 мл) и отфильтровали. Остаток очистили с помощью препаративной HPLC с получением Соединения **132** (2-(3-(циклопентиламино)фенил)-5-(пиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он) в виде твердого вещества белого цвета (15 мг, 15%): $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$; 384,47 г/моль; ESI-LCMS $m/z = 385$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 1,67 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 133: Соединение 133 (2-(3-(метиламино)фенил)-5-(пиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



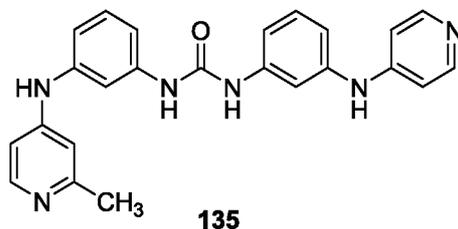
[0536] Соединение **133** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение **133** (2-(3-(метиламино)фенил)-5-(пиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он); $C_{20}H_{18}N_4O$; 330,38 г/моль; 14 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 331 [M+H]^+$; RT = 1,40 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 134: Соединение **134** (6-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он)



[0537] Соединение **134** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение **134** (6-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он); $C_{25}H_{21}N_5O$; 407,47 г/моль; 11 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 408 [M+H]^+$; RT = 1,43 мин, >95,00% (214 нм).

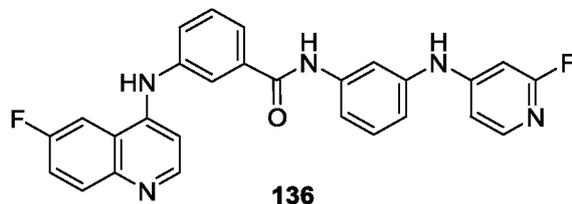
Пример 135: Соединение **135** (1-(3-(2-метилпиридин-4-иламино)фенил)-3-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)мочевина)



[0538] Соединение **135** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. Соединение **135** (1-(3-(2-метилпиридин-4-иламино)фенил)-3-(3-(пиридин-4-

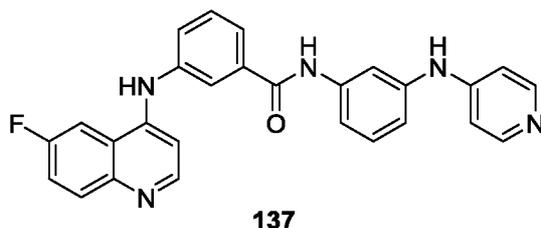
иламино)фенил)мочевина); $C_{24}H_{22}N_6O$; 410,47 г/моль; 14 мг; твердое вещество белого цвета; ESI-LCMS $m/z = 411 [M+H]^+$; RT = 1,47 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 136: Соединение 136 (N-(3-(2-фторпиридин-4-иламино)фенил)-3-(6-фторхинолин-4-иламино)бензамид)



[0539] **Соединение 136** было получено способом, известным в данной области техники и/или способом, аналогичным описанному в этом документе. **Соединение 136** (N-(3-(2-фторпиридин-4-иламино)фенил)-3-(6-фторхинолин-4-иламино)бензамид); $C_{27}H_{19}F_2N_5O$; 467,47 г/моль; 17 мг; твердое вещество бледно-желтого цвета; ESI-LCMS $m/z = 468 [M+H]^+$; RT = 1,50 мин, >95,00% (214 нм).

Пример 137: Соединение 137 (3-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)



Пример 138. Биологическое исследование

Исследование индукции Foxp3

[0540] Для индукции iTregs использовали отсортированные или обогащенные (магнитное разделение Miltenyi) CD4 обычные Т клетки (T_{convs} -CD4+/CD25) от C57/Bl6 мышей. Использовали 10мкг/мл анти-CD3 антитела, фиксированные на планшете (50 мкл на лунку на 96-луночном планшете), 2,5 мкг/мл растворимых анти-CD28 антител, 100 IU/мл IL2 и 5 нг/мл TGF- β в отсутствии или присутствии различных концентраций медикамента (обычно с титром от 0,01 мкмоль до 10 мкмоль). В качестве негативного контроля использовали образцы без TGF- β .

[0541] Через три дня культивирования в присутствии стимуляции, TGF- β и медикамента, клетки окрасили фиксирующим красителем живых/мертвых клеток (Life Technologies, NY) для гейтинга и исключения токсичных доз. Для фиксации и

пермеабиллизирования клеток использовали буферный набор мышиных Foxp3 в соответствии с инструкциями производителя (BD Bioscience, San Jose, CA). Для окрашивания клеток использовали анти-CD4 антитела и анти-Foxp3 антитела. После окрашивания клетки анализировали с помощью проточного цитометра.

Jurkat-FoxP3 репортерный анализ (согласно BPS Bioscience, Cat # 60628)

[0542] Процесс культивирования клеток: Подготовили коническую пробирку объемом 50 мл и T-25 культивировочную колбу с 5 мл предварительно подогретой среды Thaw Medium 2 (no G418). Клетки быстро оттаяли в водяной бане при температуре 37°C с постоянным медленным перемешиванием и немедленно перенесли все содержимое в коническую пробирку со средой Thaw Medium 2 (no G418) и центрифугировали при 200 g в течение 3 минут. Клетки ресуспендировали в 6 мл предварительно подогретой среды Thaw Medium 2 (no G418) и все содержимое перенесли в T25 культивировочную колбу со средой Thaw Medium 2 (no G418). Клетки инкубировали в увлажненном инкубаторе при 37°C с 5% CO₂. Через сорок восемь часов инкубирования клетки центрифугировали при 250 g в течение 5 минут и ресуспендировали в свежей среде Thaw Medium 2 (no G418). Мониторинг роста продолжали в течение 2-3 дней, после чего меняли среду для удаления мертвых остатков. После появления множественных колоний (скоплений), что свидетельствует о здоровом развитии клеток, среду меняли на Growth Medium 2B (содержащую G418).

Протокол после исследования: (CD3/CD28)

[0543] 1. На белом непрозрачном 384-луночном планшете культивировали репортерные клетки Jurkat-FoxP3-luciferase с $\sim 2,5 \times 10^3$ клеток на лунку (10 мкл на лунку) в среде Assay Medium (RPMI 1640 (Thermo Fisher, Cat. #A1049101) с добавлением 1% пенициллин/стрептомицин) в присутствии и отсутствии (в соотношении 1:5) Human T-Activator CD3/CD28 Dynabead (Thermo Fisher, Cat. No. 11161D).

[0544] 2. Готовили серийное разбавление медикамента в диапазоне 1-60,000 нмоль и аккуратно перемешивая добавляли 10 мкл медикаментов, получая диапазон 1-30,000 нмоль. В некоторых экспериментах использовали диапазон 10-20,000 нмоль. Клетки культивировали в присутствии и отсутствии медикаментов в течении 12 часов при температуре 37°C с 5% CO₂.

[0545] 3. В каждую лунку добавляли ONE-Step™ Luciferase Assay System (BPS Bioscience, Cat. #60690) в соответствии с протоколом. В каждой лунке к питательной среде добавляли одинаковый объем рабочего раствора люциферазы (компонент А + компонент В). Например, для 384-луночного планшета с 20 мкл питательной среды требуется 20 мкл рабочего раствора люциферазы на каждую лунку.

[0546] 4. Аккуратно взбалтывали планшеты в течение ≥ 15 минут при комнатной температуре. Светлячковую люминесценцию измеряли с помощью люминометра.

Исследование фосфо-Акт изоформной специфичности

[0547] Человеческие CD4+/CD45RA+/CD25-наивные Т-клетки поместили на планшет в индукционных условиях (IL-2/ анти-CD3/анти-CD28 + TGF β) в отсутствии или присутствии соединений на 72 часа. Для определения специфичности соединений к каждой фосфо-АКТ изоформе использовали фосфо-АКТ клеточные наборы HTRF (номера по каталогу Cisbio 63ADK078PEG (p-AKT1), 63ADK080PEG (p-AKT2), и 63ADK082PEG (p-AKT3)) согласно инструкции производителя. Вкратце, после удаления надосадочного раствора, клетки лизировали, после чего для всех образцов измеряли и нормализовали общую концентрацию протеина. Лизаты клеток перенесли на 384-луночные планшеты и добавили смесь Eu Cryptate антител + d2 антител. Этот процесс повторили для каждой изоформы, используя соответствующие антитела из каждого соответствующего набора. В каждом эксперименте использовали позитивный и негативный контроль (прилагаются к набору). Планшеты инкубировали в течение ночи. Сбор данных производили с помощью Varioskan Lux reader используя настройки TRF протокола флуоресценции. Данные представили как процентное изменение в сравнении с DMSO-обработанным контролем. Каждое проверяемое условие дублировали и исследование проводили как минимум дважды.

Исследование IL-10 ELISA

[0548] Человеческие CD4+/CD25+ натуральные Treg клетки поместили на планшет в стимулирующих условиях (IL-2/ анти-CD3/анти-CD28) в отсутствии или присутствии соединений. После 24 и 48 часов инкубации собрали надосадочную жидкость и определили концентрации IL-10 с помощью набора Human IL-10 ELISA kit в соответствии с инструкцией производителя (Invitrogen BMS215-2). Вкратце, надосадочные растворы поместили на 96-луночные предварительно покрытые ELISA планшеты и инкубировали с последующим добавлением антител для определения

конъюгации биотина и стрептавидин-HRP. После инкубации добавили субстрат и реакцию погасили добавлением кислоты. Абсорбцию измеряли при 450 нм с помощью прибора Varioskan Lux. Известные концентрации IL-10 (приложенные к набору) использовали для генерирования калибровочных кривых и расчета концентрации IL-10 в растворе. Данные представили как процентное изменение по сравнению с необработанными стимулированными контрольными клетками. Каждое проверяемое условие проводили трижды и исследование проводили как минимум дважды.

[0549] Данные изображенные на Фиг. 2 по меньшей мере частично были получены с помощью протокола исследования.

Исследование FoxP3 ELISA

[0550] Человеческие CD4+/CD45RA+/CD25-наивные Т-клетки поместили на планшет в индукционных условиях (IL-2/ анти-CD3/анти-CD28 + TGF β) в отсутствии или присутствии соединений на 72 часа. После инкубации клетки лизировали и в лизатах измерили протеин FoxP3 с помощью набора Human FoxP3 ELISA kit в соответствии с инструкцией производителя (LSBio, LS-F5047). Вкратце, лизаты поместили на предварительно покрытые 96-луночные ELISA планшеты и инкубировали с последующим добавлением антител для определения конъюгации биотина и стрептавидин-HRP. После инкубации добавили субстрат и погасили реакцию добавлением кислоты. Абсорбцию измеряли при 450 нм с помощью прибора Varioskan Lux. Известные концентрации FoxP3 (приложенные к набору) использовали для генерирования калибровочных кривых и расчета концентрации FoxP3 в лизатах. Данные представили как процентное изменение по сравнению с индуцированными клетками при отсутствии соединений. Каждое проверяемое условие дублировали и исследование проводили как минимум дважды.

Исследование индукции iTreg

[0551] Для индукции iTregs использовали сортированные человеческие CD4 Т-клетки. Использовали активирующие гранулы человеческих Т-клеток (Gibco Dynabeads CD3/CD28), 100 IU/мл IL2 и 5 нг/мл TGF- β в отсутствии или присутствии различных концентраций медикаментов. В качестве негативного контроля индукции использовали образцы без TGF- β . После 3 дней культивирования в присутствии стимуляции TGF- β и медикамента клетки окрашивали фиксирующим красителем

живых/мертвых клеток (Life Technologies) для гейтинга и исключения токсичных доз, фиксировали и пермеабелизировали с помощью буферного раствора Foxp3 buffer kit в соответствии с инструкциями производителя (BD Bioscience), и окрашивали анти-Foxp3 антителами. После окрашивания клетки определяли с помощью проточного цитометра. Каждое проверяемое условие дублировали и исследование проводили как минимум дважды.

[0552] Данные изображенные на Фиг. 1 и 5-7 по меньшей мере частично были получены с помощью протокола исследования.

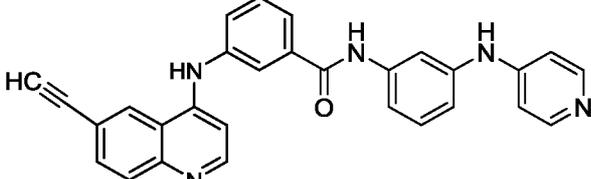
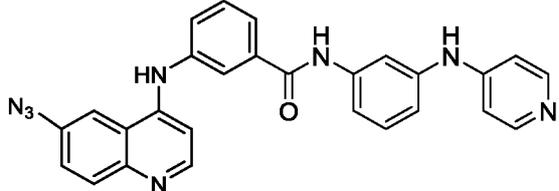
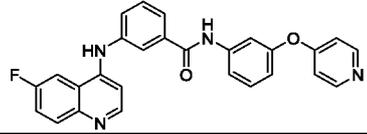
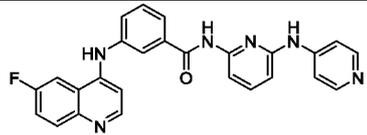
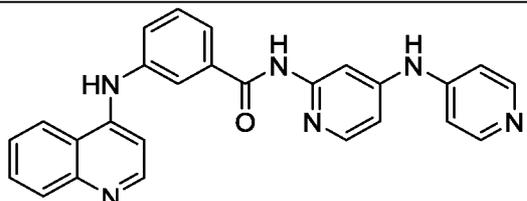
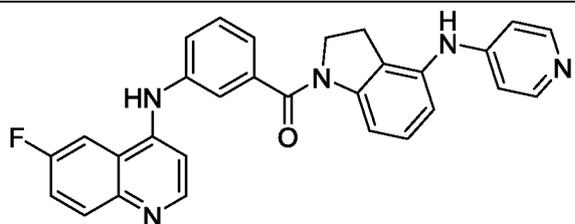
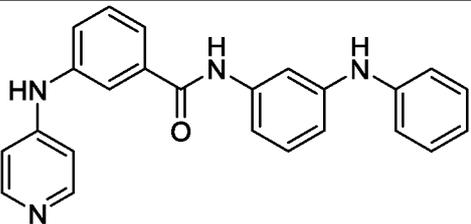
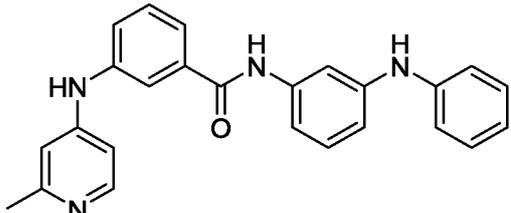
[0553] На индукционную активность iTreg были проверены различные соединения в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления данного изобретения, и полученные результаты показаны на Фиг. 1, 2, и 5-7. На Фиг.3 показано определение IL-10 в надосадочных растворах человеческих nTreg клеток, обработанных 1 мкмоль Соединения 137 в течение 24 и 48 часов в присутствии анти-CD3/анти-CD28/IL-2 стимуляции. На Фиг. 4 показано *in vivo* изменение в клетках Tregs, TME и селезенки на второй день после IP обработки (1 и 5 мг/кг) для Соединения 137.

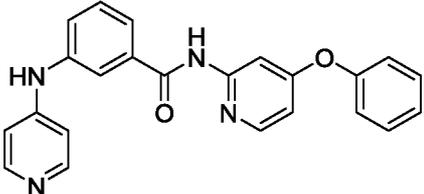
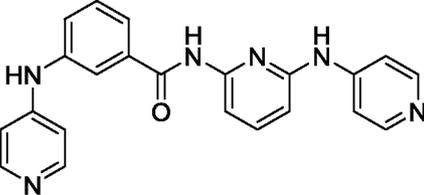
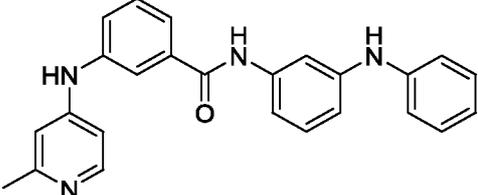
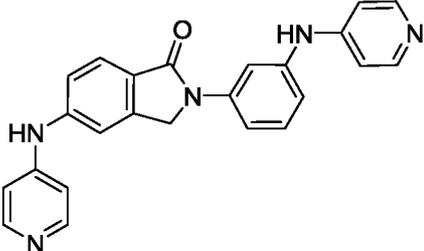
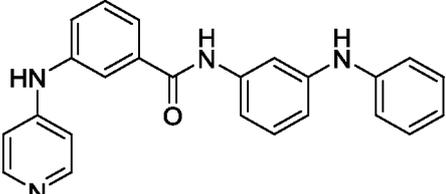
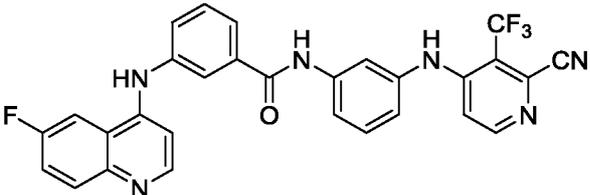
Действие на Tregs *in vivo*

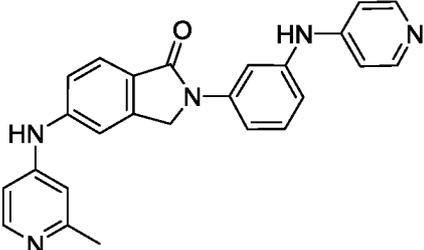
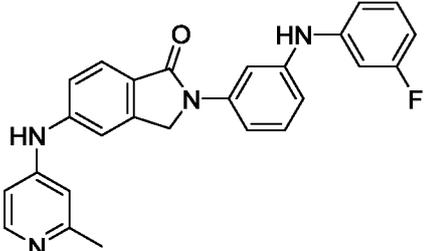
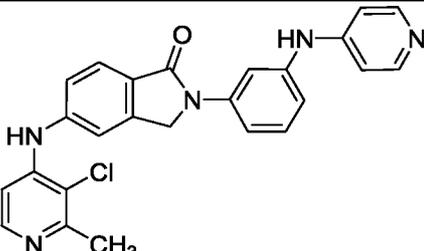
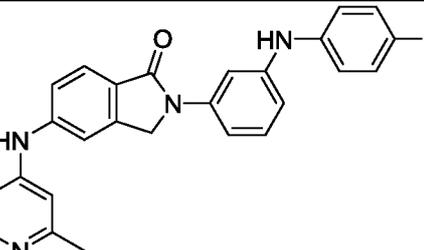
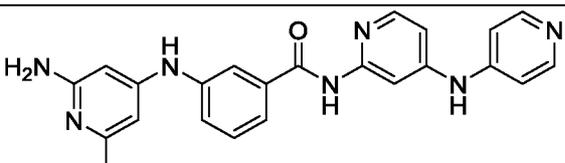
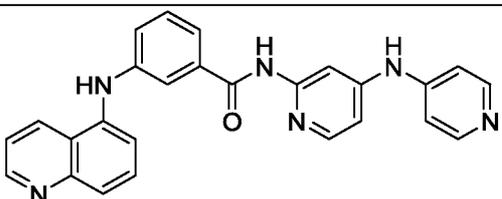
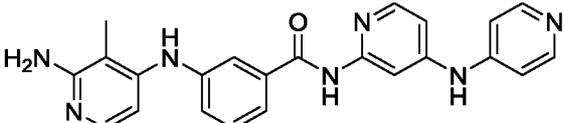
[0554] Мышам-носителям TC-1 опухолей с помощью перорального зонда вводили соединения в указанных дозах. Через два дня после однократного введения выделяли селезенки и определяли процентное содержание Tregs с помощью проточной цитометрии. Процентное содержание Tregs нормализовали по отношению к контролю без обработки. На Фиг. 8 показаны оценки ингибирования Treg (нормализованная по отношению к контролю без обработки, по результатам измерения с помощью проточной цитометрии) в выделенной селезенке мышей-носителей TC-1 опухолей через два дня после однократного введения с помощью перорального зонда Соединений 137, 110, 99, и 114. На Фиг. 9 показана оценка ингибирования Treg (нормализованная по отношению к контролю без обработки, по результатам измерения с помощью проточной цитометрии) в выделенной селезенке мышей-носителей TC-1 опухолей через два дня после однократного введения с помощью перорального зонда Соединений 137, 126, и 120.

[0555] Активность выбранных соединений, описанных в этом документе, в отношении ингибирования и активации Akt3, показаны в Таблицах 1 и 2 соответственно.

Таблица 1. Ингибиторная активность выбранных соединений в отношении Akt3.

| Соединение № | Структура | IC ₅₀ (мкмоль) |
|--------------|--|---------------------------|
| 4 |  | < 1 |
| 5 |  | < 1 |
| 10 |  | < 0,5 |
| 21 |  | < 2 |
| 38 |  | < 1 |
| 67 |  | < 2 |
| 97 |  | < 5 |
| 99 |  | < 2 |

| Соединение № | Структура | IC ₅₀ (мкмоль) |
|--------------|--|---------------------------|
| 107 |  | < 5 |
| 108 |  | < 5 |
| 109 |  | < 1 |
| 110 |  | < 0,5 |
| 111 |  | < 5 |
| 112 |  | < 5 |
| 113 |  | < 1 |

| Соединение № | Структура | IC ₅₀ (МКМОЛЬ) |
|--------------|--|---------------------------|
| 114 |  | < 1 |
| 118 |  | < 0,5 |
| 119 |  | < 2 |
| 120 |  | < 0,1 |
| 125 |  | < 5 |
| 126 |  | < 1 |
| 127 |  | < 5 |

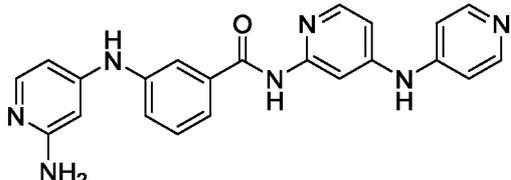
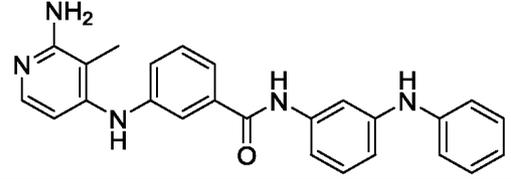
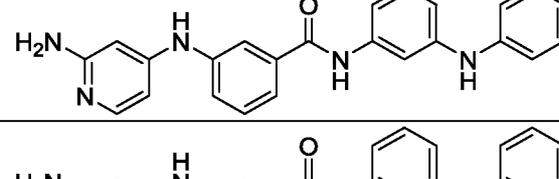
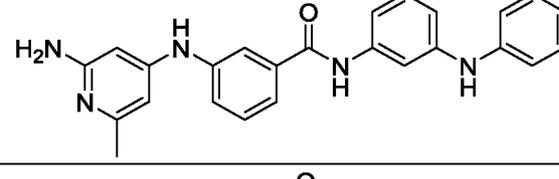
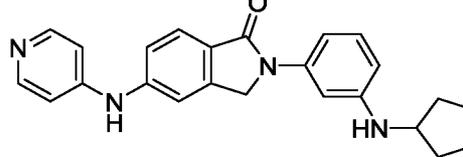
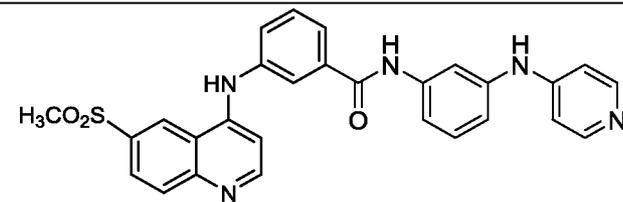
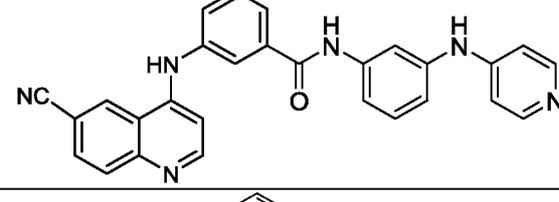
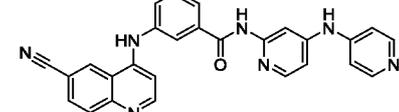
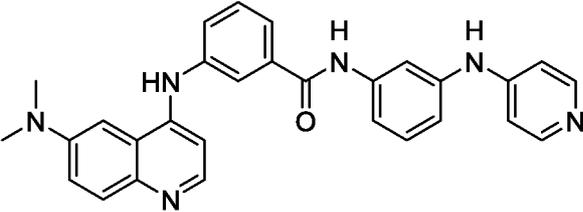
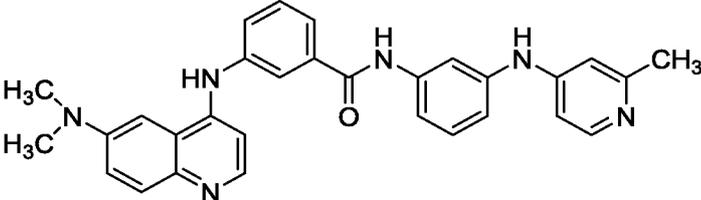
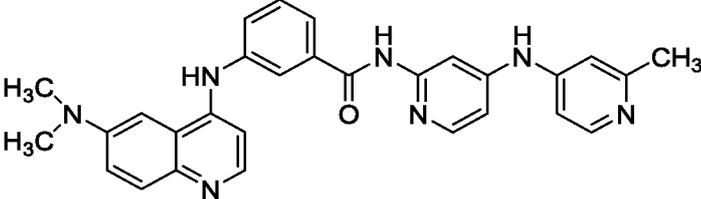
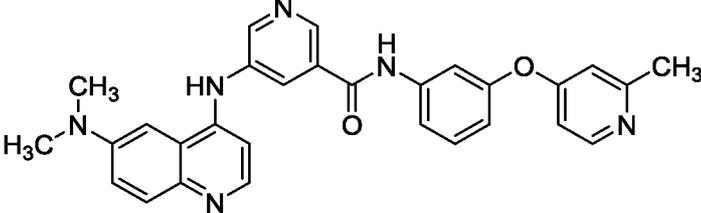
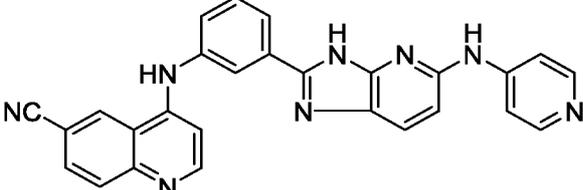
| Соединение № | Структура | IC ₅₀ (мкмоль) |
|--------------|---|---------------------------|
| 128 |  | < 5 |
| 129 |  | < 5 |
| 130 |  | < 1 |
| 131 |  | < 10 |
| 132 |  | < 1 |

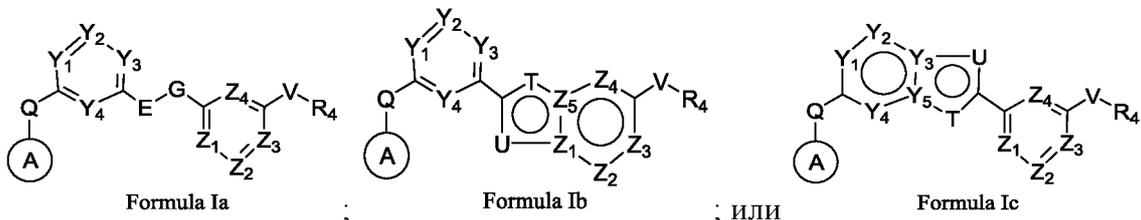
Таблица 2. Akt3 активационная активность выбранных соединений.

| Соединение No. | Структура | EC ₅₀ (мкмоль) |
|----------------|--|---------------------------|
| 3 |  | < 5 |
| 6 |  | < 2 |
| 26 |  | < 5 |

| Соединение №. | Структура | EC ₅₀ (мкмоль) |
|------------------|--|------------------------------|
| 31 |  | < 1 |
| 59 |  | < 1 |
| 61 |  | < 1 |
| 65 |  | < 2 |
| 106 |  | < 2 |

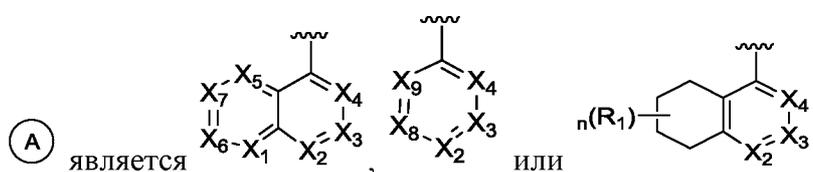
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы Ia, Ib или Ic,



или его фармацевтически приемлемая соль,

в котором:



каждый из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , и X_9 независимо является CR_1 или N ;

R_1 выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкильной группы, (C_1-C_6) галогеналкильной группы, (C_2-C_6) алкенильной группы, (C_2-C_6) галогеналкенильной группы, (C_2-C_6) алкинильной группы, (C_2-C_6) галогеналкинильной группы, (C_3-C_7) циклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) бициклоалкильной группы, (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, галогенированной (C_3-C_7) гетероциклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкильной группы, (C_4-C_{10}) гетероспироалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$,

$-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$, $R_aN=S(O)R_a$, $R_aN=S(O)N(R_a)_2$, $N(R_a)S(O)R_a$,

$N(R_a)_2$ и частично насыщенную бициклическую гетероарильную группу, возможной замещенной одной или несколькими (C_1-C_6) алкильными группами, галогенированной (C_1-C_6) алкильной группой, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$;

в котором (C_3-C_7) циклоалкильная группа, (C_4-C_{10}) бициклоалкильная группа, (C_3-C_7) гетероциклоалкильная группа, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкильная группа, (C_4-C_{10}) гетероспироалкильная группа, арильная группа, и гетероарильная группа группы R_1 каждая является возможно замещенной одной

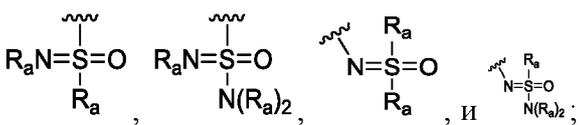
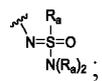
или несколькими (C₁-C₆)алкильной группой, галогенированной (C₁-C₆)алкильной группой, галогеном, -OR_a, -CN или -N(R_a)₂;

n является числом от 0 до 4 где это возможно с точки зрения валентности;

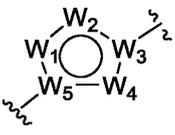
Q является C(R_a)₂, O, NR_a, N(C=O)R_a или NSO₂R_a;

Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ и Y₅ каждый независимо является N или CR₂ где это возможно с точки зрения валентности;

R₂ выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, -OR_a, -SR_a, -N(R_a)₂, -COR_a, -CO₂R_a, CON(R_a)₂, -CN, -NC,

NO₂, N₃, -SO₂R_a, -SO₂N(R_a)₂, -N(R_a)SO₂R_a,  и 

-E-Г- является -(C=O)NR_x⁻, -NR_x(C=O)-, -N(R_x)(C=O)N(R_x)-, -O(C=O)N(R_x)-,

-N(R_x)(C=O)O⁻, -SO₂NR_x⁻, -NR_xSO₂- или  ; в котором

каждая из R_x независимо является H, (C₁-C₆)алкильной группой, (C₃-C₇)циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой; или в котором R_x и Y₃, R_x и Y₄, R_x и Z₁ или R_x и Z₄ вместе образуют возможно замещенный 5-6-членный гетероцикл;

W₁, W₂, W₃, W₄, и W₅ каждый независимо является CR₆, N или NR₆ где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из R₆ независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, (C₁-C₆)алкильной группы, и (C₁-C₆)галогеналкильной группы; каждая из T независимо является O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a группой, где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из U независимо является O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a группой, где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из R_b независимо является H или (C₁-C₆)алкильной группой;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ каждый независимо является N или CR₃ где это возможно с точки зрения валентности;

R₃ выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, -OR_a, -SR_a, -N(R_a)₂, -COR_a, -CO₂R_a, CON(R_a)₂, -CN, -NC,

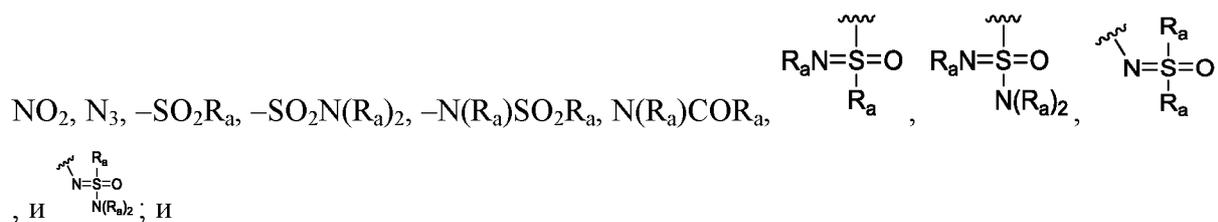
NO₂, N₃, -SO₂R_a, -SO₂N(R_a)₂, -N(R_a)SO₂R_a, $\begin{array}{c} \text{R}_a\text{N}=\overset{\sim}{\text{S}}=\text{O} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}_a\text{N}=\overset{\sim}{\text{S}}=\text{O} \\ | \\ \text{N}(\text{R}_a)_2 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{N}=\overset{\sim}{\text{S}}=\text{O} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}$, и $\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{N}=\overset{\sim}{\text{S}}=\text{O} \\ | \\ \text{N}(\text{R}_a)_2 \end{array}$;

V является отсутствующим, C(R_a)₂, NR_a, N(C=O)R_a, NSO₂R_a или O;

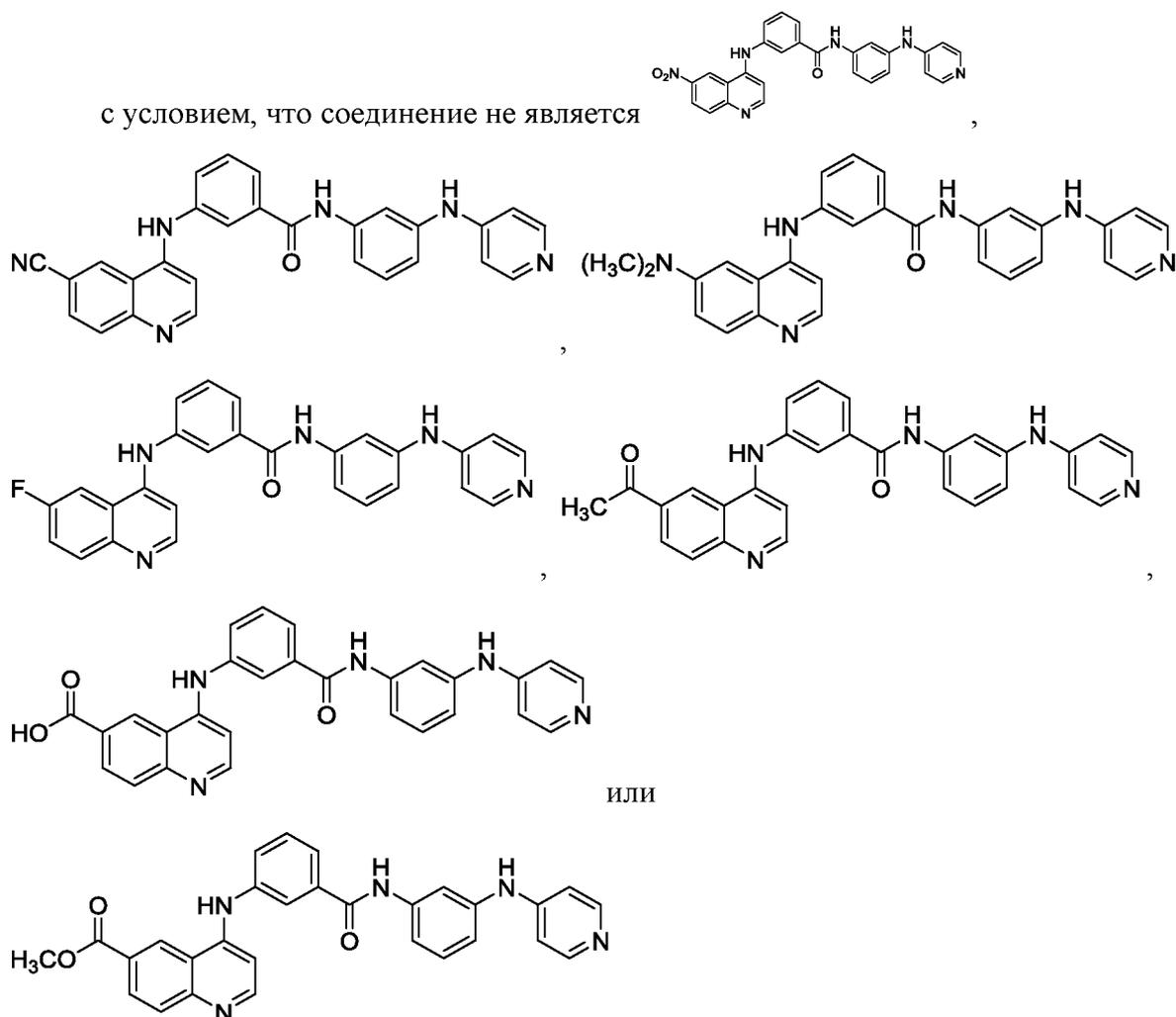
R₄ выбирают из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, арильной группы, и гетероарильной группы, каждая из которых может быть замещена одной или несколькими R₅;

или, альтернативным образом, V и R₄ вместе образуют (C₃-C₇)гетероциклоалкильную группу или (C₄-C₁₀)гетероспироалкильную группу;

каждую из R₅ независимо выбирают из группы, состоящей из H, D, галогена, (C₁-C₆)алкильной группы, (C₁-C₆)галогеналкильной группы, (C₂-C₆)алкенильной группы, (C₂-C₆)галогеналкенильной группы, (C₂-C₆)алкинильной группы, (C₂-C₆)галогеналкинильной группы, (C₃-C₇)циклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)бициклоалкильной группы, (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкильной группы, (C₄-C₁₀)гетероспироалкильной группы, галогенированной (C₃-C₇)гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, -OR_a, -SR_a, -N(R_a)₂, -COR_a, -CO₂R_a, CON(R_a)₂, -CN, -NC,



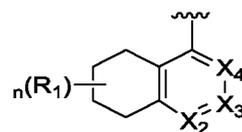
каждая из R_a независимо является H, (C_1 - C_6)алкильной группой, (C_2 - C_6)алкенильной группой, (C_3 - C_7)циклоалкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой или две R_a вместе образуют 4-6-членный цикл, возможно замещенный галогеном или (C_1 - C_6)алкильной группой;



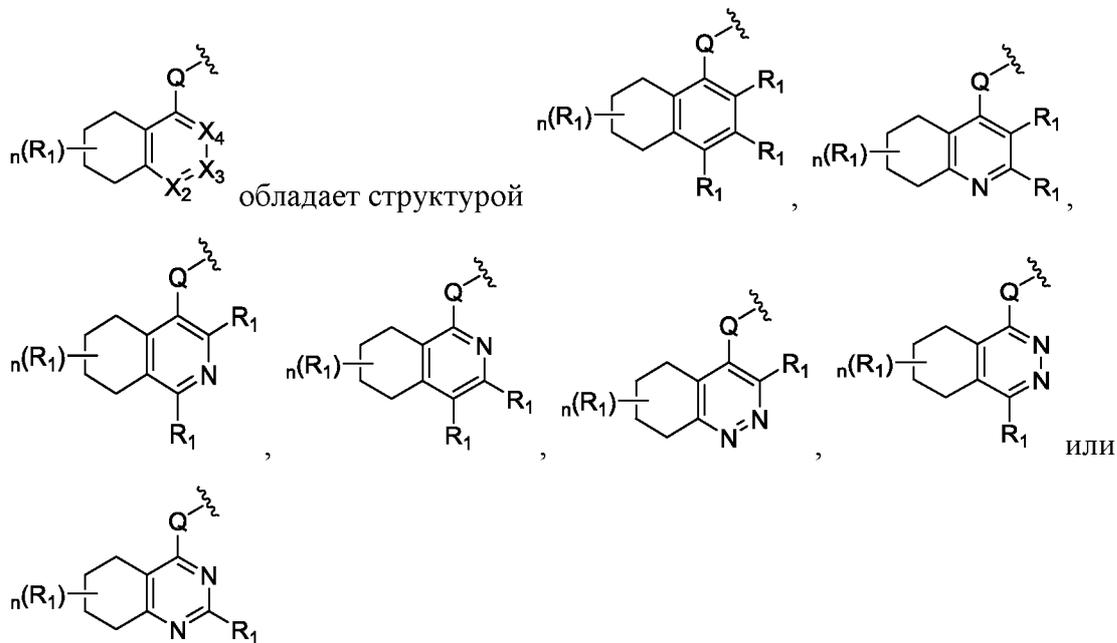
2. Соединение по п. 1, в котором Q, T, и U каждый независимо является O, NH, NCH_3 , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{H}$, $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, NSO_2CH_3 или $\text{NSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

3. Соединение по п. 1 или 2, в котором X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 , Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Y_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 каждый независимо является CH или N.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором \textcircled{A} является

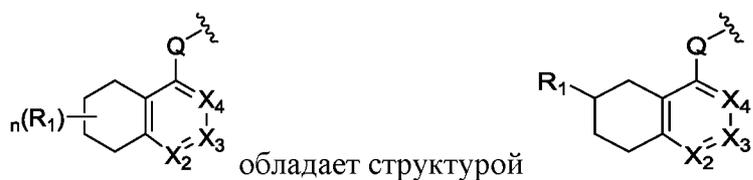


5. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором структурная группа

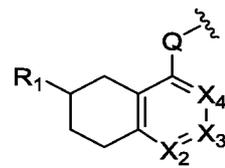


6. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором n является 0, 1 или 2.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором структурная группа

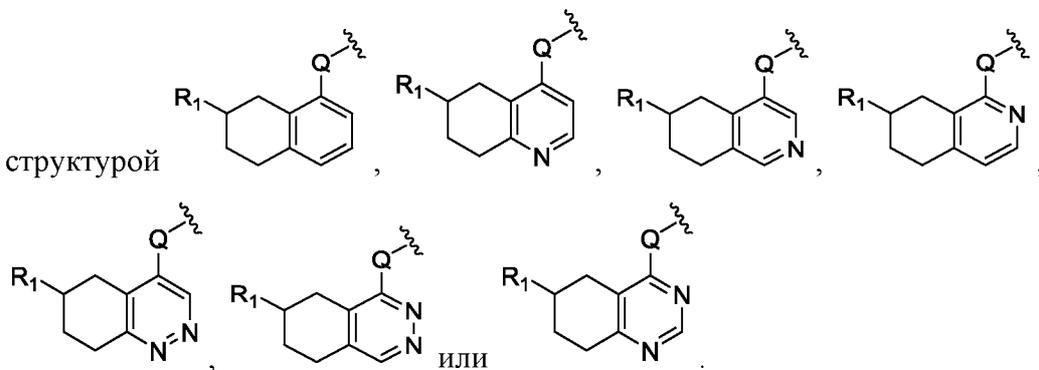


8. Соединение по п. 7, в котором структурная группа



обладает

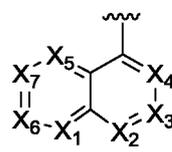
структурой



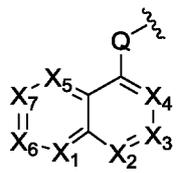
9. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором



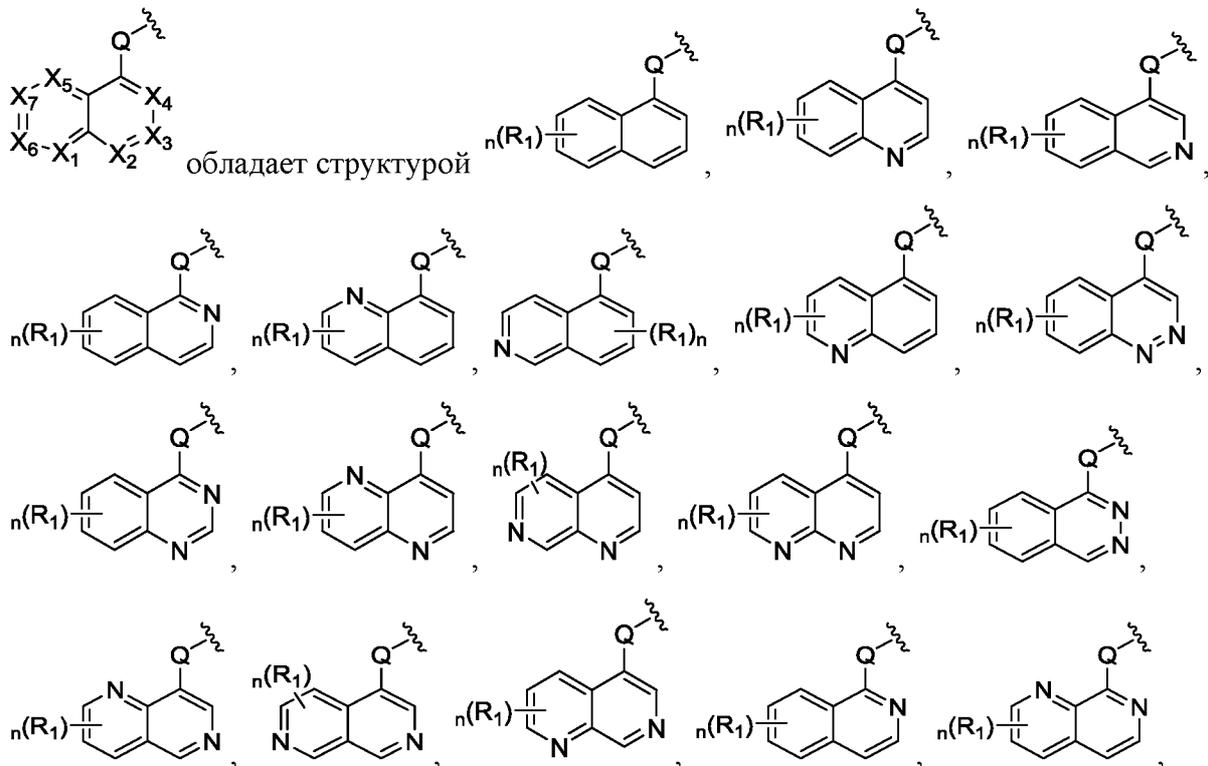
является

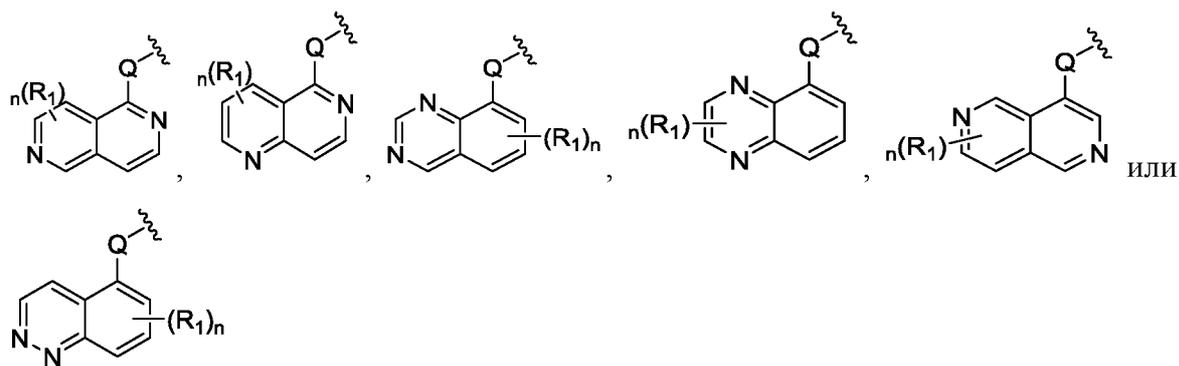


10. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9, в котором структурная группа



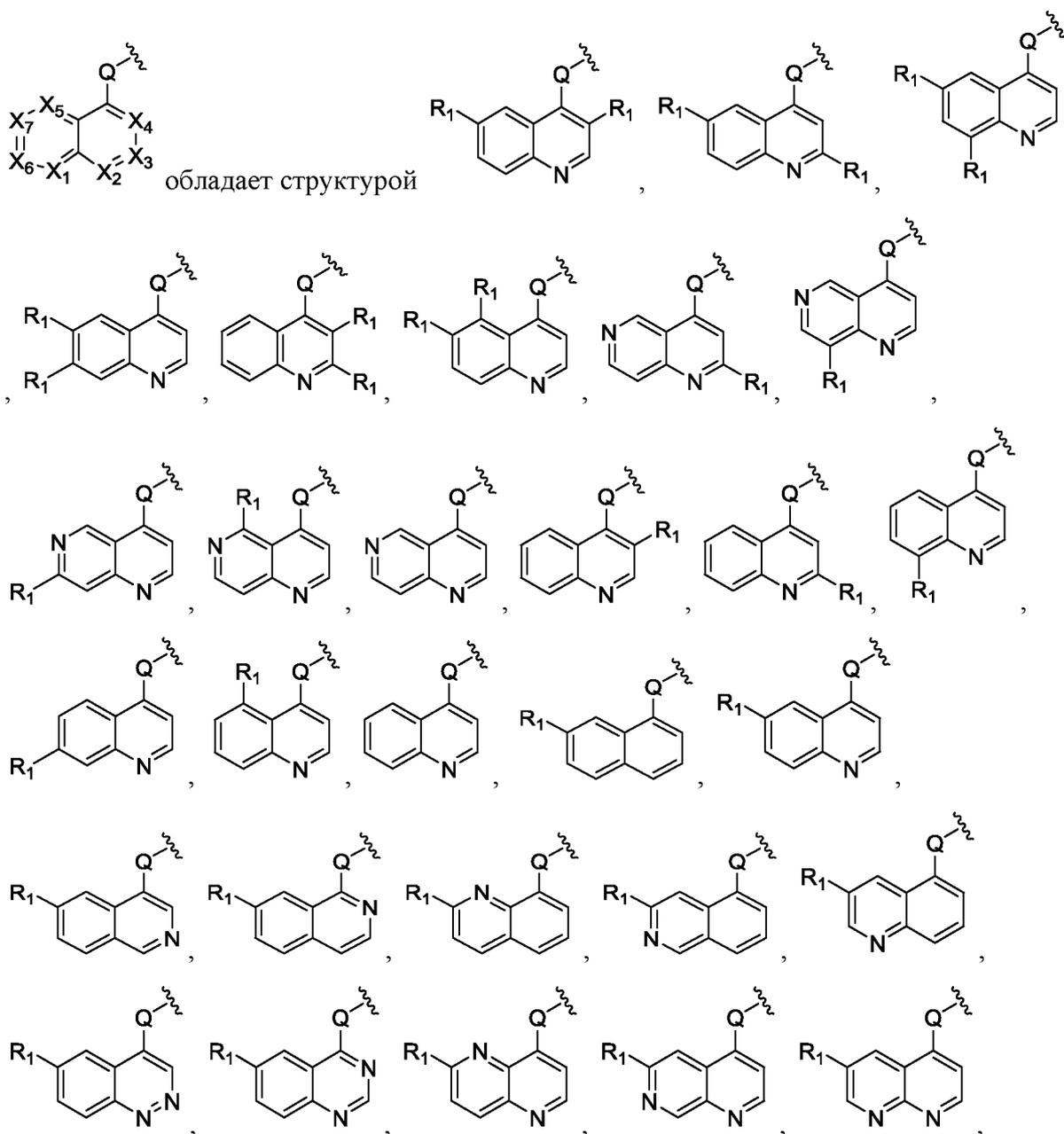
обладает структурой

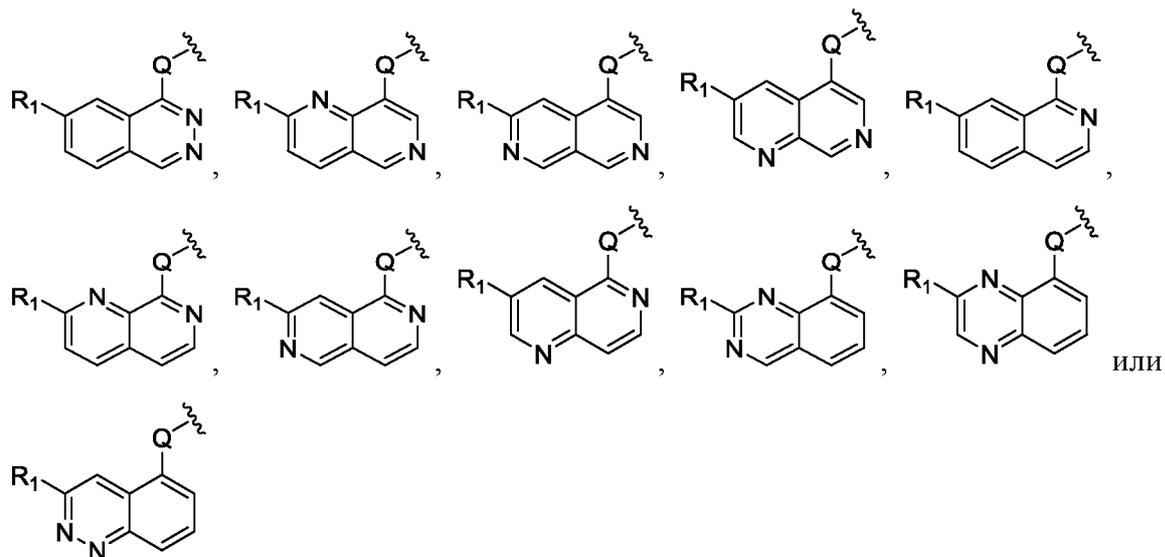




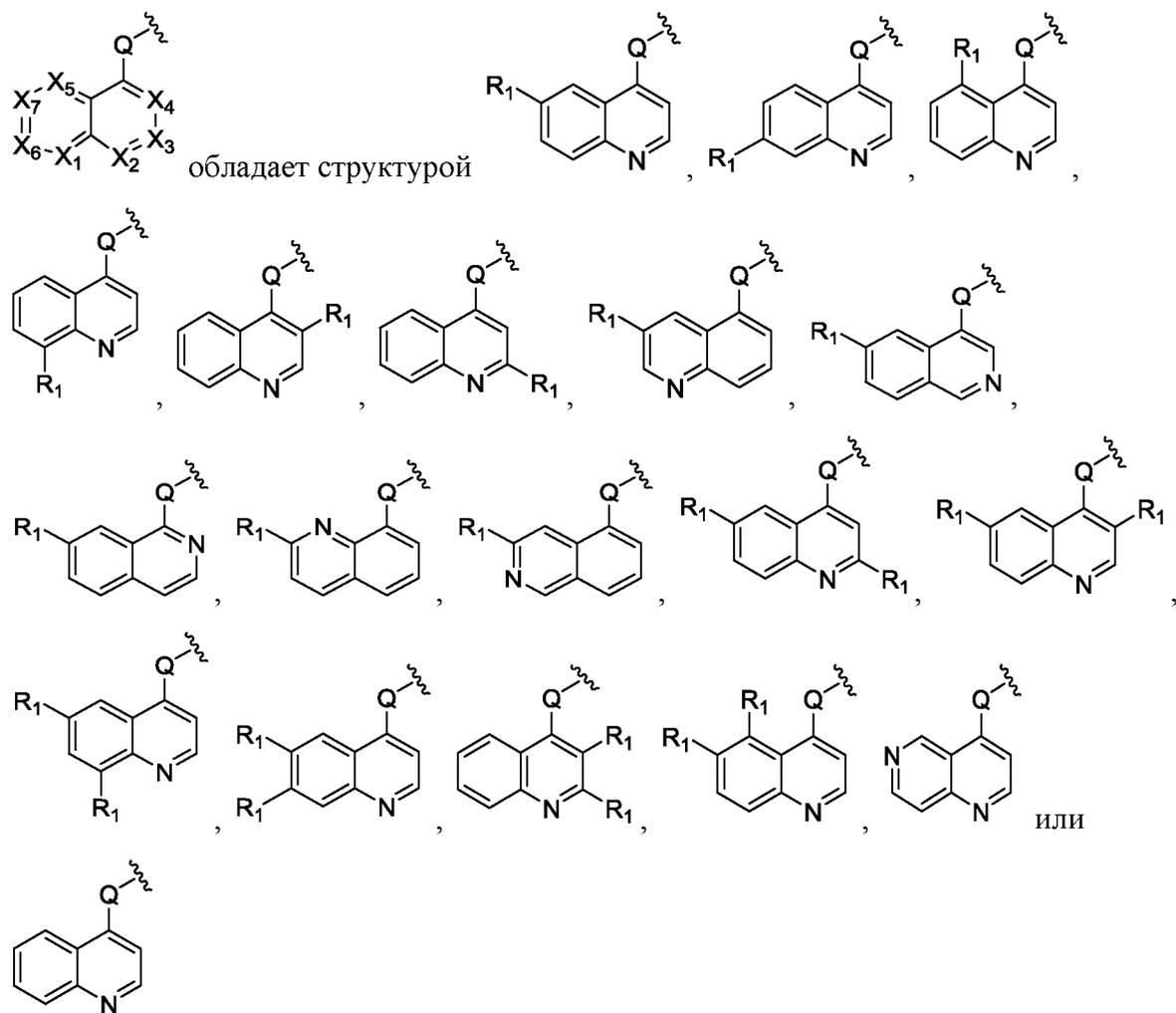
11. Соединение по любому из пп. 1-3 и 10, в котором n является 0, 1 или 2.

12. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-11, в котором структурная группа

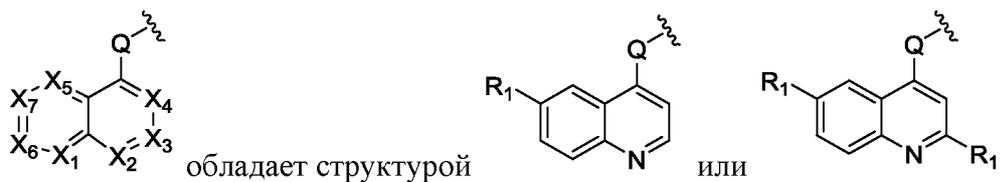




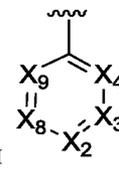
13. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-12, в котором структурная группа



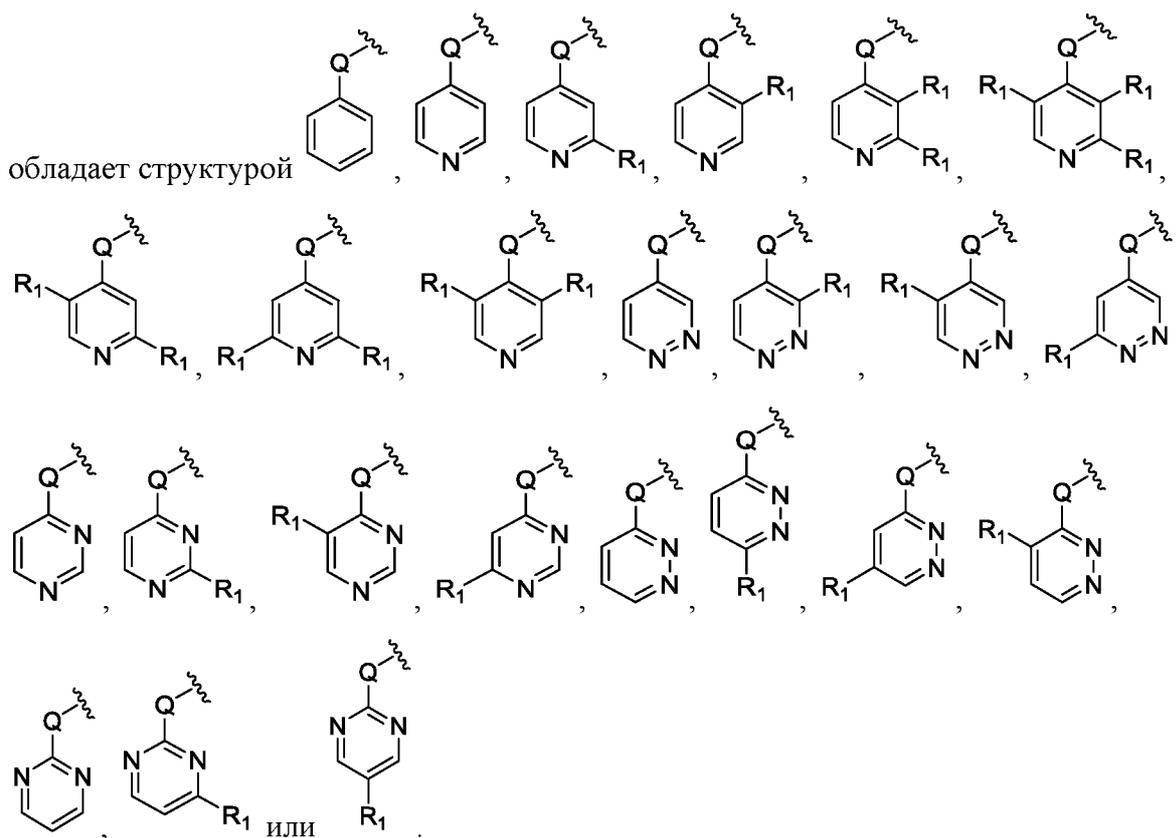
14. Соединение по любому из пп. 1-3 и 9-12, в котором структурная группа



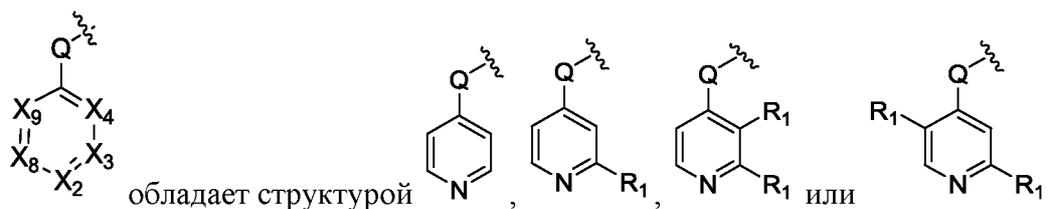
15. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором  является



16. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15, в котором структурная группа



17. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15-16, в котором структурная группа



18. Соединение по любому из пп. 1-17, в котором Q является O.

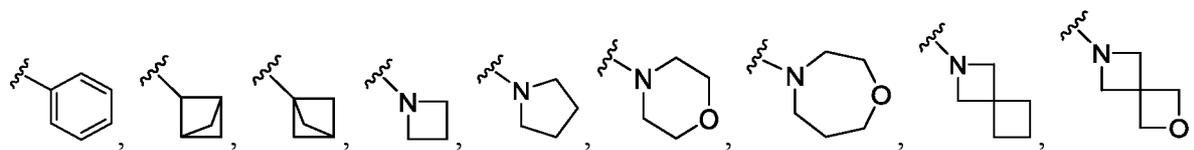
19. Соединение по любому из пп. 1-17, в котором Q является NR_a , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$ или NSO_2R_a .

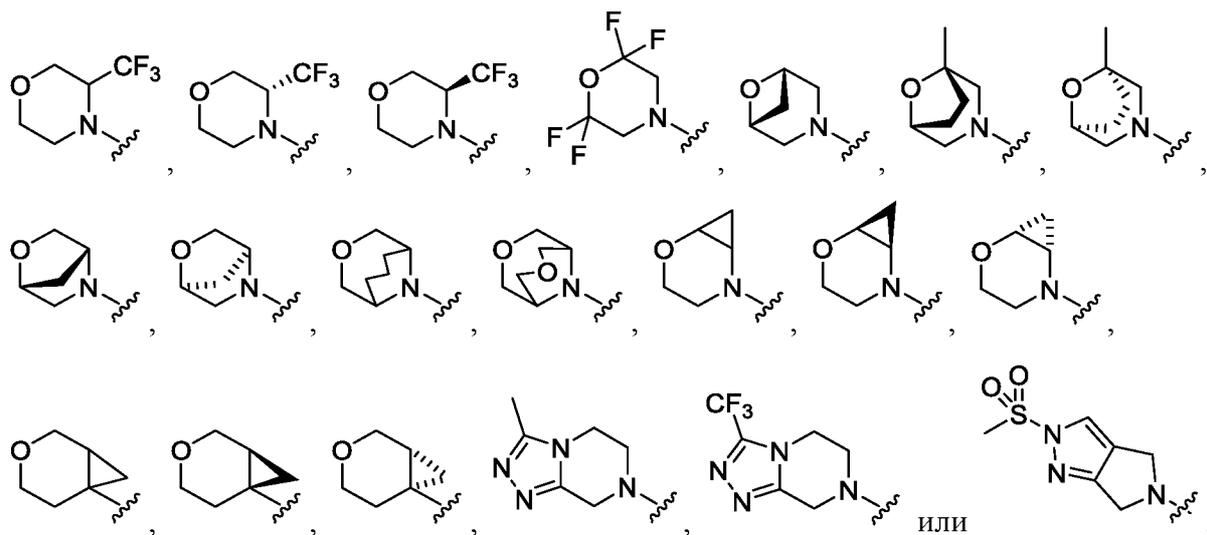
20. Соединение по любому из пп. 1-19, в котором каждая из R_1 независимо является H, D, галогеном, OR_a , $\text{N}(\text{R}_a)_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкинильной группой, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильной группой, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ гетероспироалкильной группой, галогенированной $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильной группой, арильной группой, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ бициклоалкильной группой, $-\text{CN}$, N_3 , NO_2 , COR_a , CO_2R_a , $\text{CON}(\text{R}_a)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}_a$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_a)_2$; в котором $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильная группа является возможно замещенной одной или несколькими $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильными группами.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, в котором каждая из R_1 независимо является H, галогеном, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группой, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильной группой, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ гетероспироалкильной группой, галогенированной $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильной группой, $\text{N}(\text{R}_a)_2$ или $-\text{CN}$; в котором $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильная группа является возможно замещенной одной или несколькими $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильными группами.

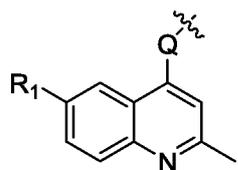
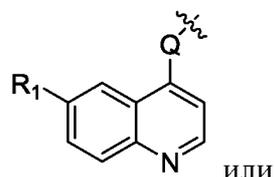
22. Соединение по любому из пп. 1-21, в котором каждая из R_1 независимо является H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группой, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклогалогеналкильной группой или $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильной группой; в котором $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкильная группа является возможно замещенной одной или несколькими $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильными группами.

23. Соединение по любому из пп. 1-22, в котором каждая из R_1 независимо является H, D, F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 , NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{H-C}\equiv\text{C-H}$, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-H}$, $\text{CF}_3\text{-C}\equiv\text{C-H}$,

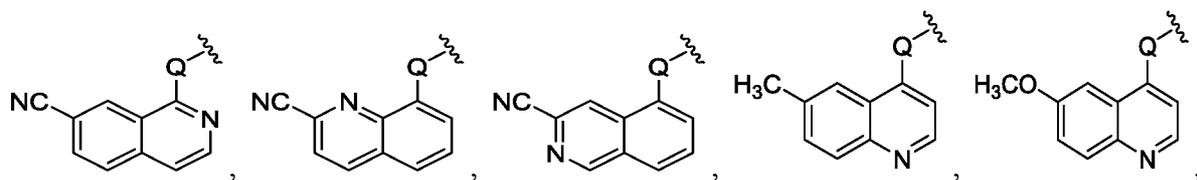
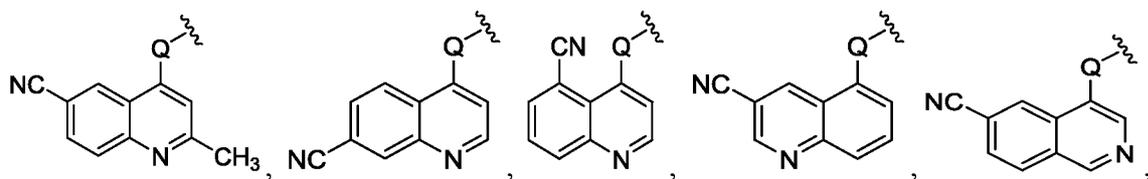
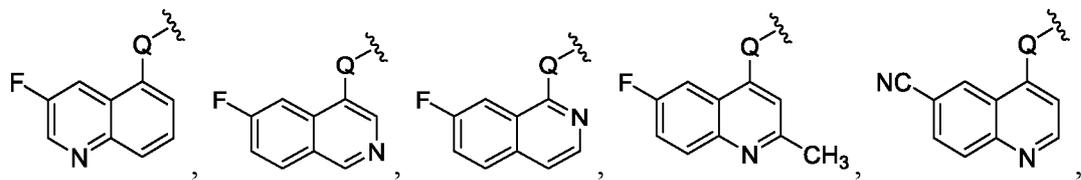
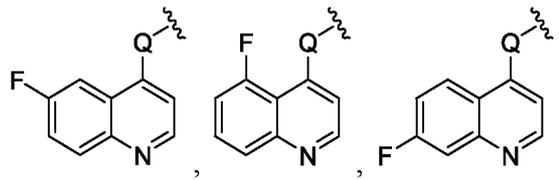
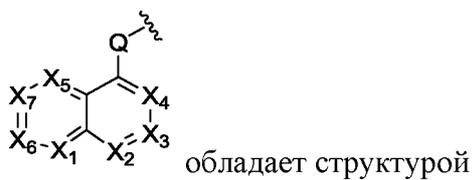


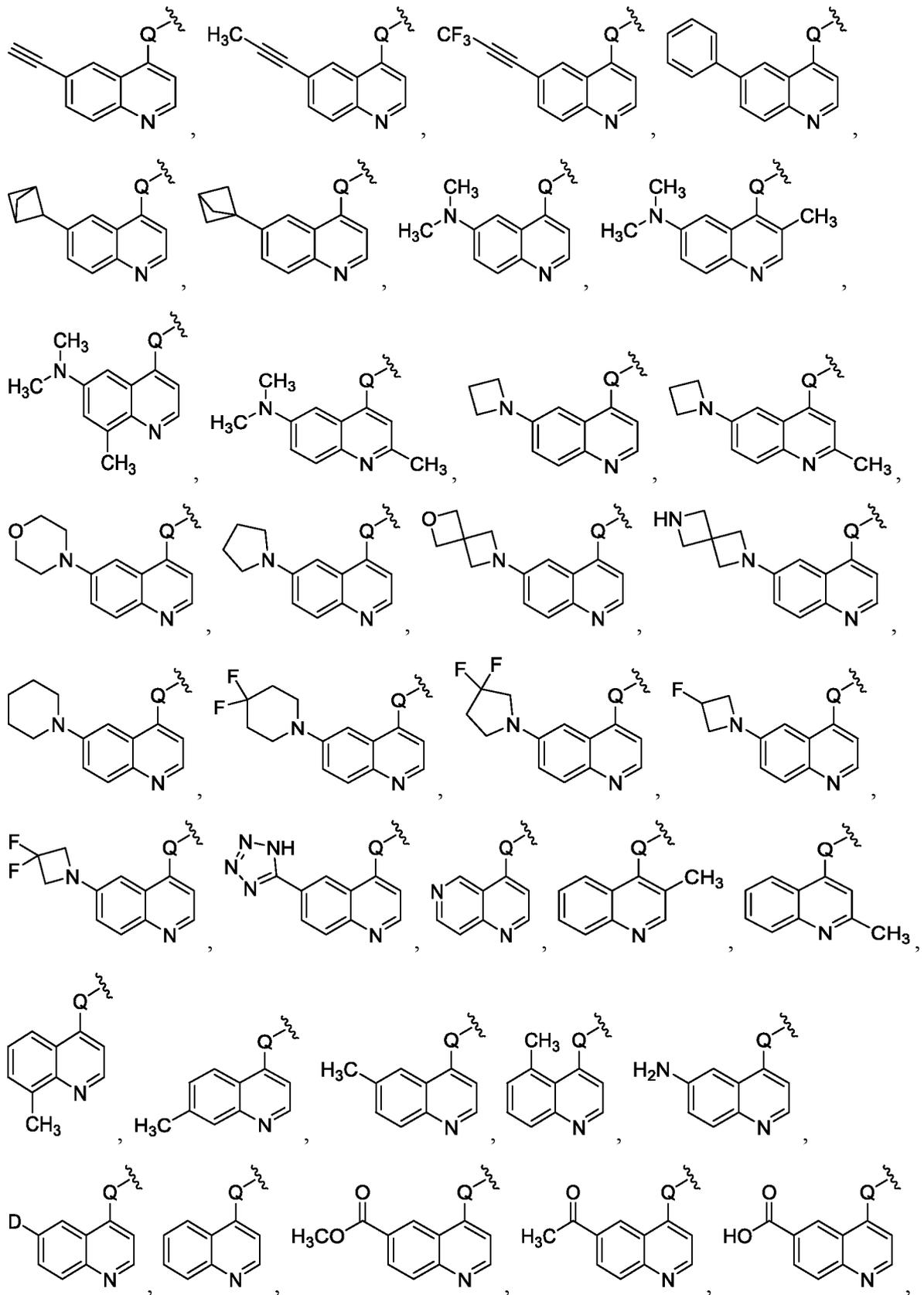


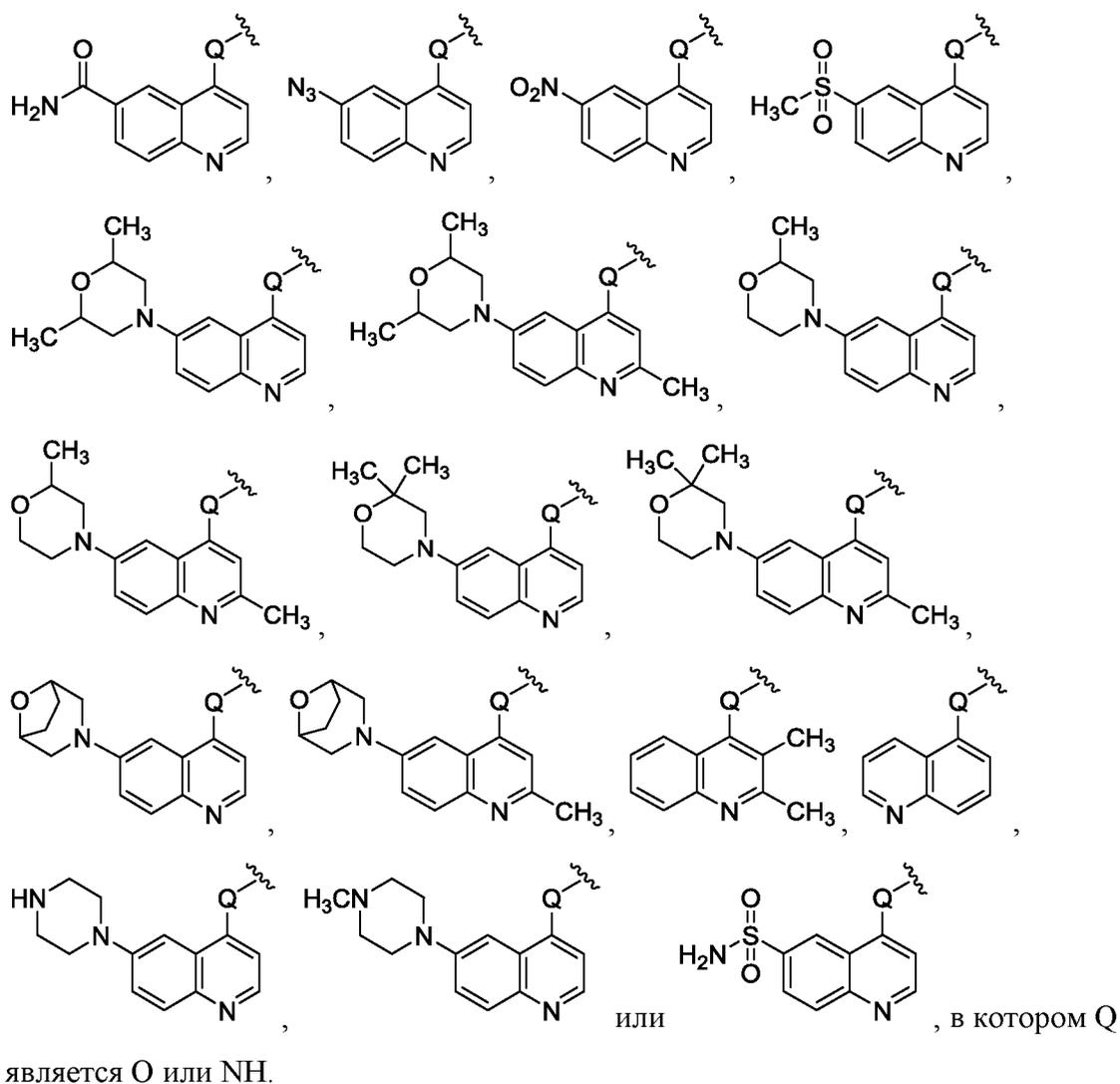
26. Соединение по п. 25, в котором \textcircled{A} является



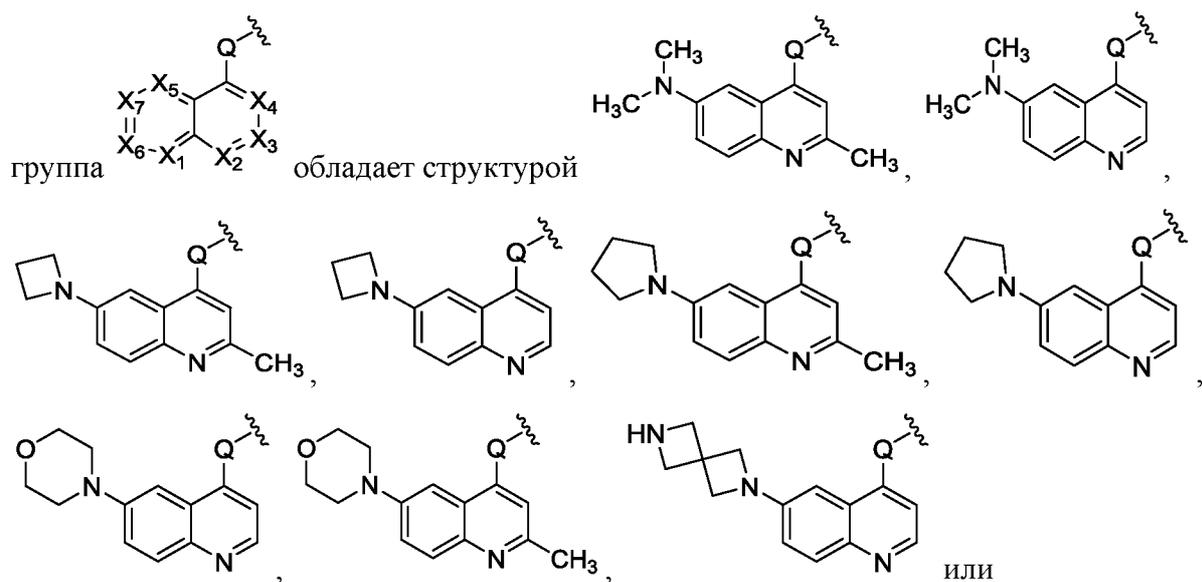
27. Соединение по любому из пп. 1-3, 10-14, и 18-24, в котором структурная группа

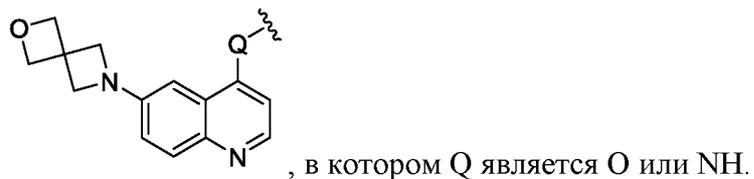




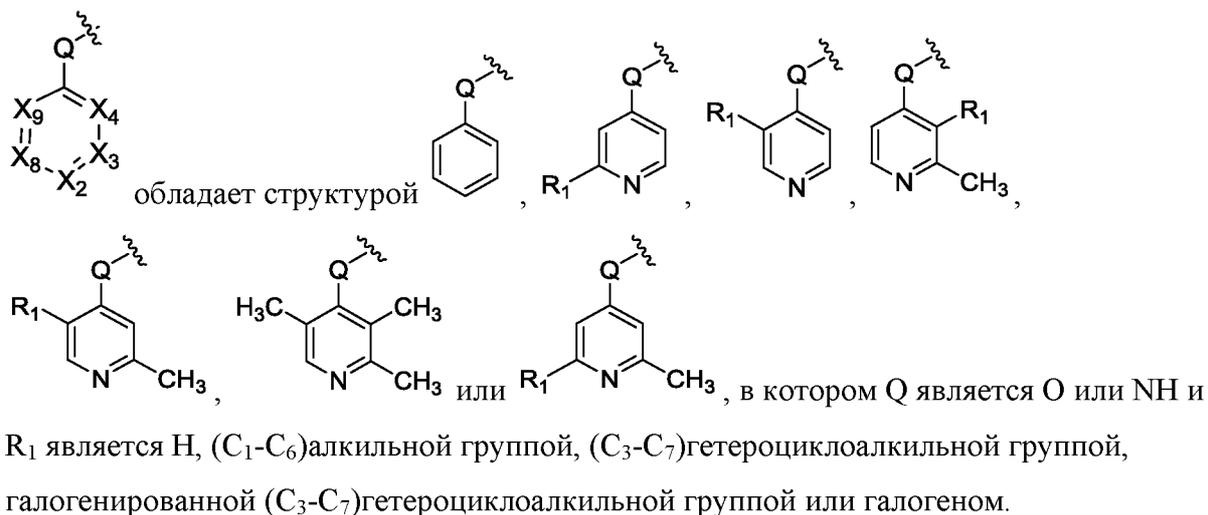


28. Соединение по любому из пп. 1-3, 10-14, 18-25 и 27, в котором структурная

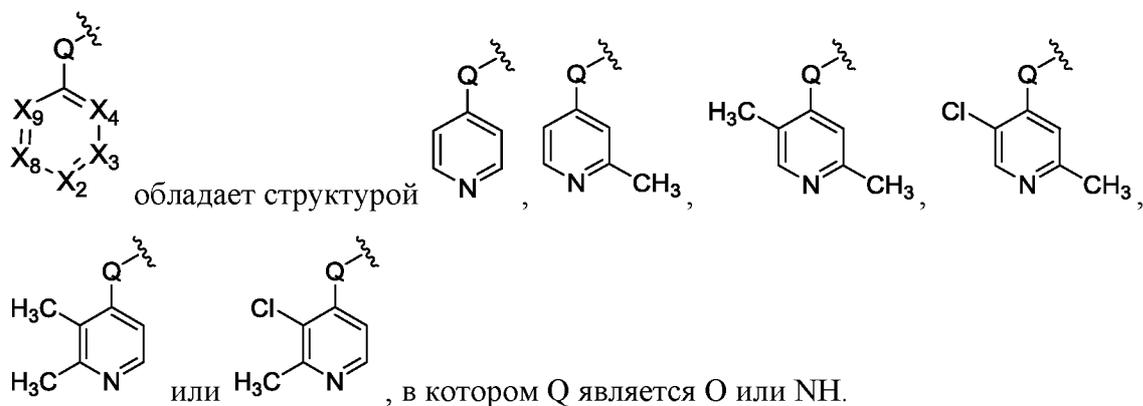




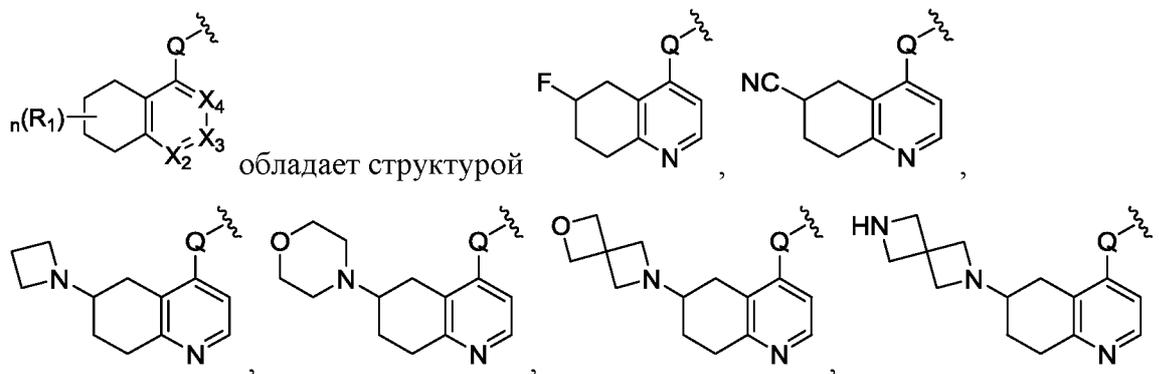
29. Соединение по любому из пп. 1-3 и 15-24, в котором структурная группа

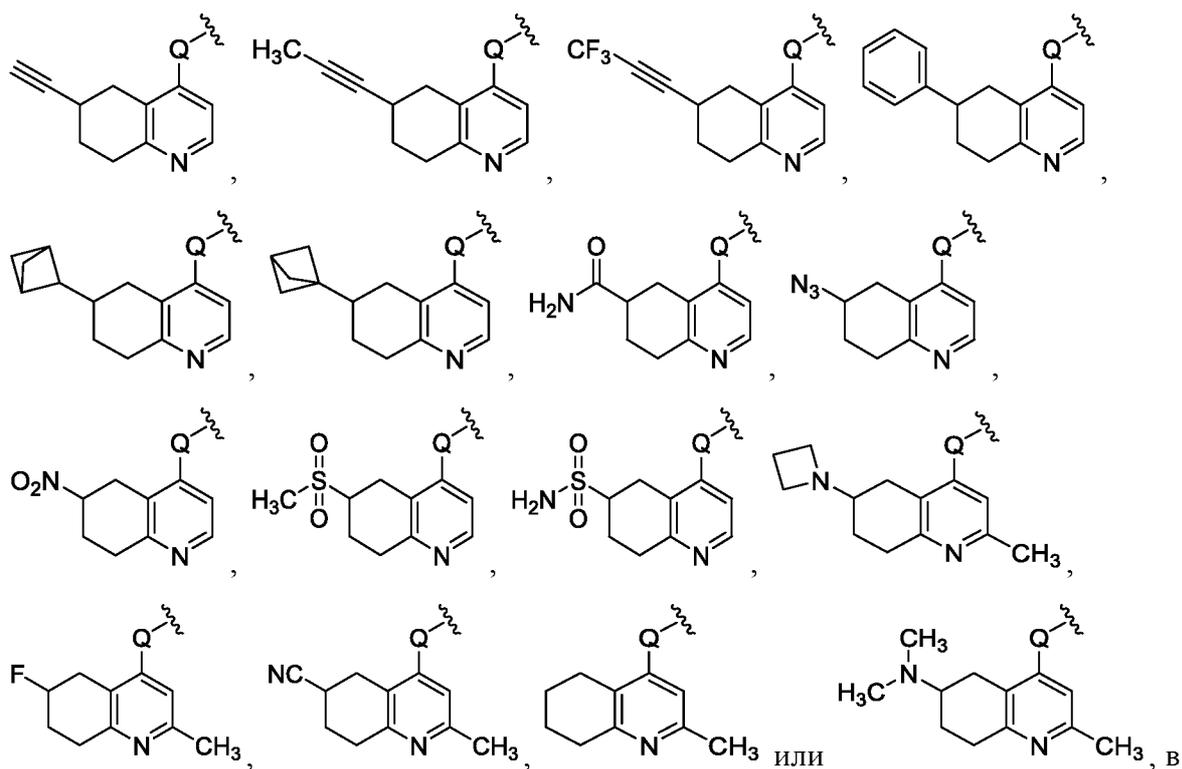


30. Соединение по любому из пп. 1-3, 15-24, и 29, в котором структурная группа



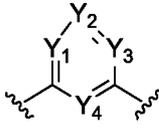
31. Соединение по любому из пп. 1-7 и 18-24, в котором структурная группа

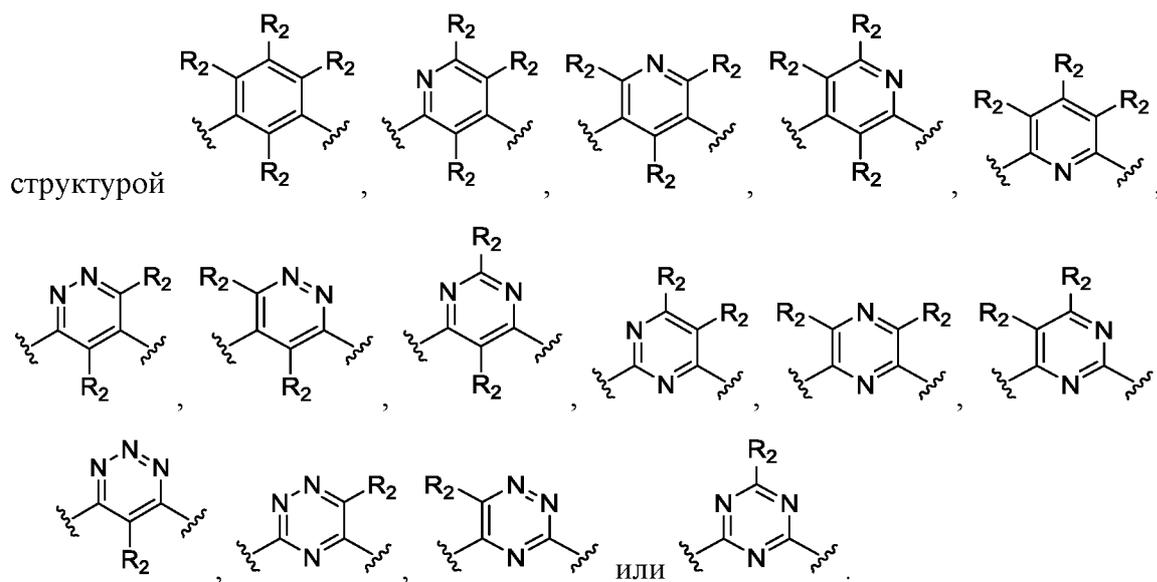




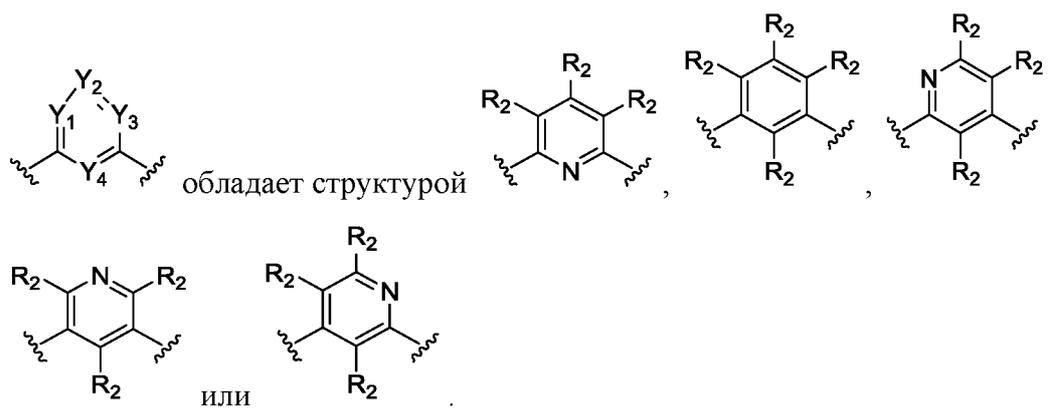
котором Q является O или NH.

32. Соединение по п. 1, обладающее формулой, соответствующей Формуле Ia.

33. Соединение по п. 1 или 32, в котором структурная группа  обладает

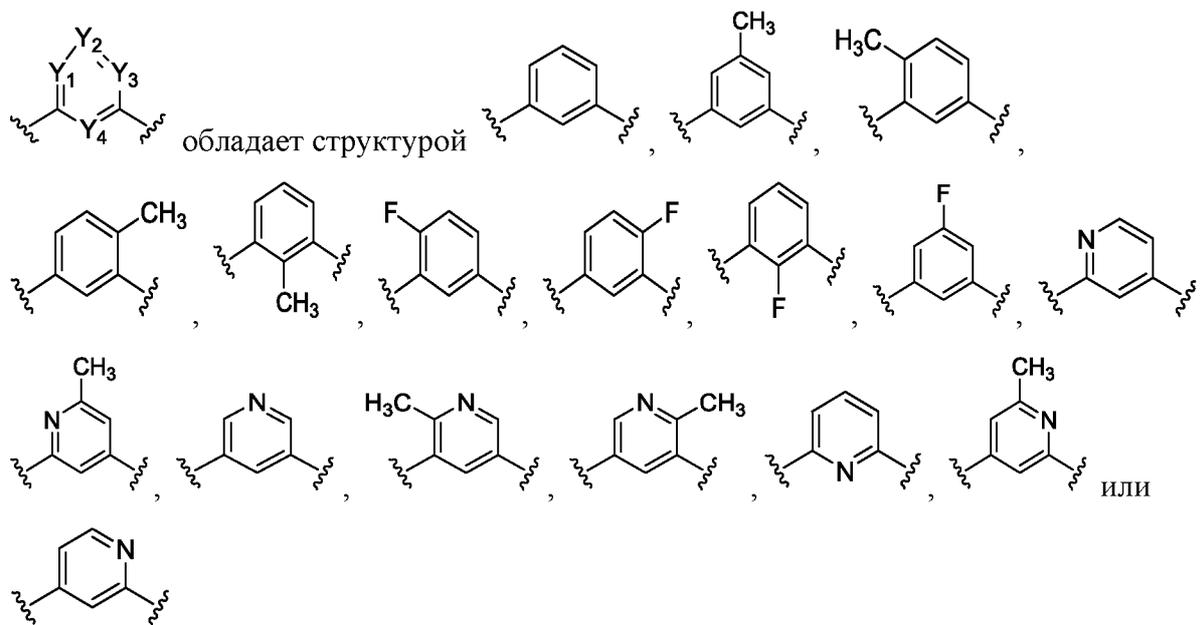


34. Соединение по любому из пп. 1 и 32-33, в котором структурная группа

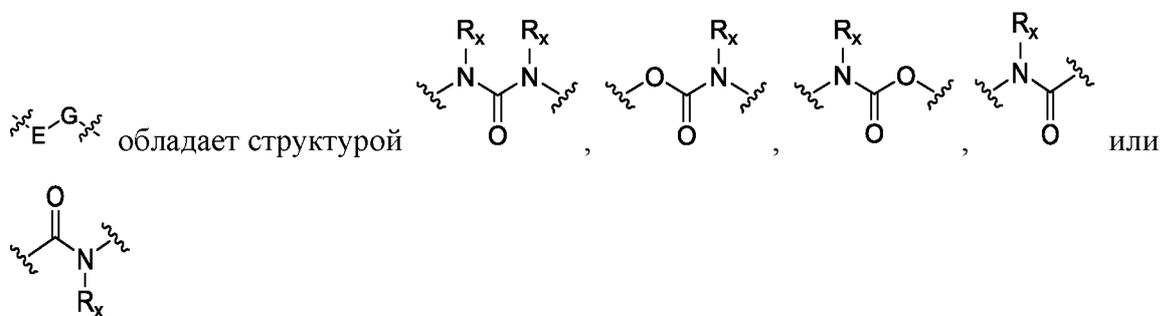


35. Соединение по любому из пп. 1 и 32-34, в котором каждая из R_2 независимо является H, галогеном, CH_3 , CF_3 , OH, NH_2 , $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$.

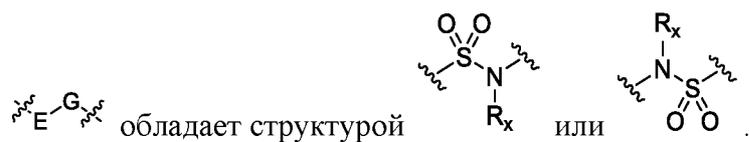
36. Соединение по любому из пп. 1 и 32-35, в котором структурная группа



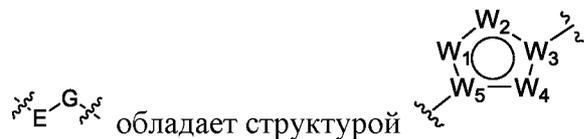
37. Соединение по любому из пп. 1 или 32-36, в котором структурная группа



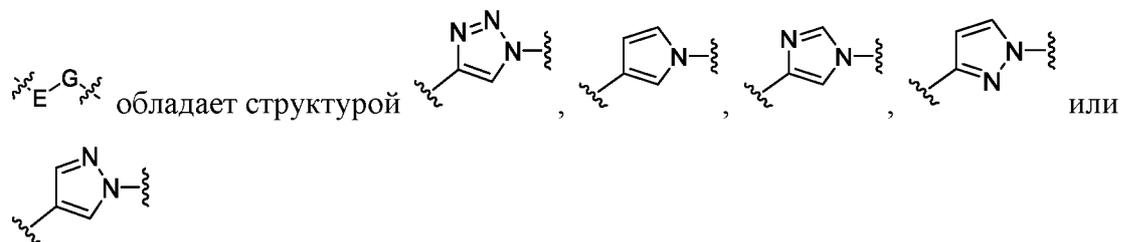
38. Соединение по любому из пп. 1 или 32-36, в котором структурная группа



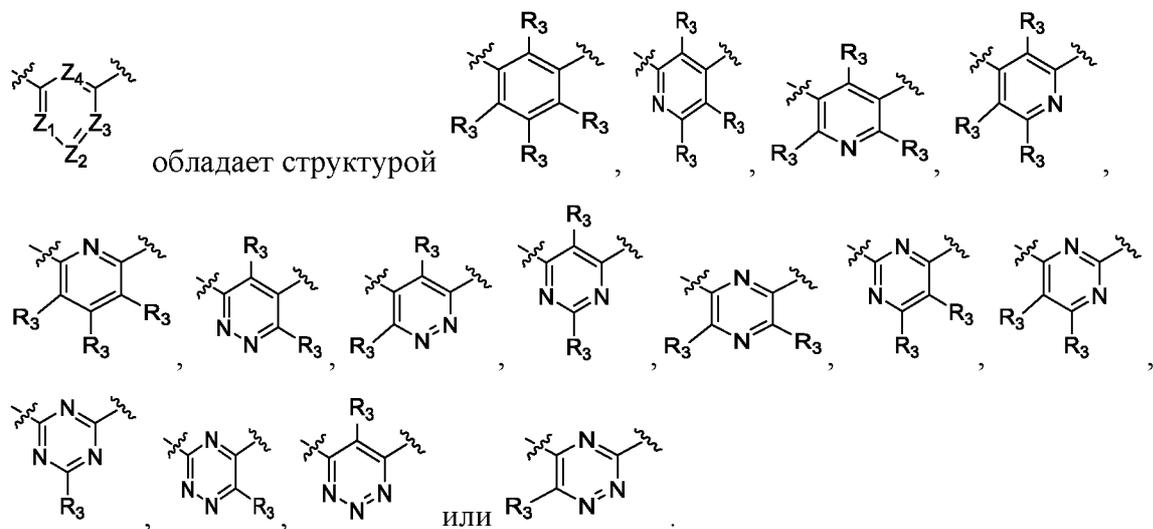
39. Соединение по любому из пп. 1 или 32-36, в котором структурная группа



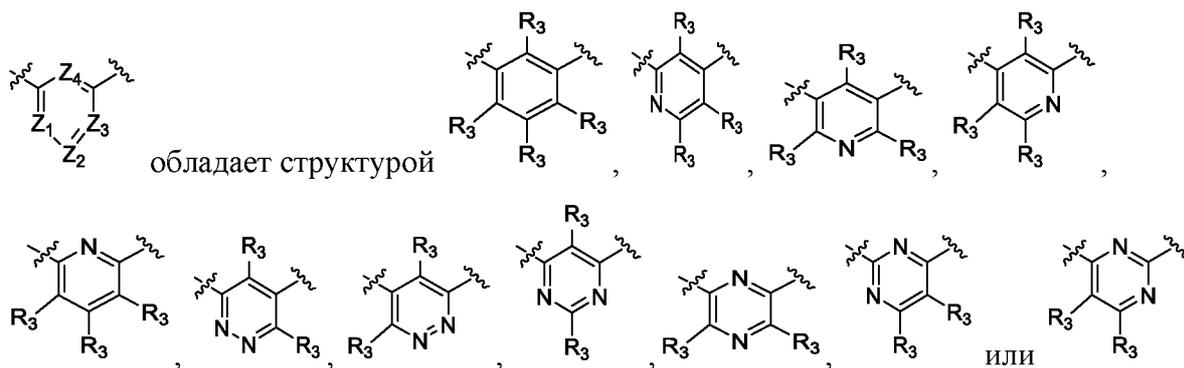
40. Соединение по любому из пп. 1, 32-36, и 39, в котором структурная группа



41. Соединение по любому из пп. 1 и 32-40, в котором структурная группа

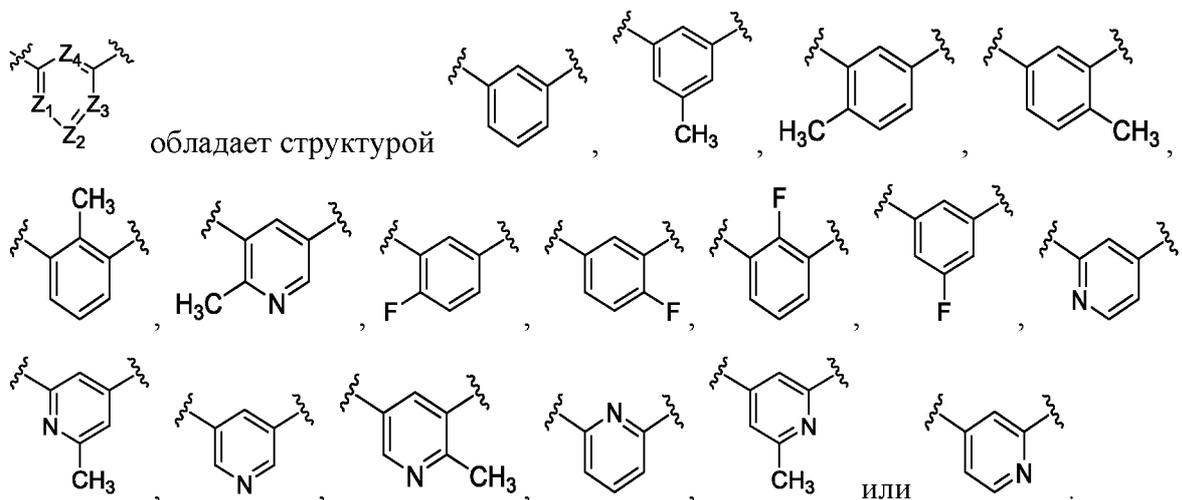


42. Соединение по любому из пп. 1 или 32-41, в котором структурная группа

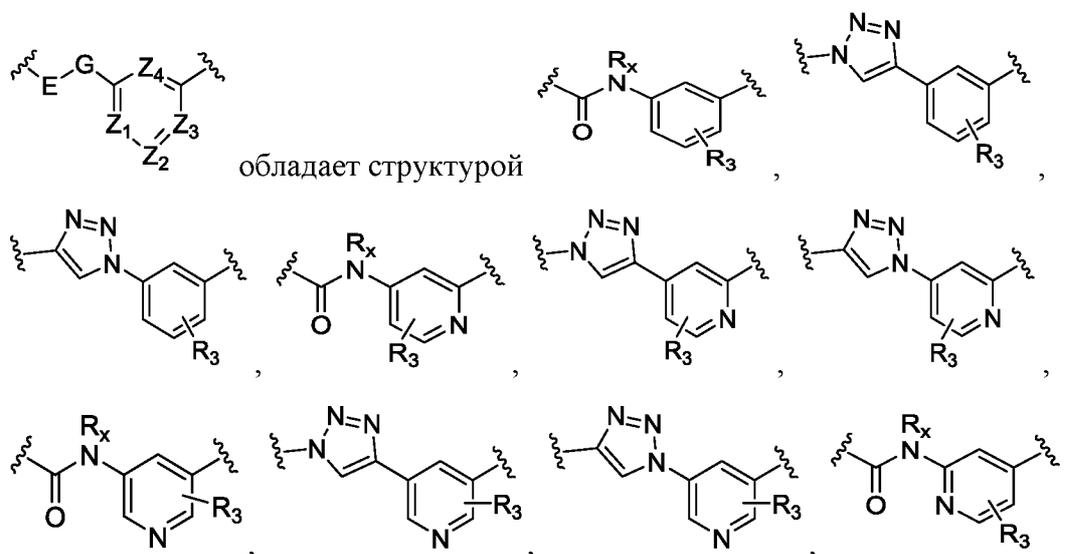


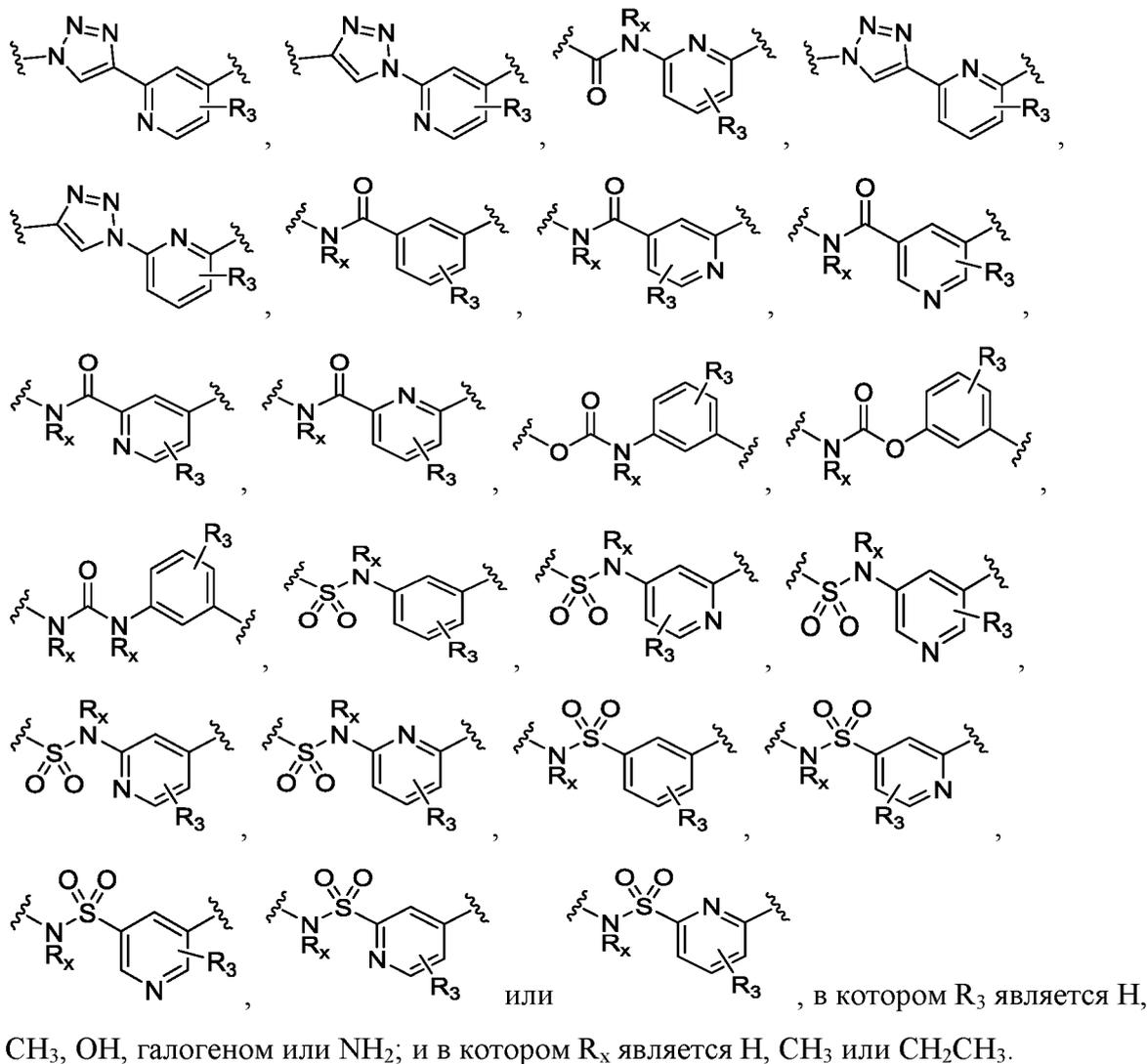
43. Соединение по любому из пп. 1 или 32-42, в котором каждая из R_3 является H, галогеном, CH_3 , CF_3 , OH, NH_2 , $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$.

44. Соединение по любому из пп. 1 или 32-43, в котором структурная группа

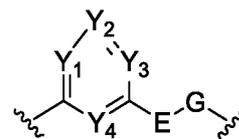


45. Соединение по любому из пп. 1 или 32-44, в котором структурная группа

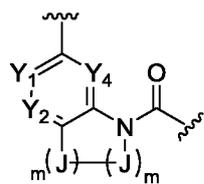
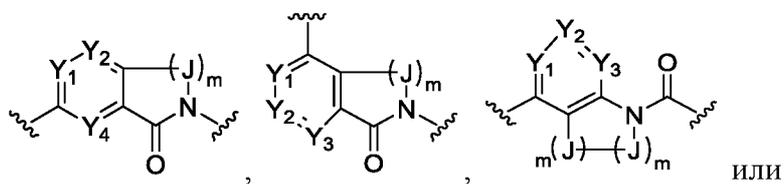




46. Соединение по п. 1 или 32, в котором структурная группа

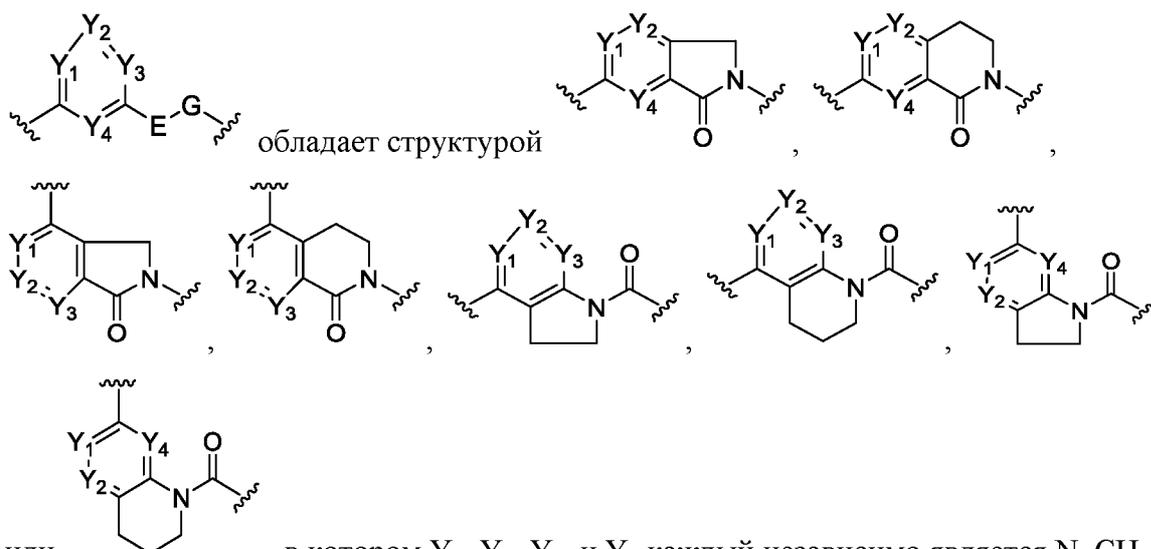


обладает структурой



, в котором каждая из m независимо является 1 или 2, J является $\text{C}(\text{R}_y)_2$, и каждая из R_y независимо является H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группой, OH, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкильной группой или галогеном.

47. Соединение по любому из пп. 1, 32, и 46, в котором структурная группа

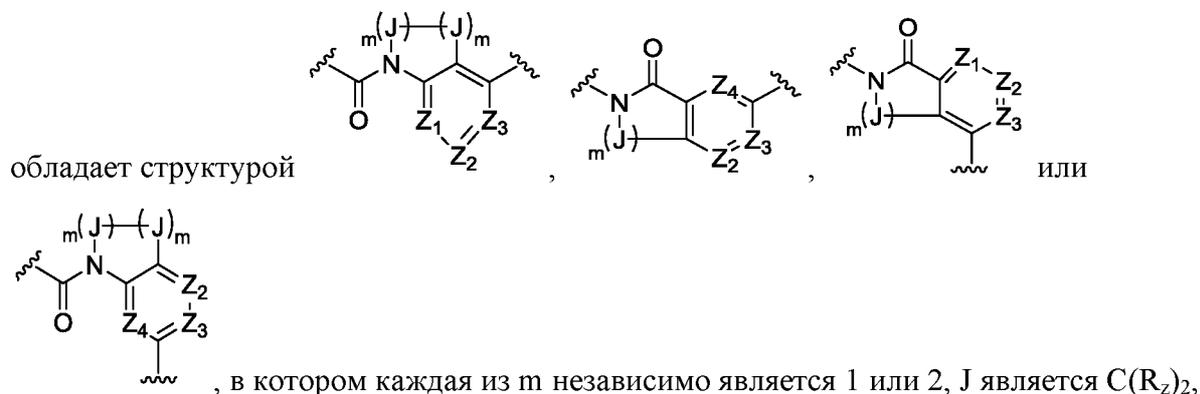


обладает структурой

или

, в котором Y_1 , Y_2 , Y_3 , и Y_4 каждый независимо является N, CH, CSH_3 или CF.

48. Соединение по п. 1 или 32, в котором структурная группа

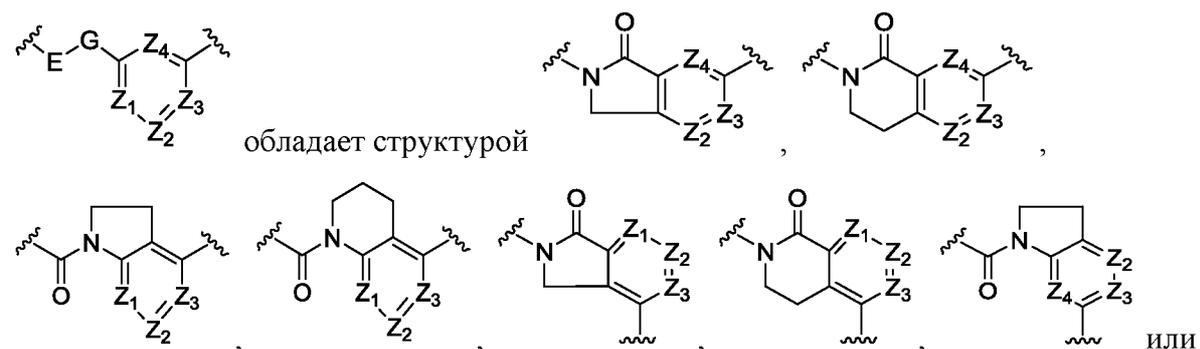


обладает структурой

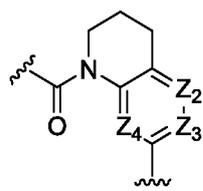
или

, в котором каждая из m независимо является 1 или 2, J является $C(R_z)_2$, и каждая из R_z независимо является H, (C_1-C_6) алкильной группой, OH, $O(C_1-C_6)$ алкильной группой или галогеном.

49. Соединение по любому из пп. 1, 32, и 48, в котором структурная группа

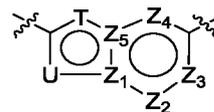


или

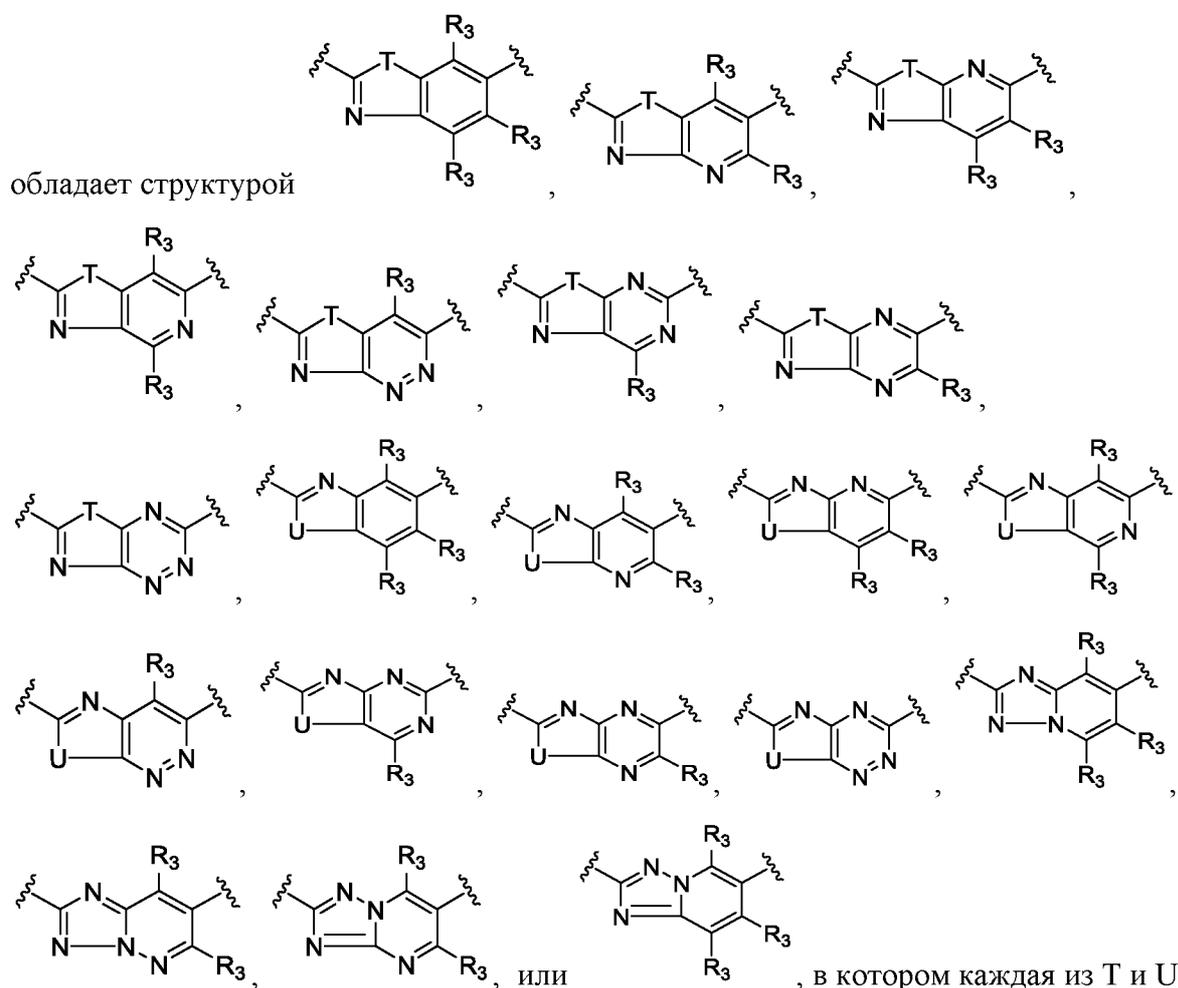


, в котором Z_1 , Z_2 , Z_3 , и Z_4 каждый независимо является N, CH, CCH_3 или CF.

50. Соединение по п. 1, формула которого соответствует Формуле Ib.



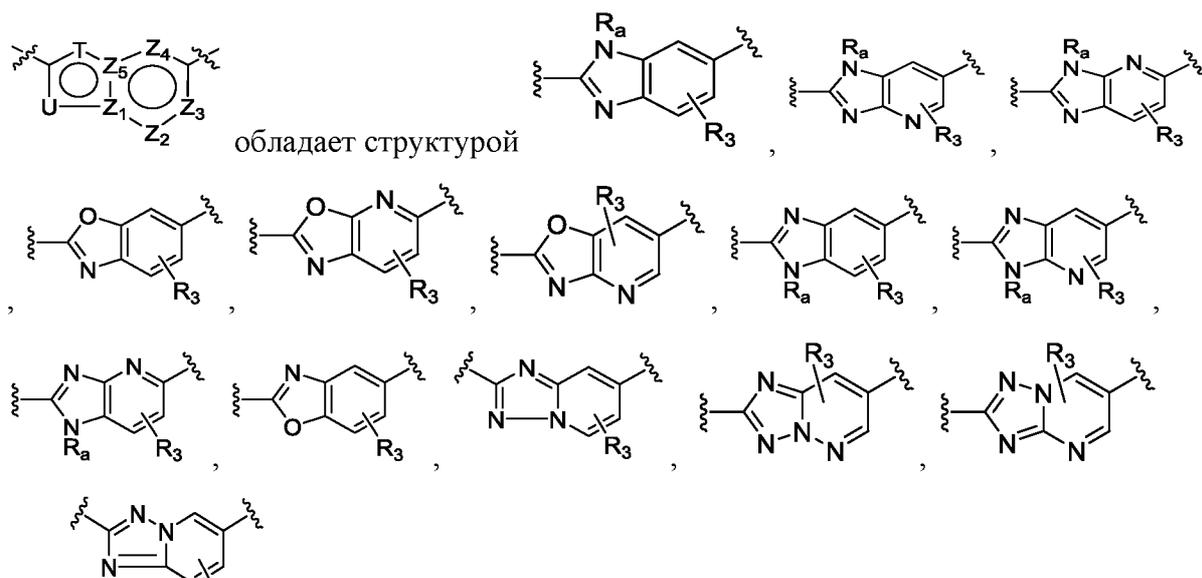
51. Соединение по п. 1 или 50, в котором структурная группа

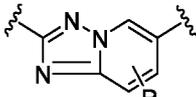


обладает структурой

, в котором каждая из T и U независимо является O, N, NR_a , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$, $\text{NC}(\text{R}_b)_2\text{OP}(\text{=O})(\text{OR}_b)_2$ или NSO_2R_a где это возможно с точки зрения валентности.

52. Соединение по любому из пп. 1 и 50-51, в котором структурная группа



или , в котором R_3 является H, CH_3 , OH, галогеном или NH_2 ; и в котором R_a является H, CH_3 или CH_2CH_3 .

53. Соединение по любому из пп. 1 или 50-51, в котором структурная группа

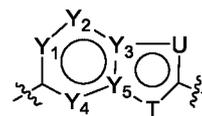


54. Соединение по п. 53, в котором каждая из R_b независимо является H или (C_1 - C_6)алкильной группой.

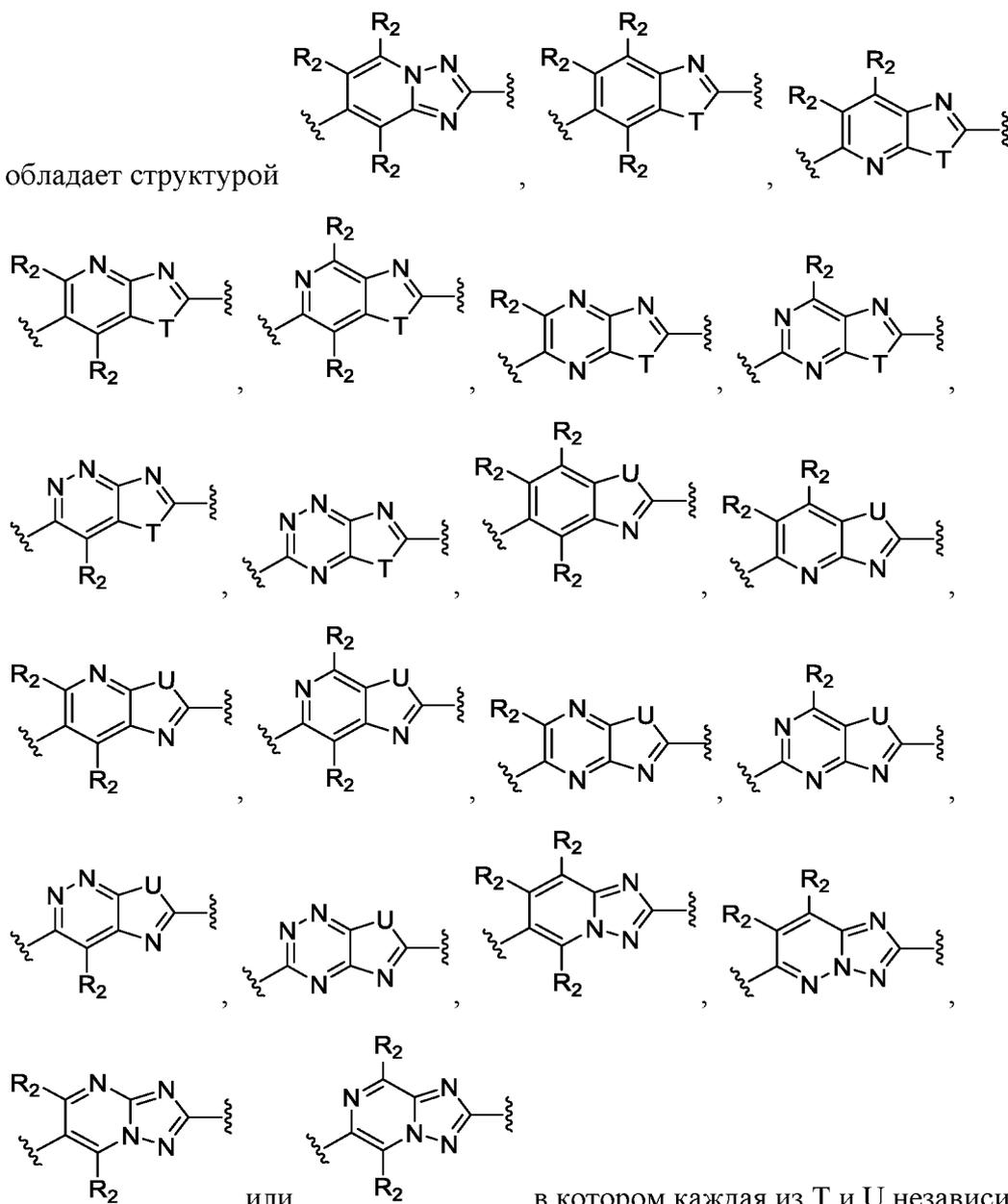
55. Соединение по п. 53 или 55, в котором каждая из R_b независимо является H, CH_3 , CH_2CH_3 или $CH(CH_3)_2$.

56. Соединение по п. 1, формула которого соответствует Формуле Ic.

57. Соединение по п.с 1 или 56, в котором структурная группа



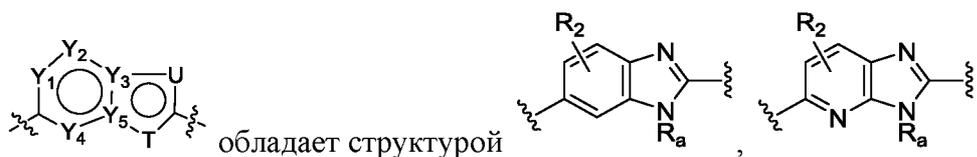
обладает структурой

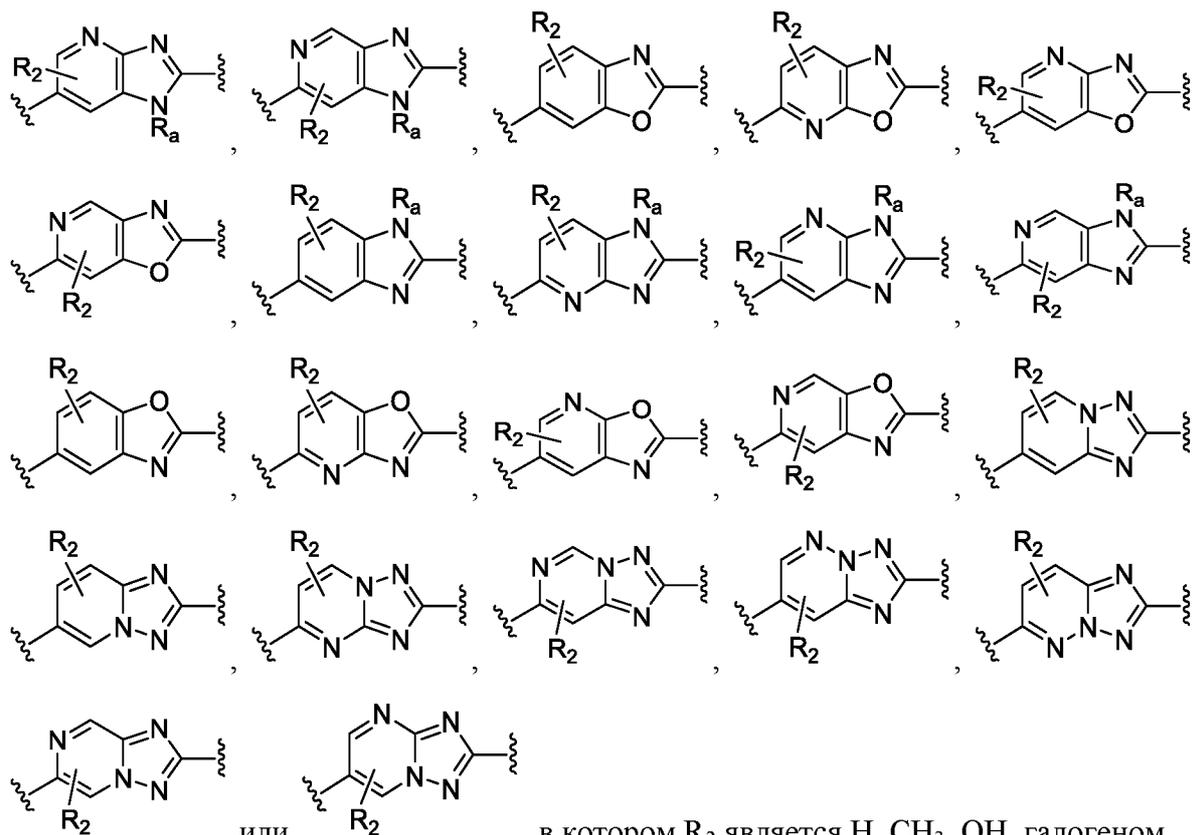


, в котором каждая из Т и U независимо является

O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a где это возможно с точки зрения валентности.

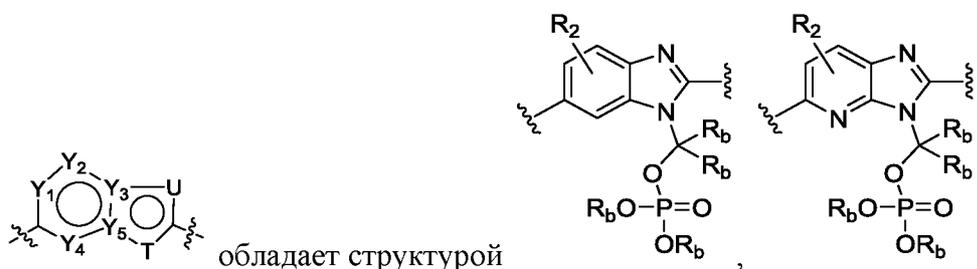
58. Соединение по любому из пп. 1 и 56-57, в котором структурная группа



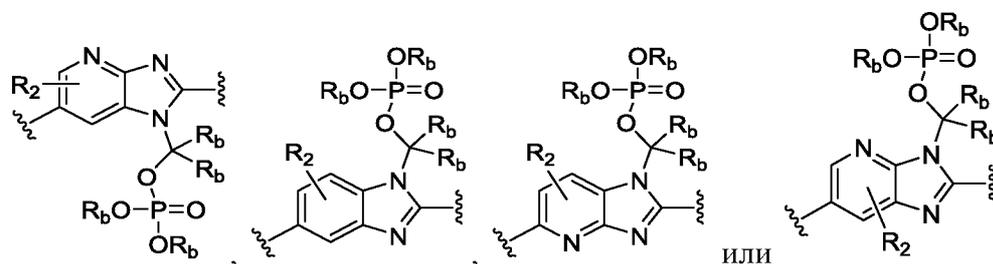


в котором R_2 является H, CH_3 , OH, галогеном или NH_2 ; и в котором R_a является H, CH_3 или CH_2CH_3 .

59. Соединение по любому из пп. 1 и 56-57, в котором структурная группа



обладает структурой



60. Соединение по п. 57 или 59, в котором каждая из R_b независимо является H или (C_1-C_6) алкильной группой.

61. Соединение по любому из пп. 57 и 59-60, в котором каждая из R_b независимо является H, CH_3 , CH_2CH_3 или $CH(CH_3)_2$.

62. Соединение по любому из пп. 1 и 56-59, в котором каждая из R_2 независимо является H, CH_3 , OH, NH_2 или галогеном.

63. Соединение по п. 1, в котором структурная группа $\text{---}V-R_4$ обладает структурой $\text{---}O-R_4$.

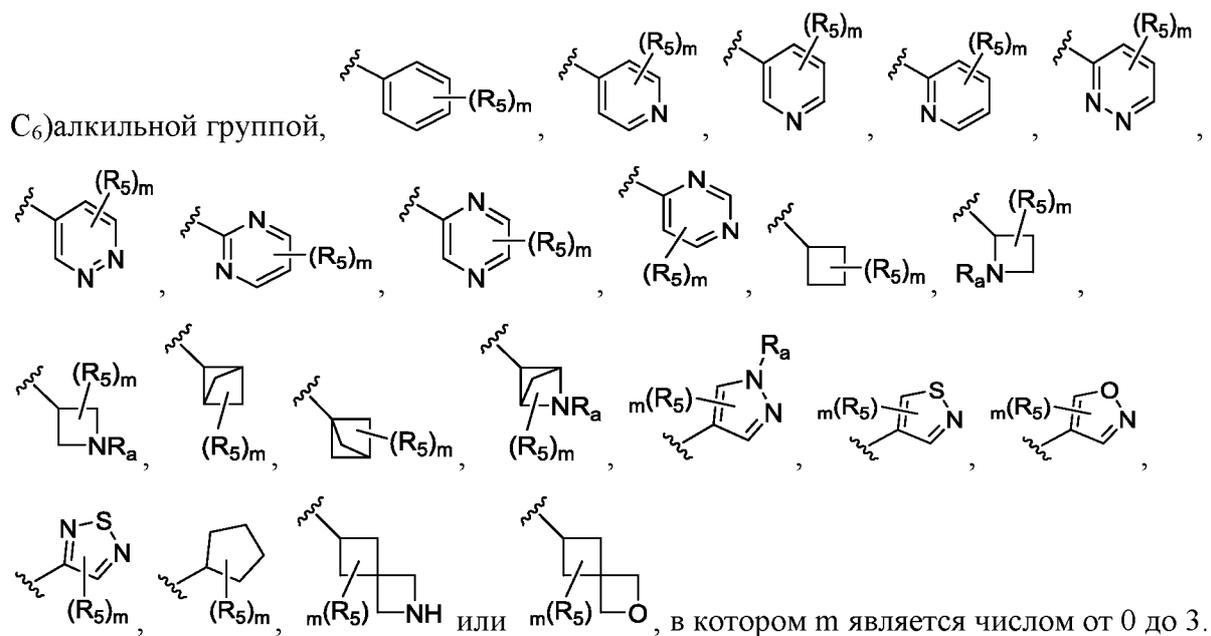
64. Соединение по п. 1, в котором структурная группа $\text{---}V-R_4$ обладает структурой $\text{---}N(R_a)R_4$.

65. Соединение по п. 1, в котором структурная группа $\text{---}V-R_4$ обладает структурой $\text{---}C(R_a)_2R_4$.

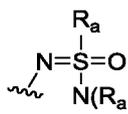
66. Соединение по п. 1, в котором V и R_4 структурной группы $\text{---}V-R_4$ вместе образуют (C_4 - C_{10})гетероспироалкильную группу.

67. Соединение по п. 1, в котором V отсутствует.

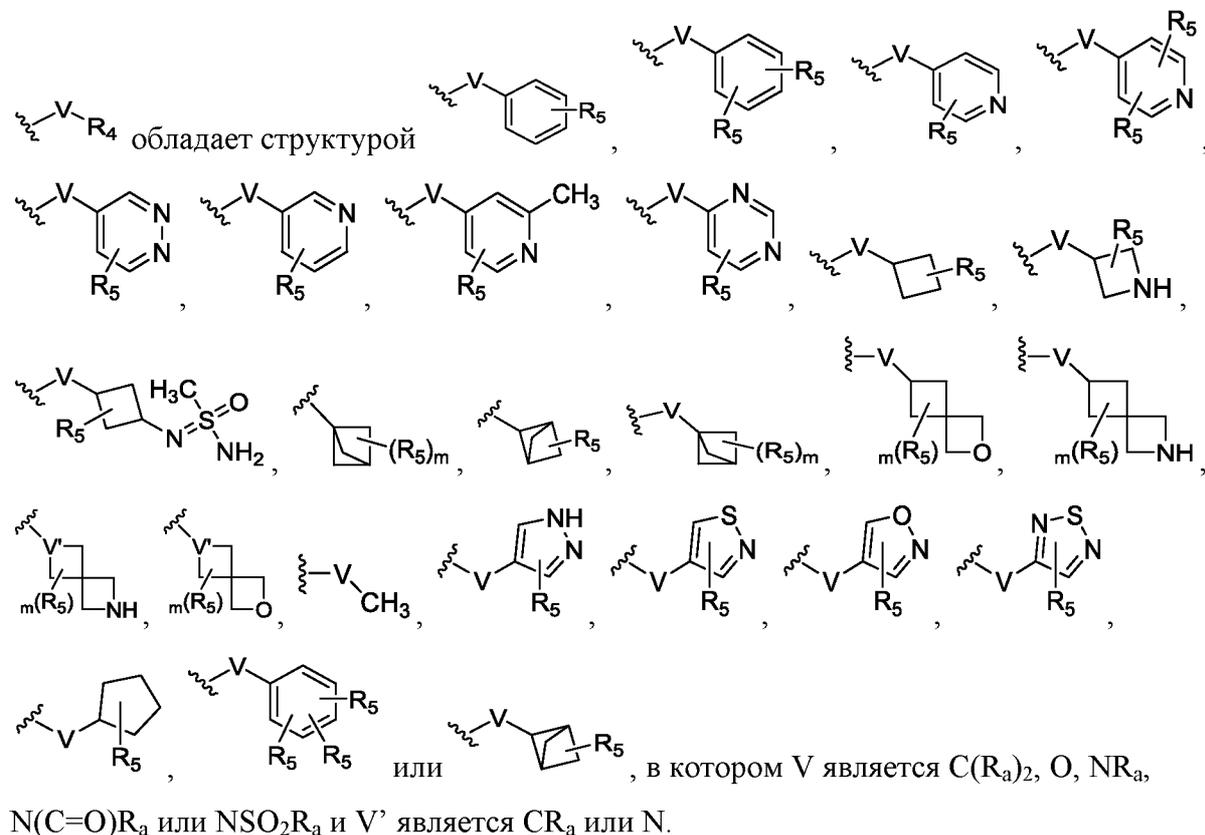
68. Соединение по любому из пп. 1 и 63-67, в котором R_4 является (C_1 -



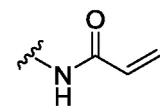
69. Соединение по п. 1 или 68, в котором каждая из R_5 независимо является H, (C_1 - C_6)алкильной группой, галогеном, OR_a , OH, NH_2 , $N(R_a)COR_a$, CN, CF_3 , (C_1 -

С₆)галогеналкильной группой или  и каждая из R_a независимо является H, (C₂-C₆)алкенильной группой или (C₁-C₆)алкильной группой.

70. Соединение по любому из пп. 1, 63-66, и 68-69, в котором структурная группа



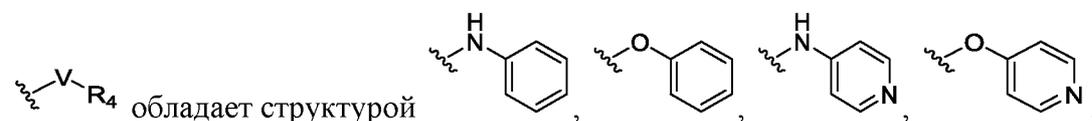
71. Соединение по п. 1 или 70, в котором каждая из R₅ независимо является H, CH₃,

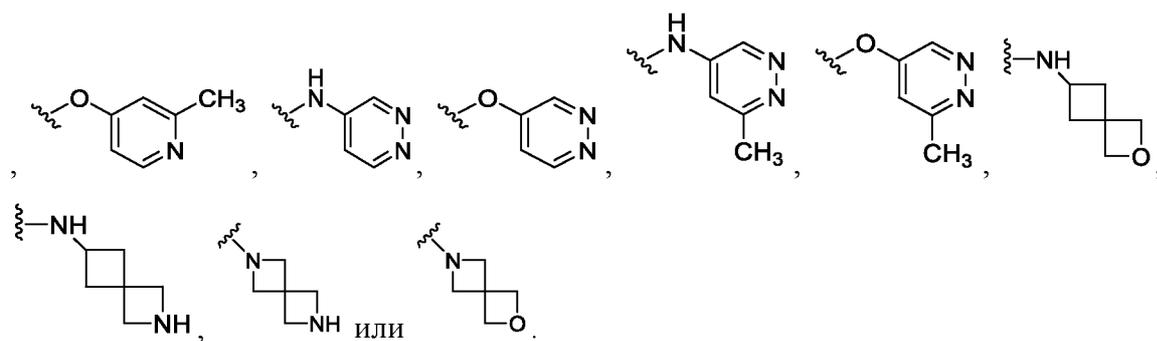
галогеном, OH, CN, , CF₃, (C₁-C₆)галогеналкильной группой или NH₂.

72. Соединение по п. 1, 19-20, 21, 51, и 69, в котором каждая из R_a независимо является H, (C₂-C₆)алкенильной группой или (C₁-C₆)алкильной группой.

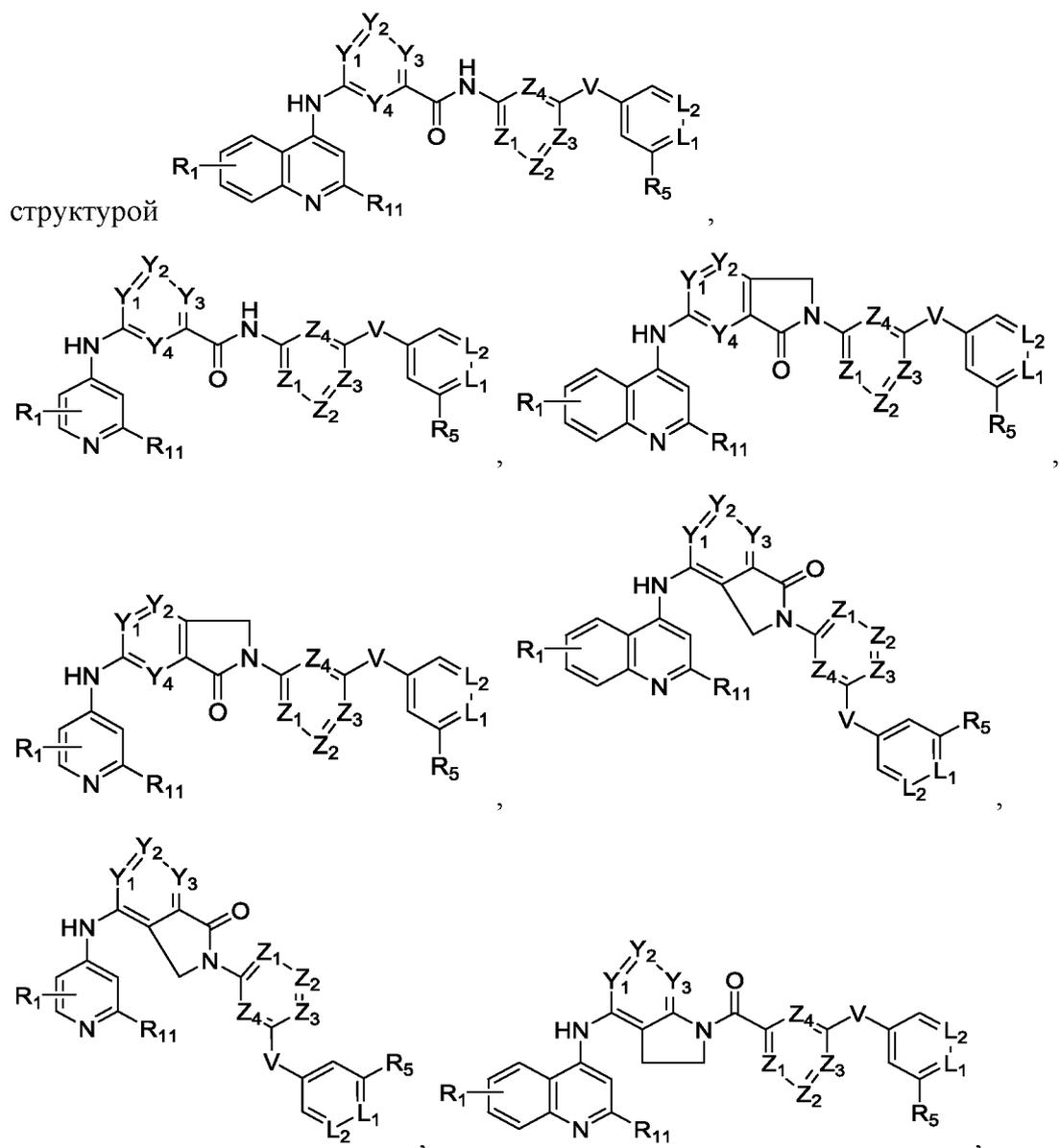
73. Соединение по п. 1, 19-20, 21, 51, 69, и 72, в котором каждая из R_a является H, CH₃ или CH₂CH₃.

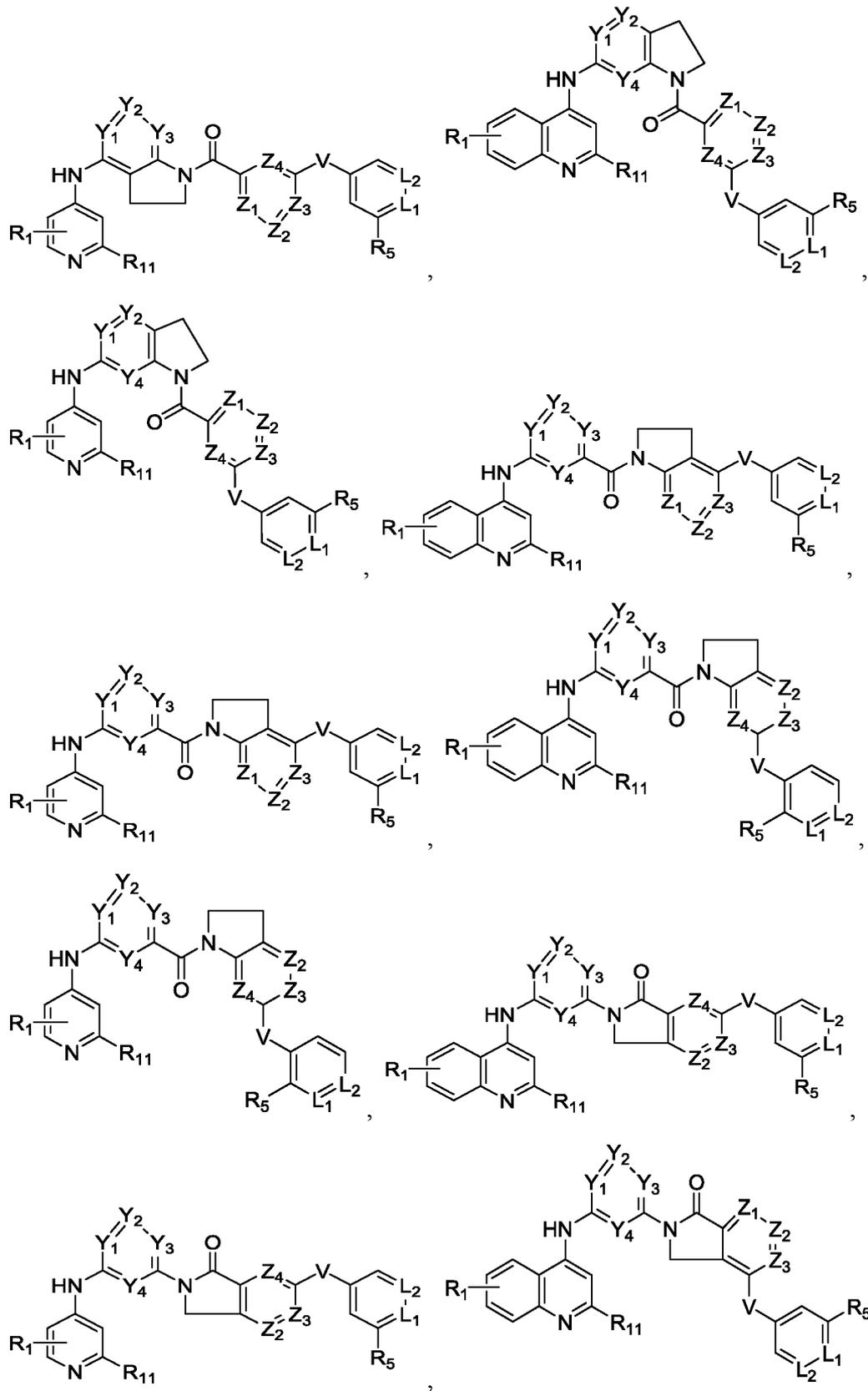
74. Соединение по любому из пп. 1, 63-66, и 68-73, в котором структурная группа



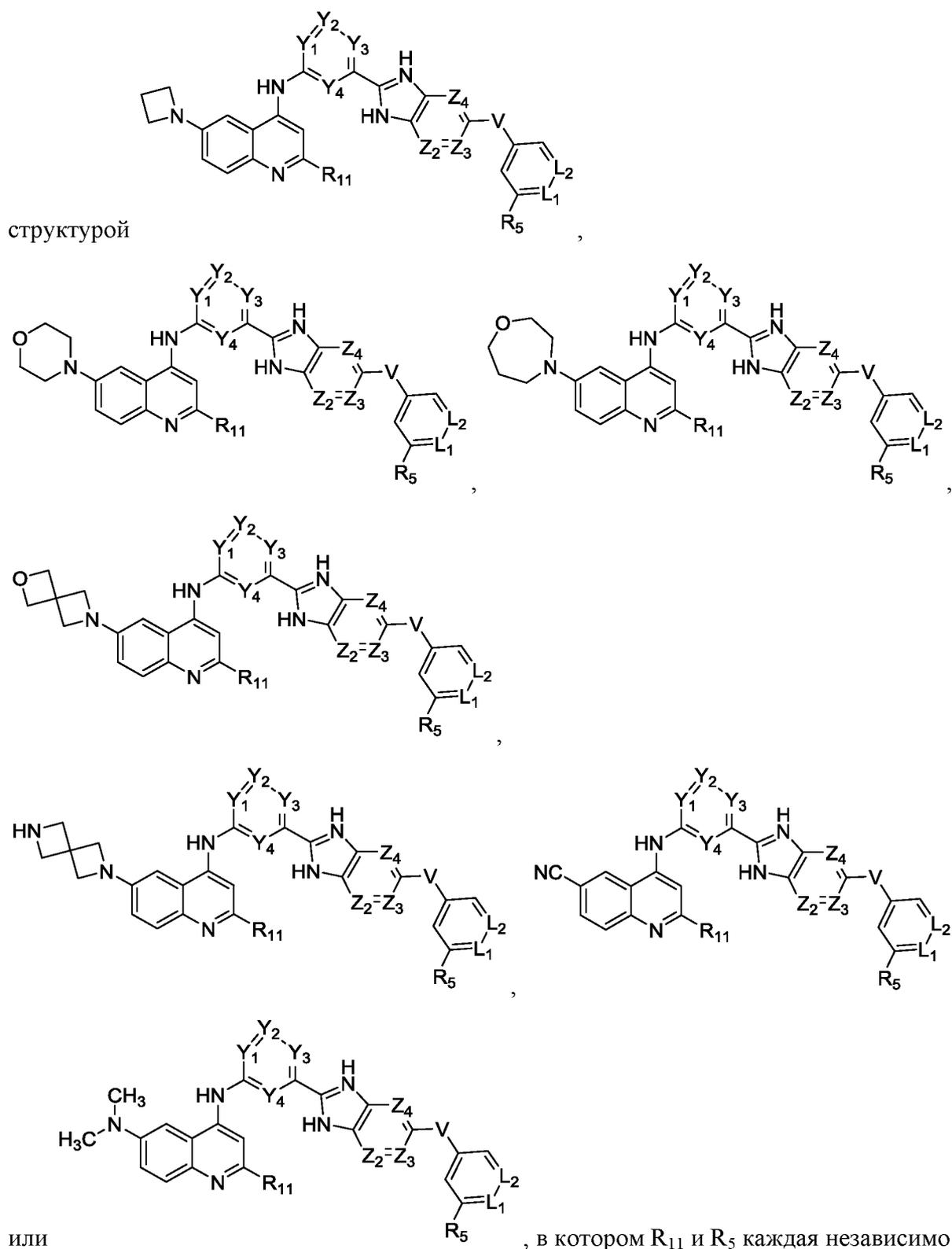


76. Соединение по п. 1 или 32, в котором соединение по Формуле Ia обладает

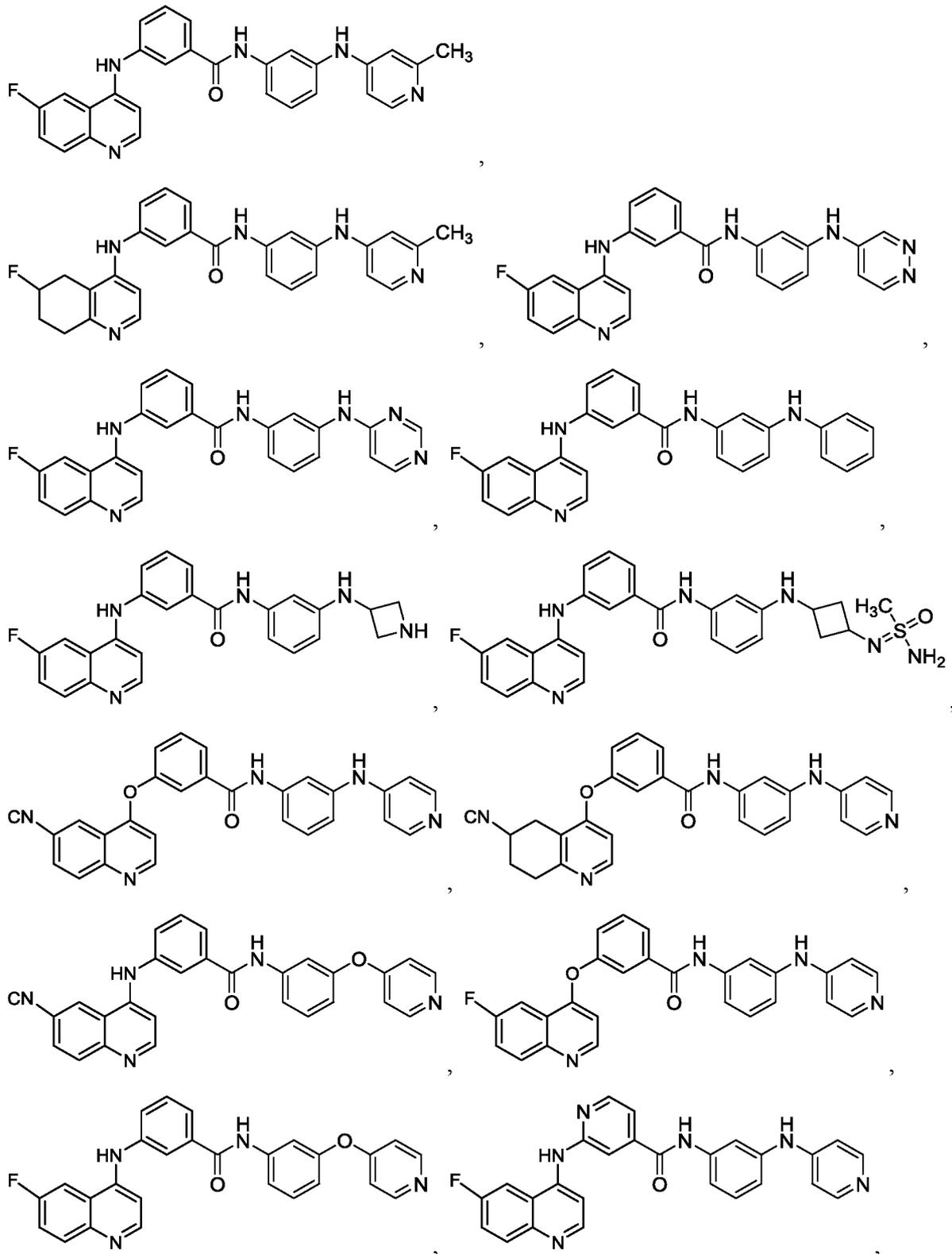


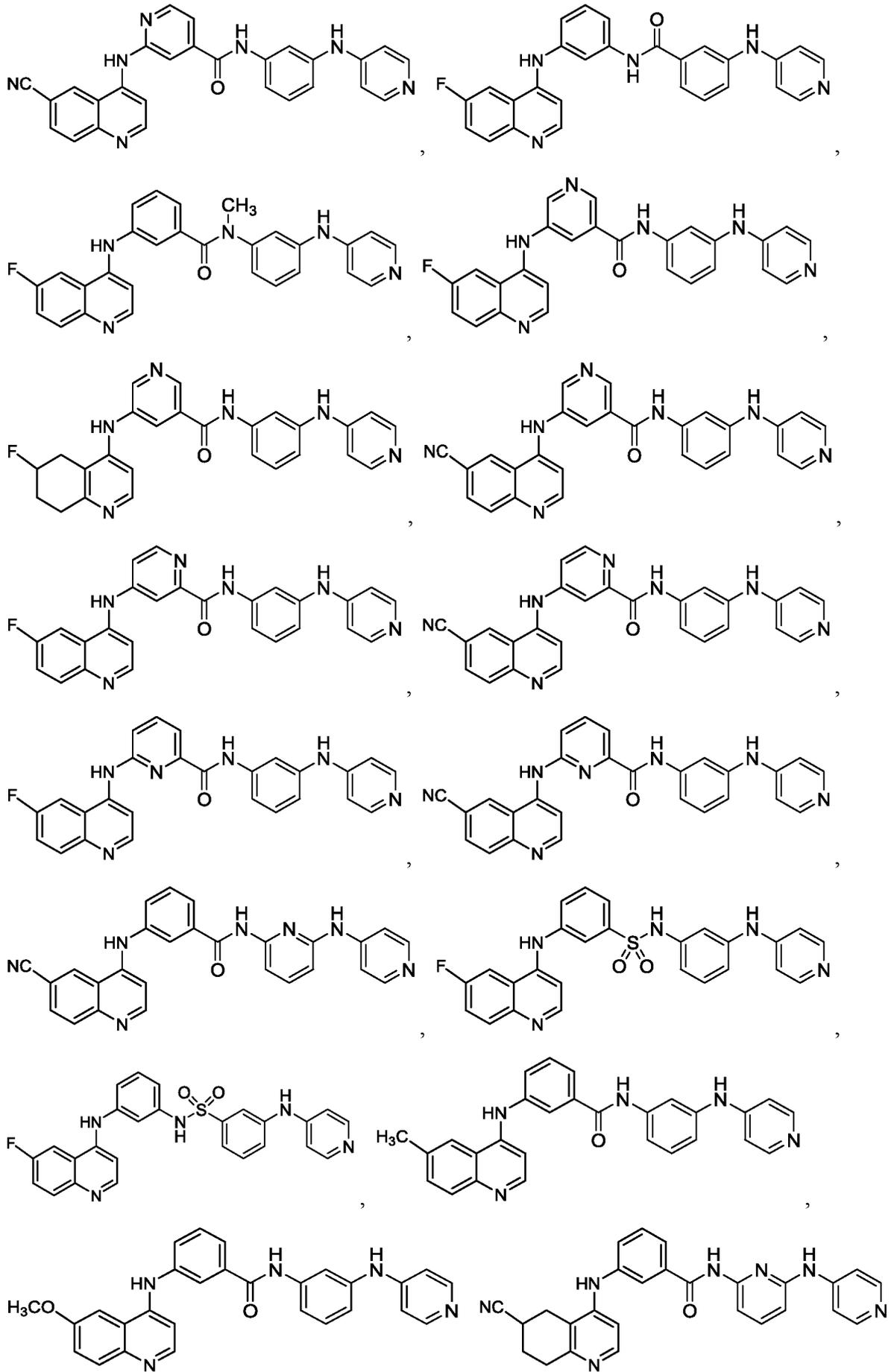


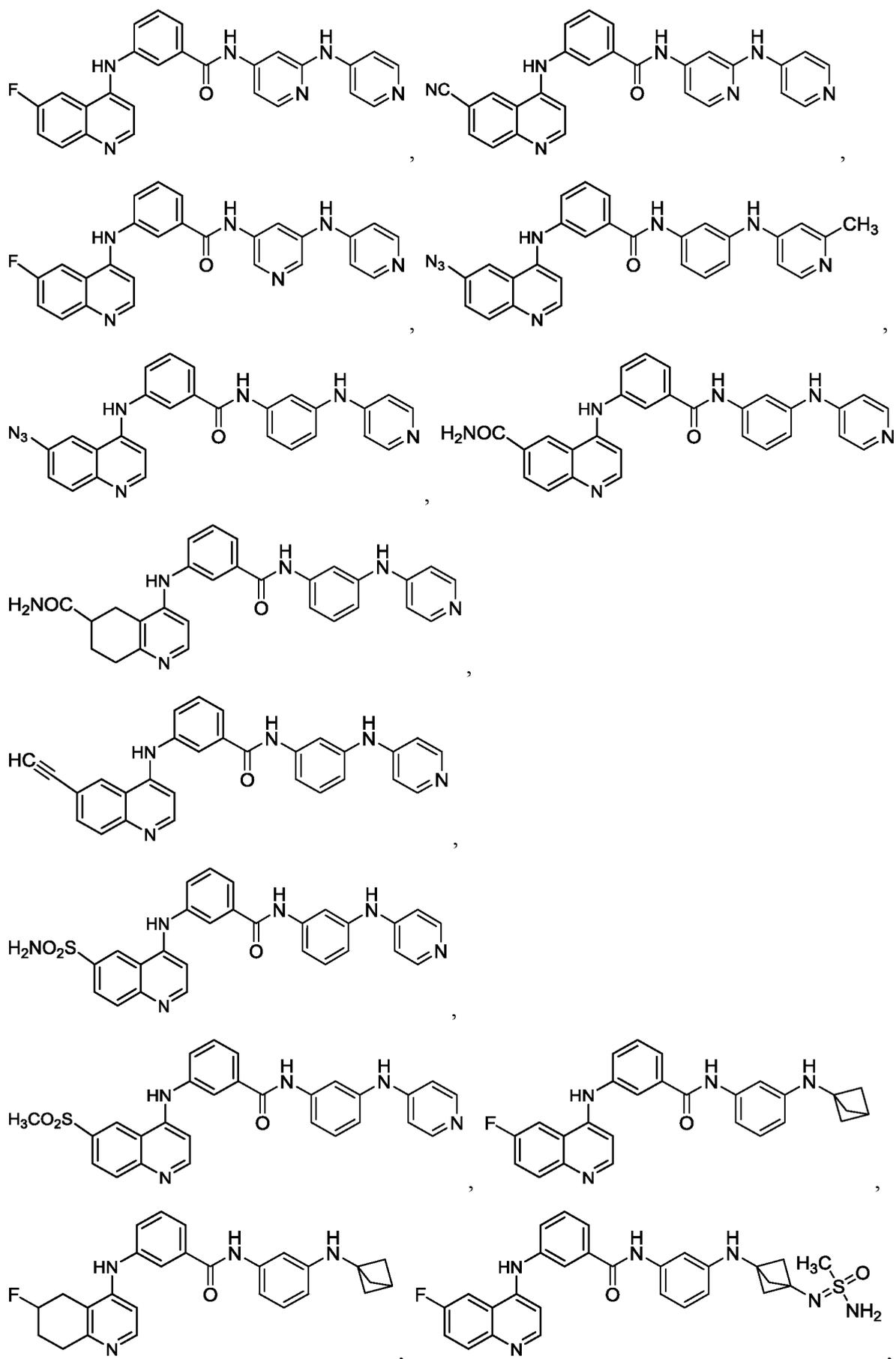
78. Соединение по п. 1 или 50, в котором соединение Формулы Ib обладает

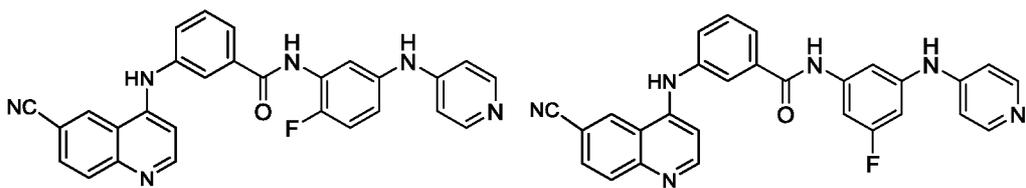
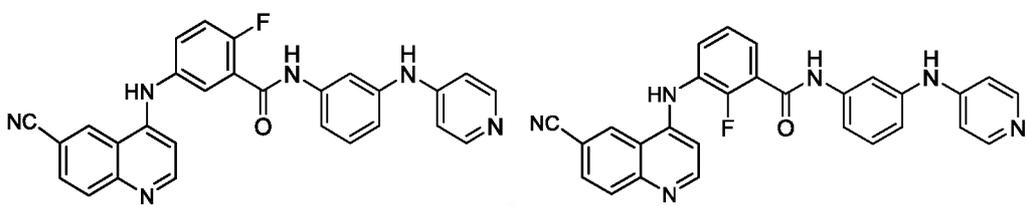
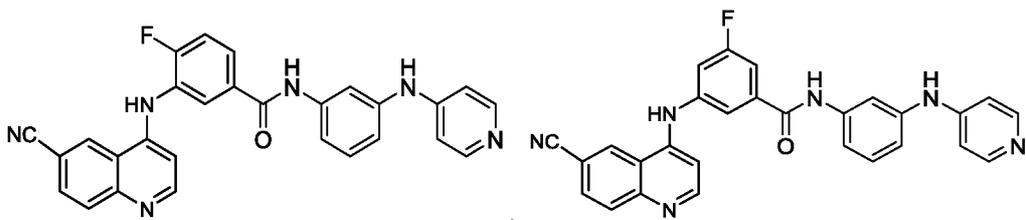
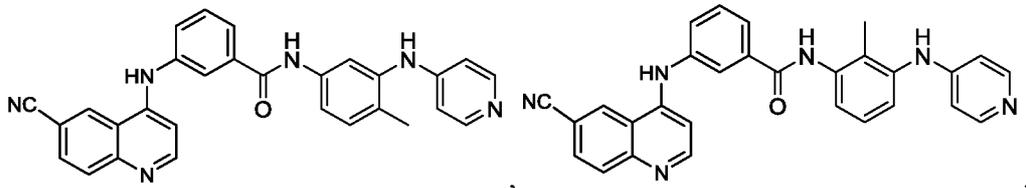
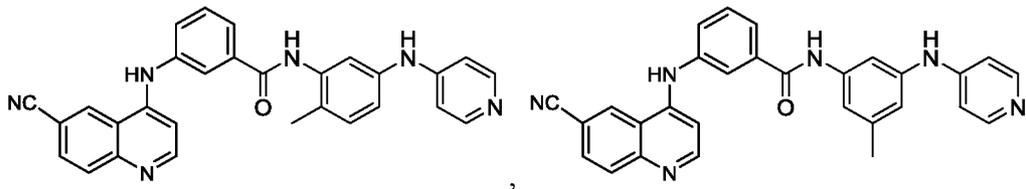
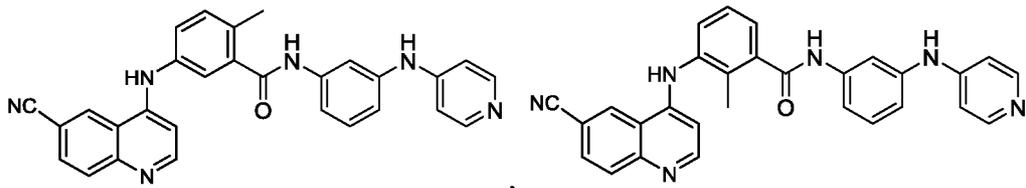
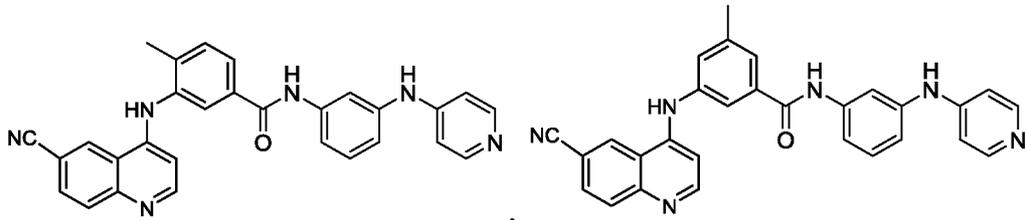
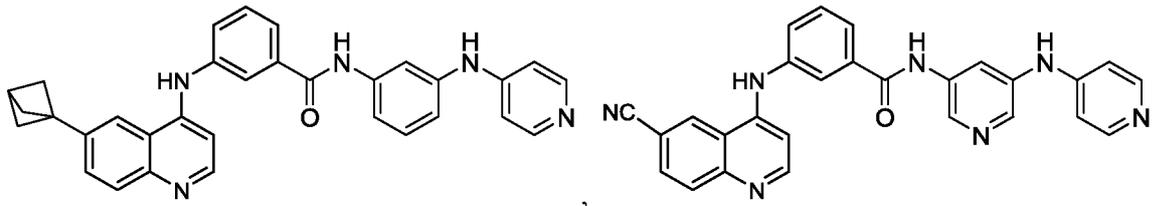


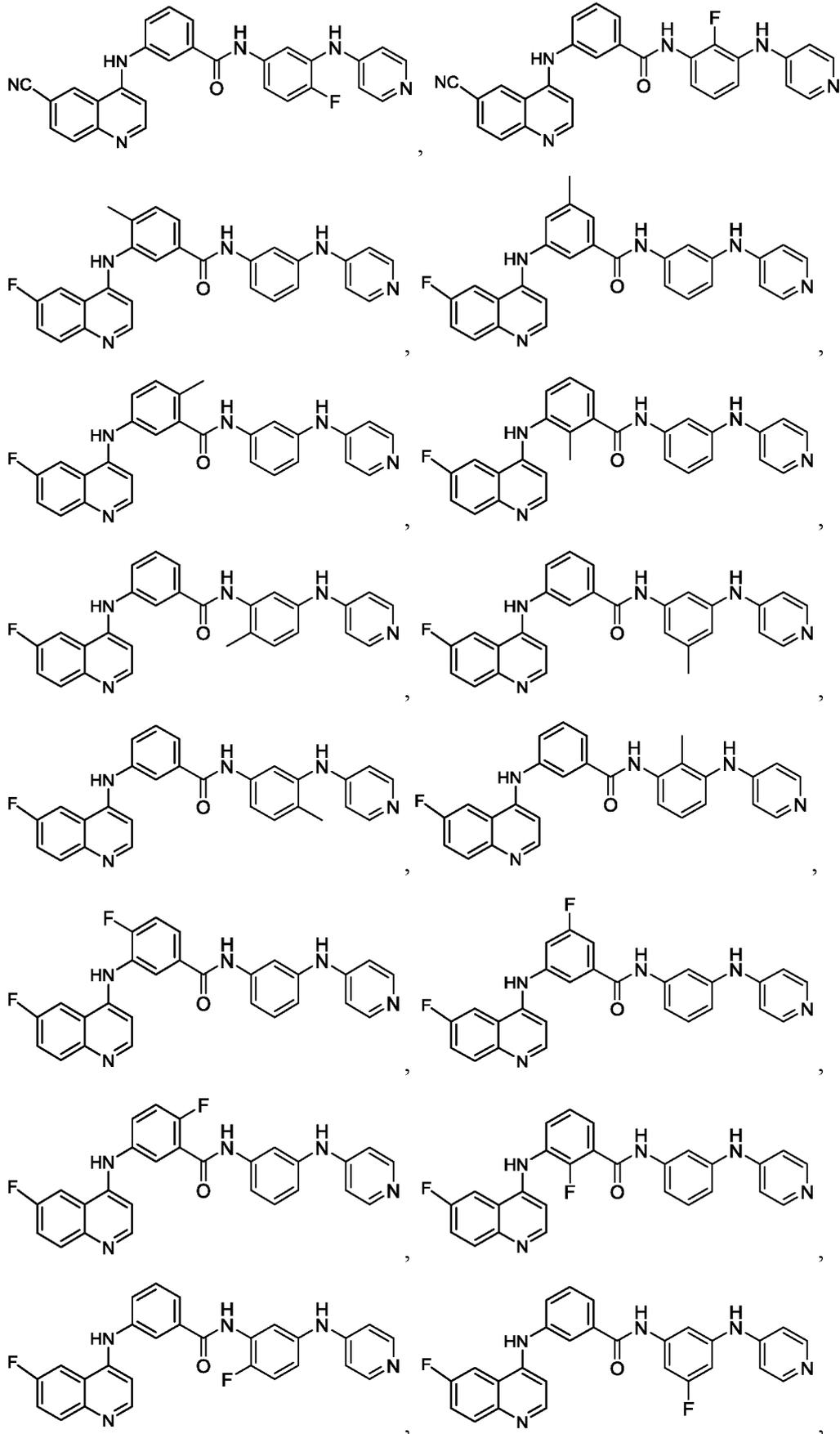
79. Соединение по п. 1, в котором соединение Формулы Ia является

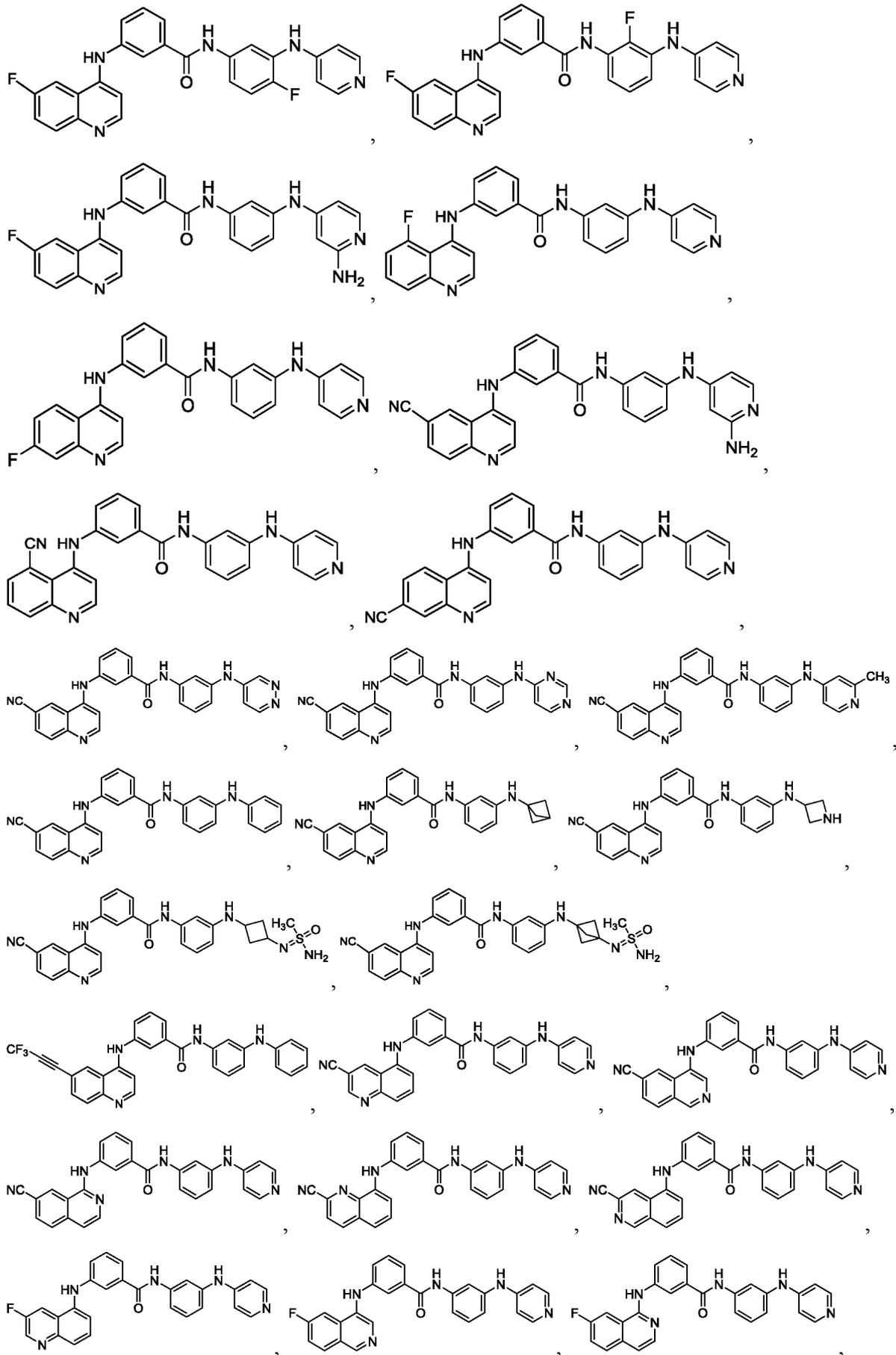


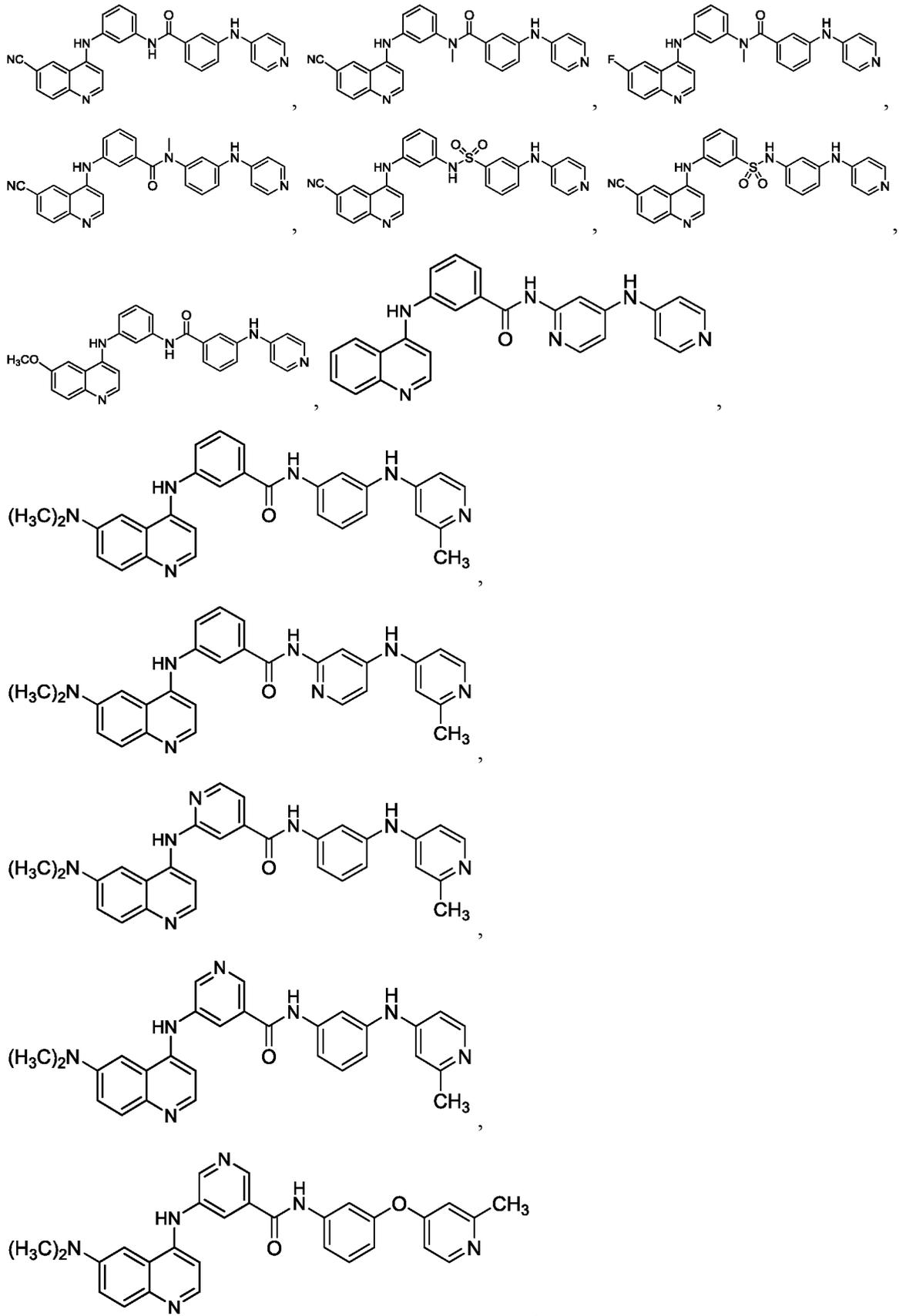


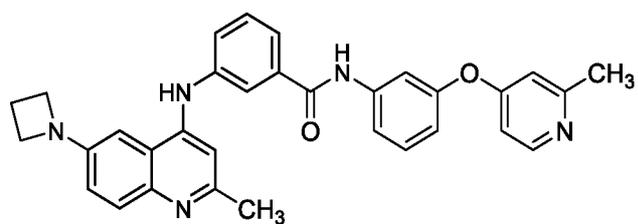
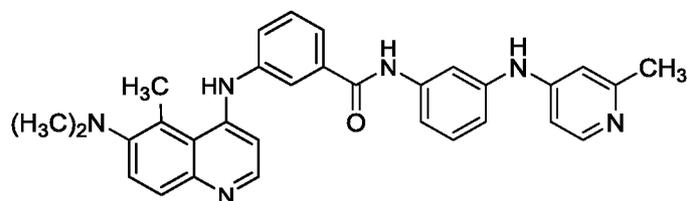
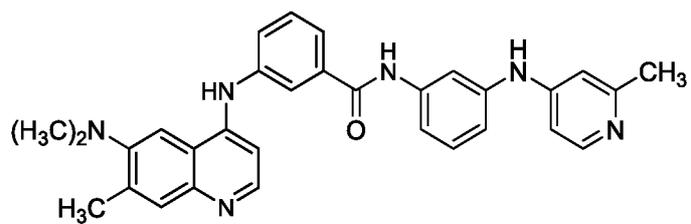
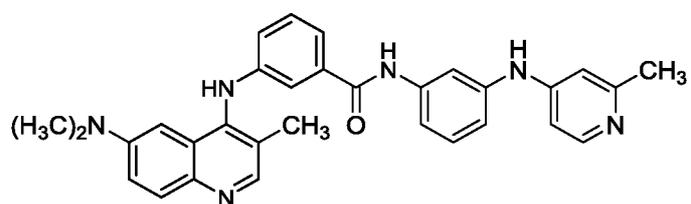
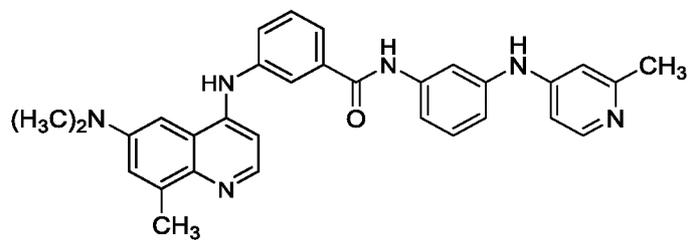
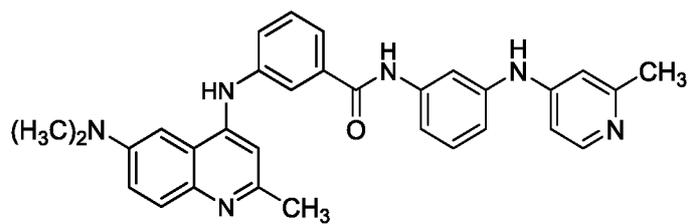


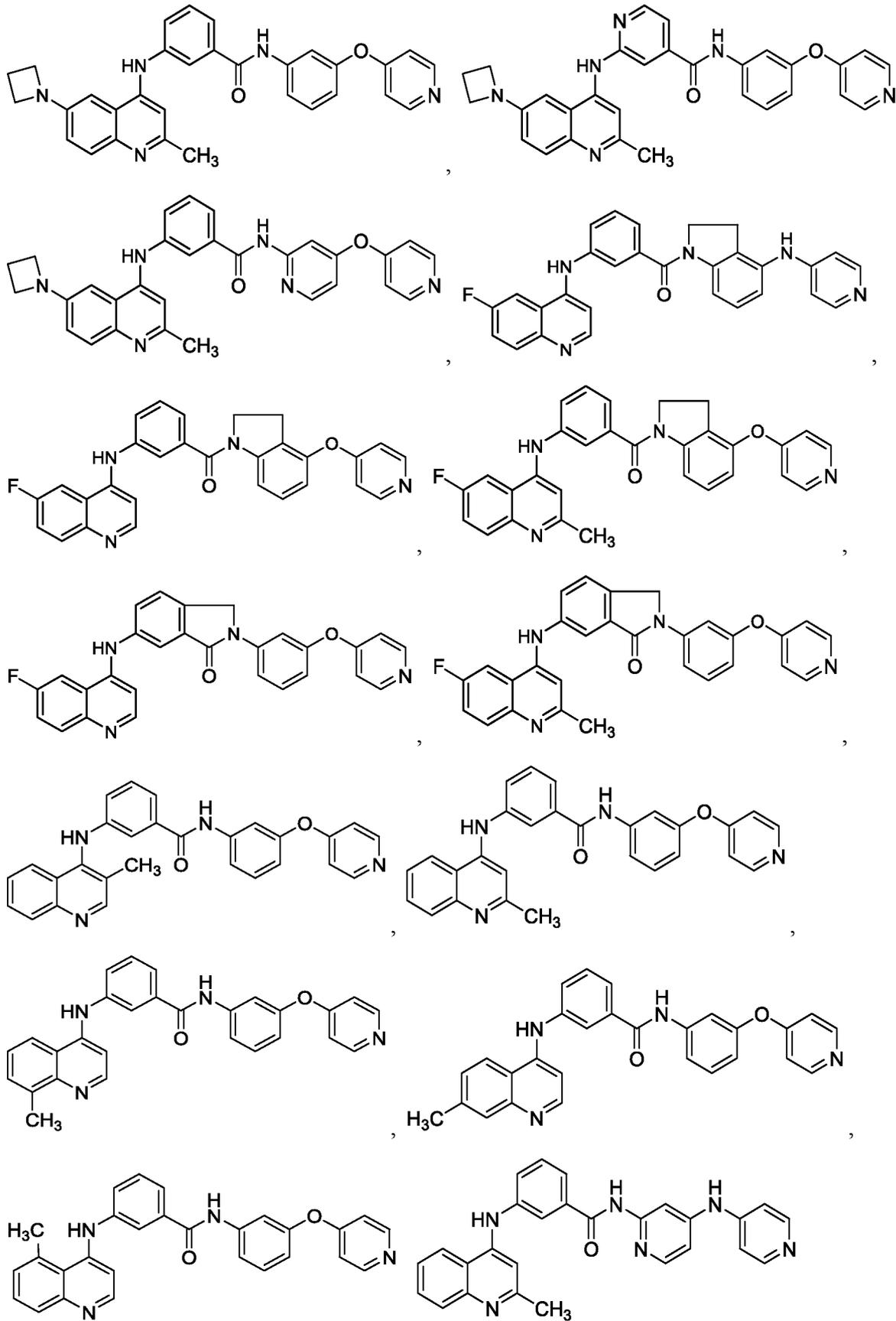


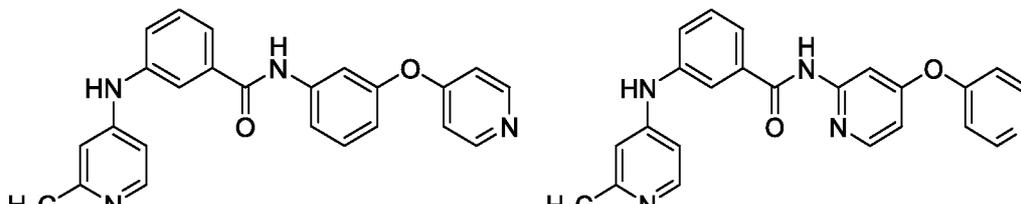
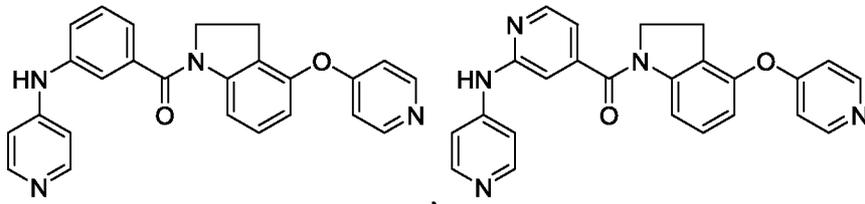
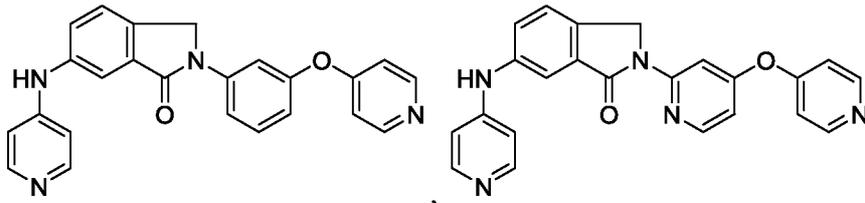
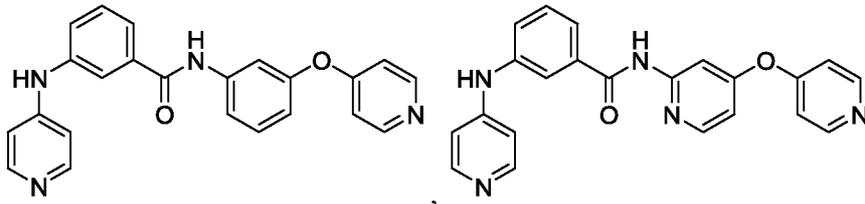
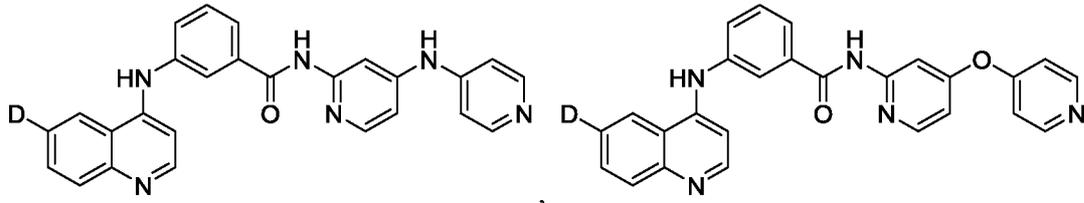
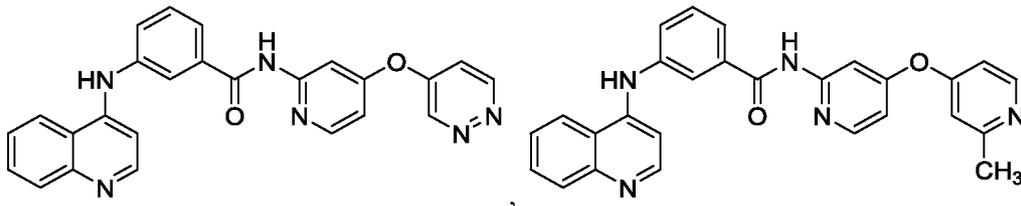
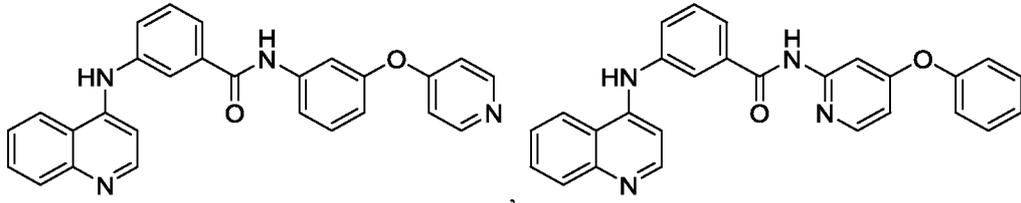
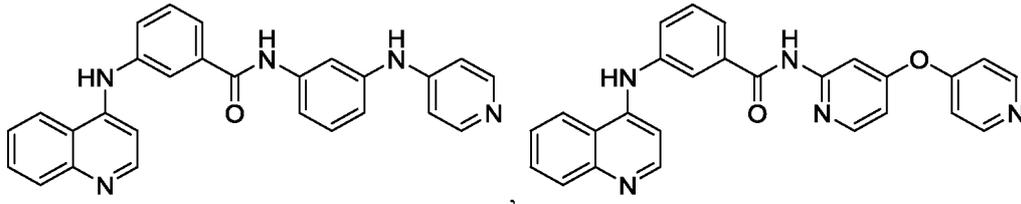


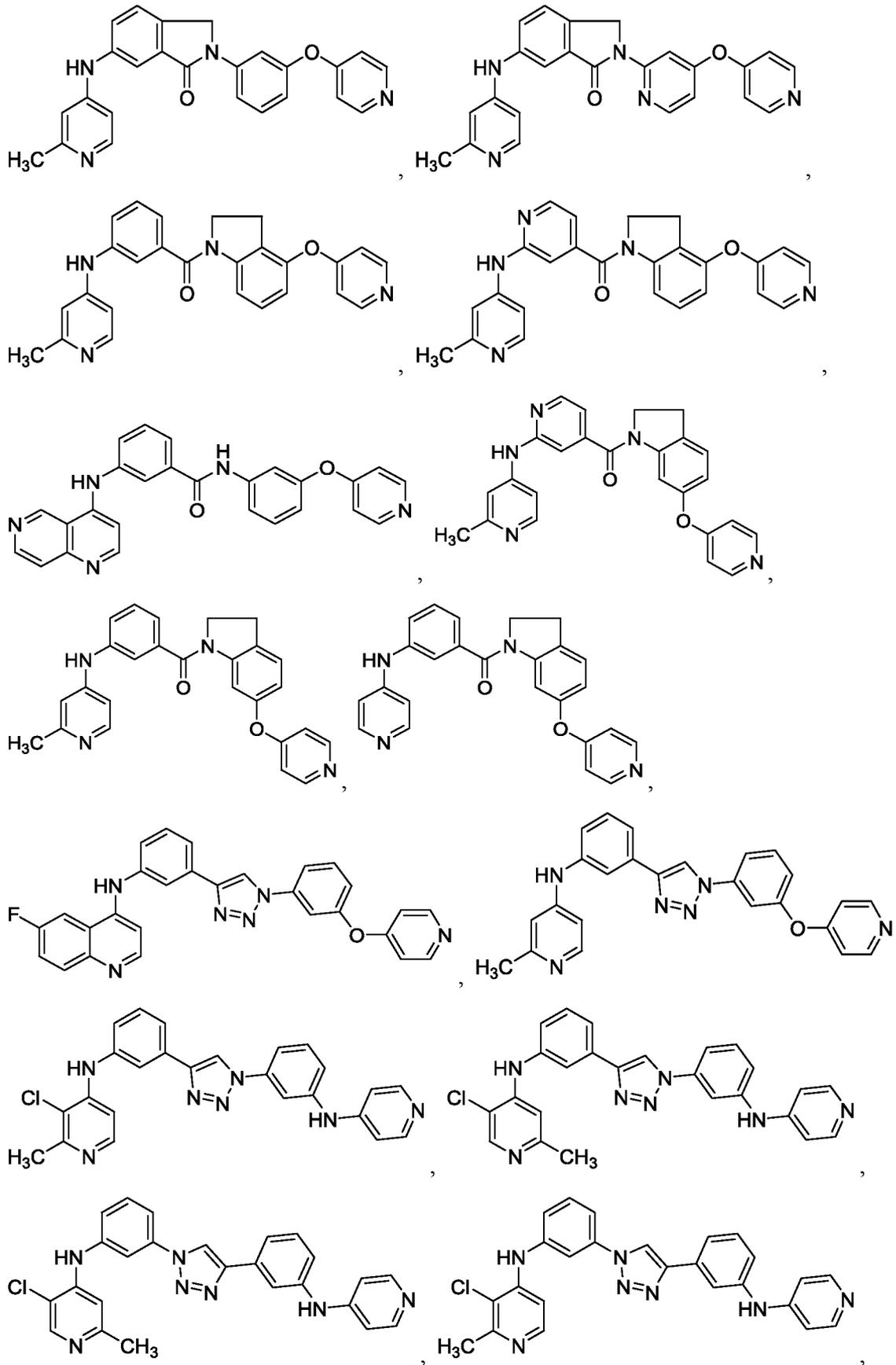


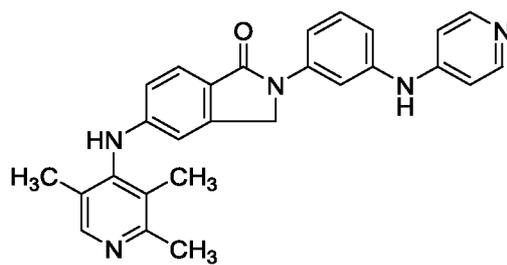
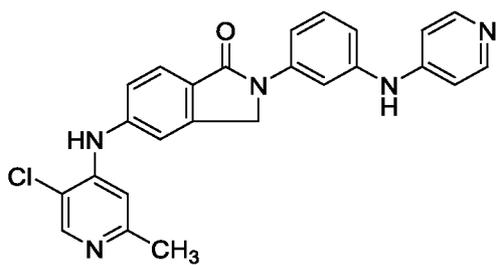
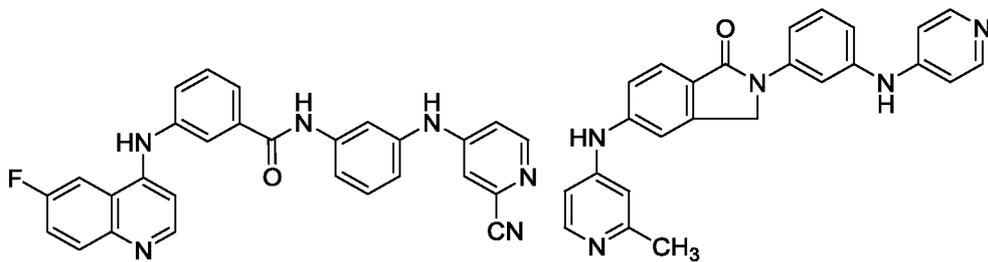
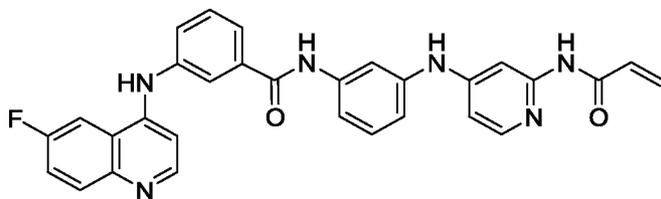
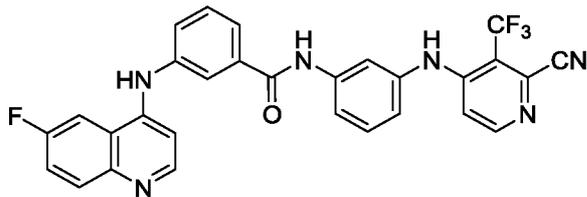
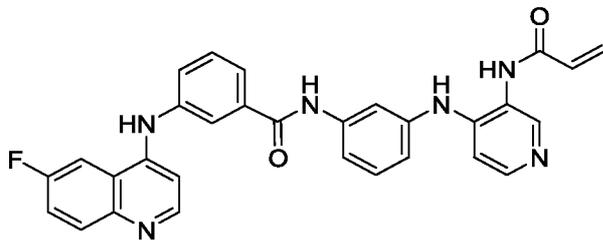
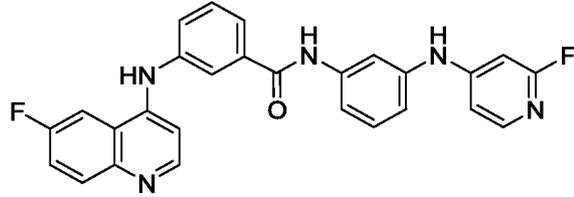
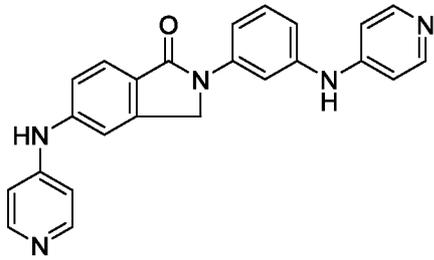
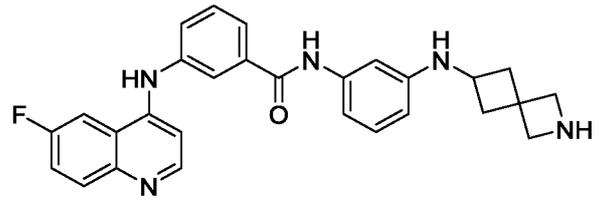
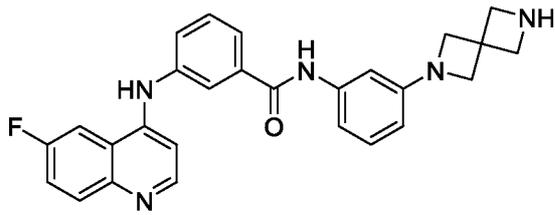


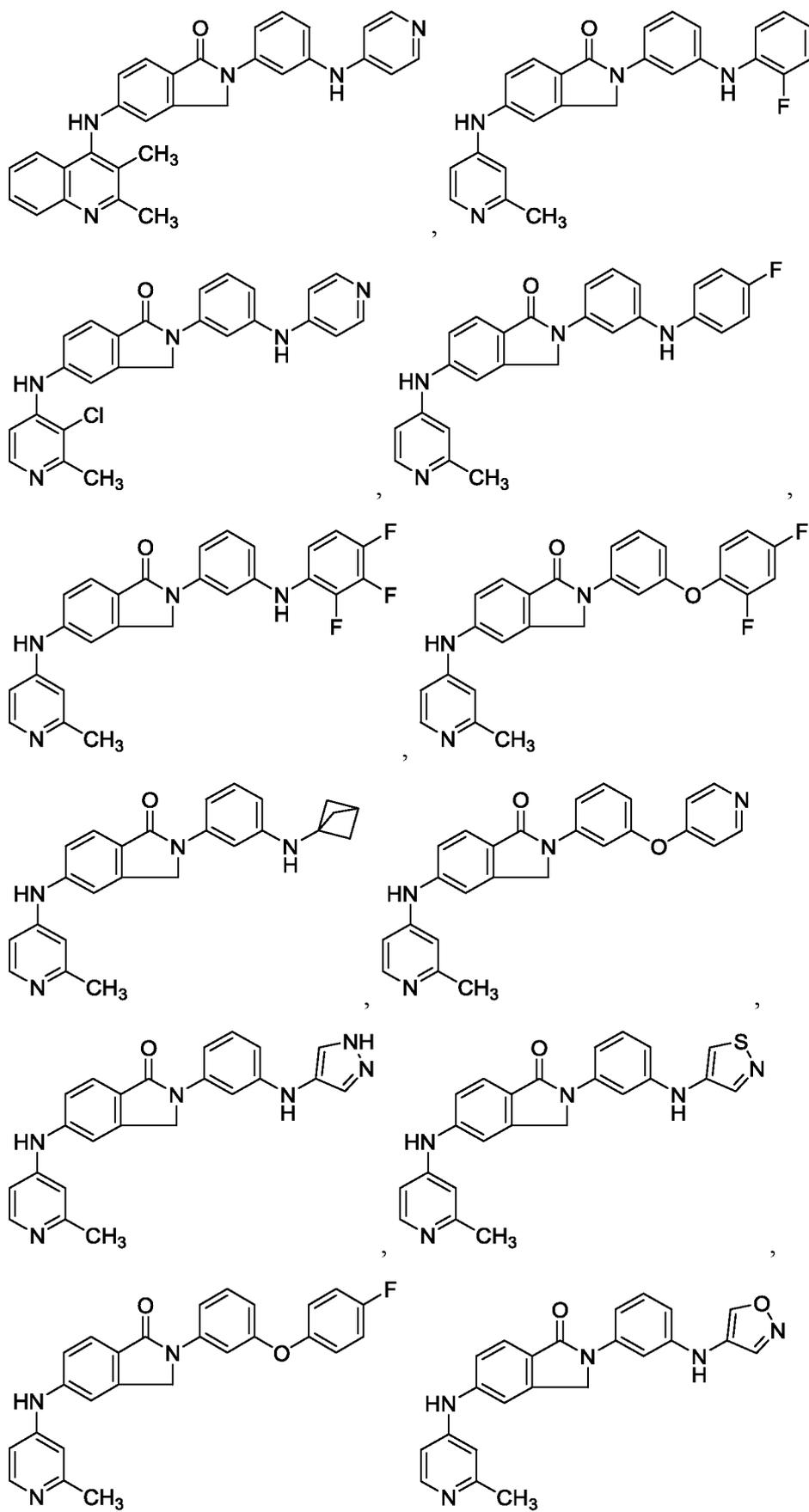


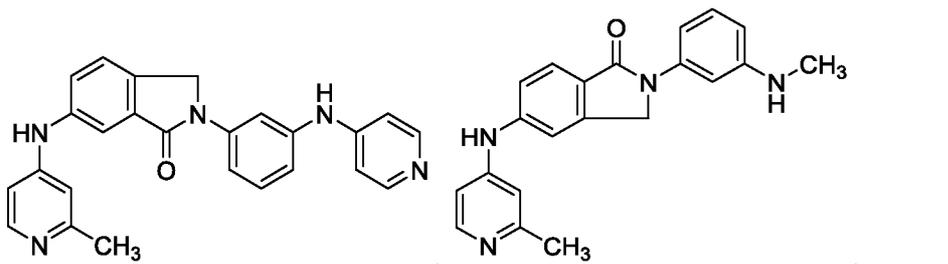
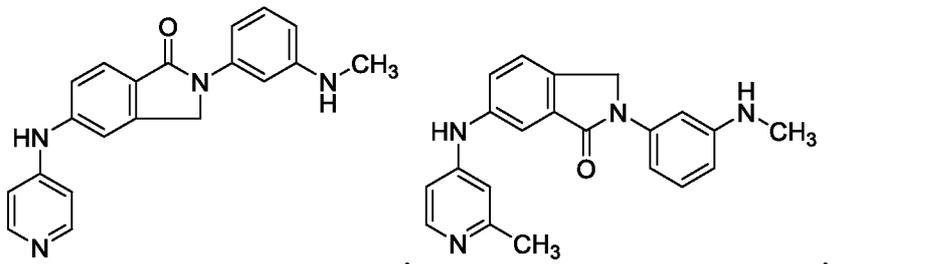
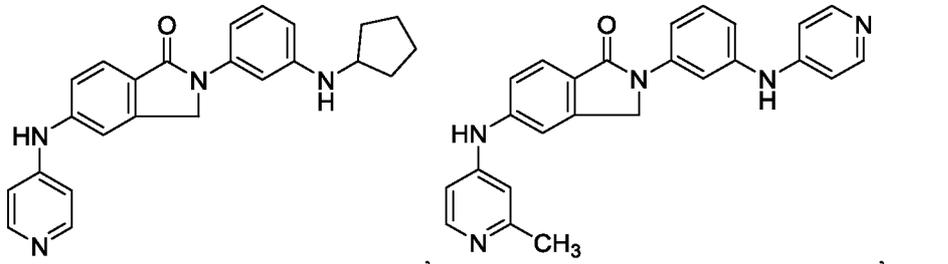
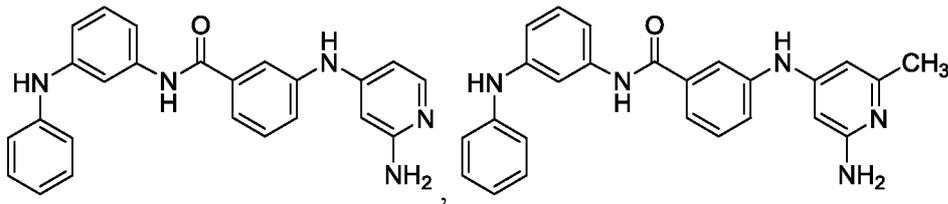
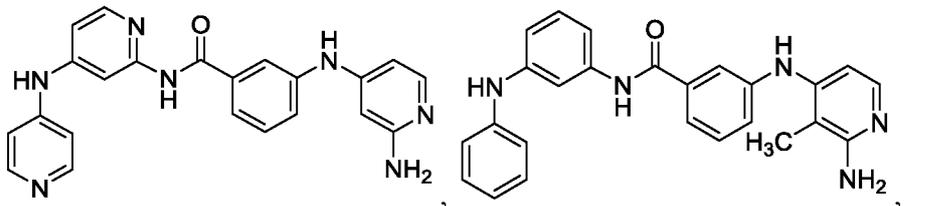
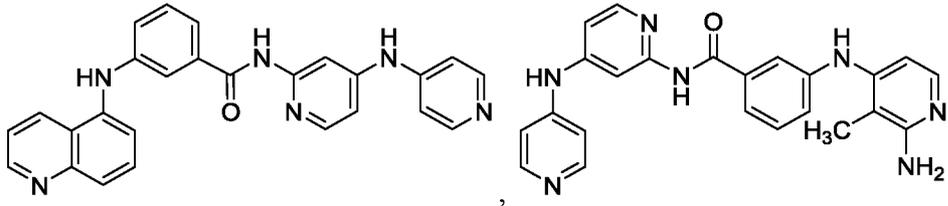
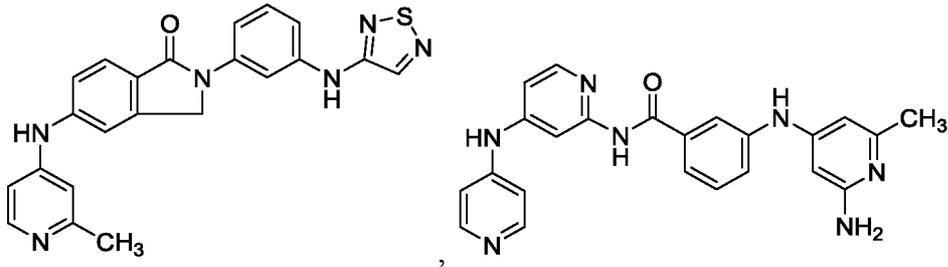


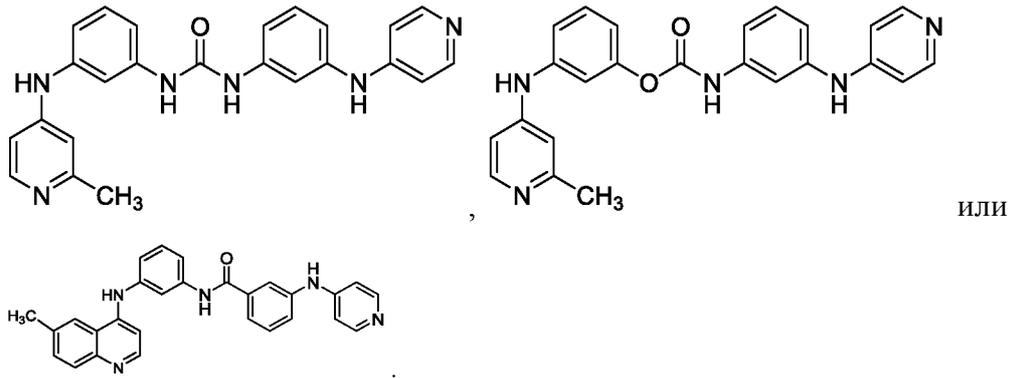




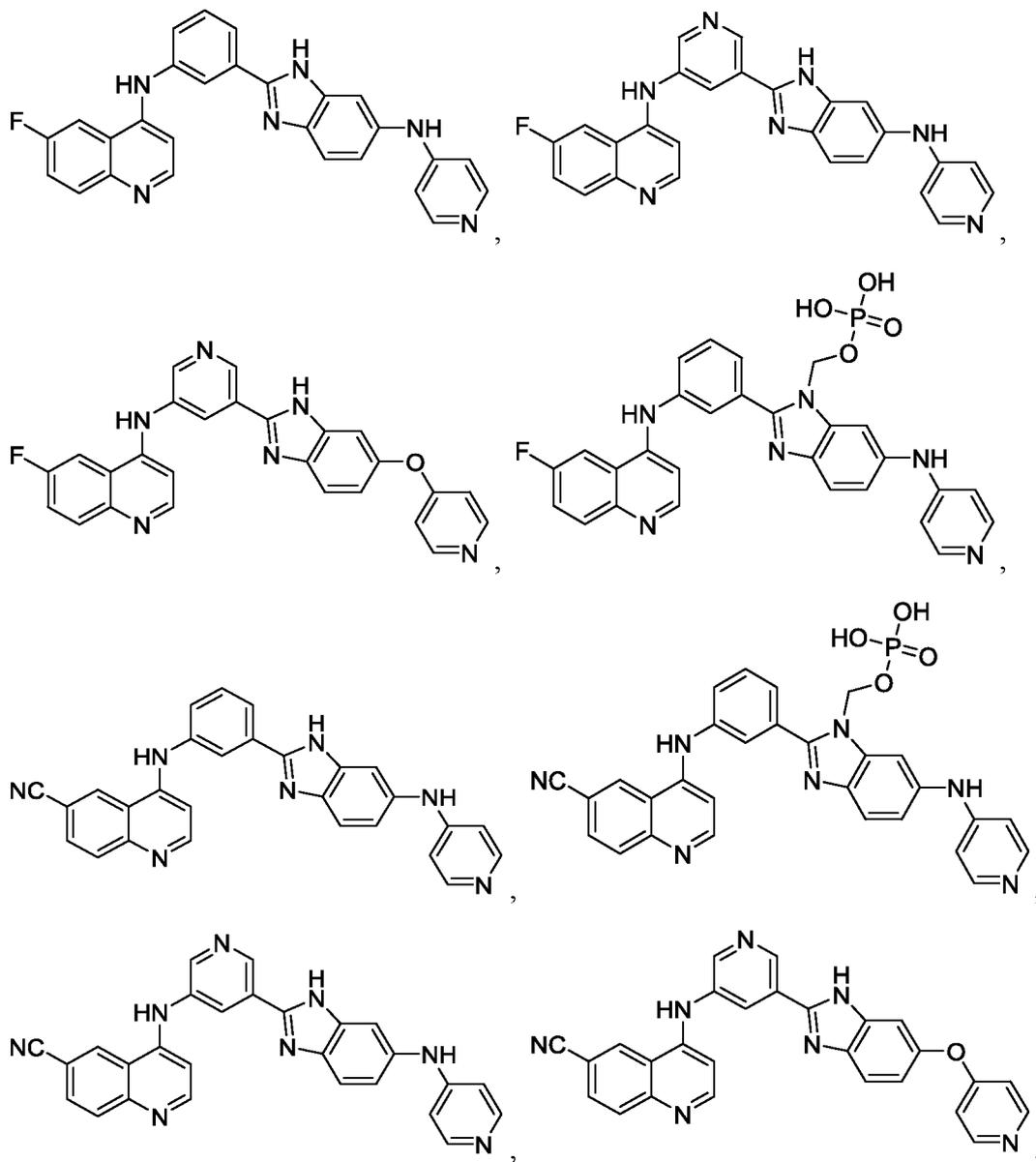


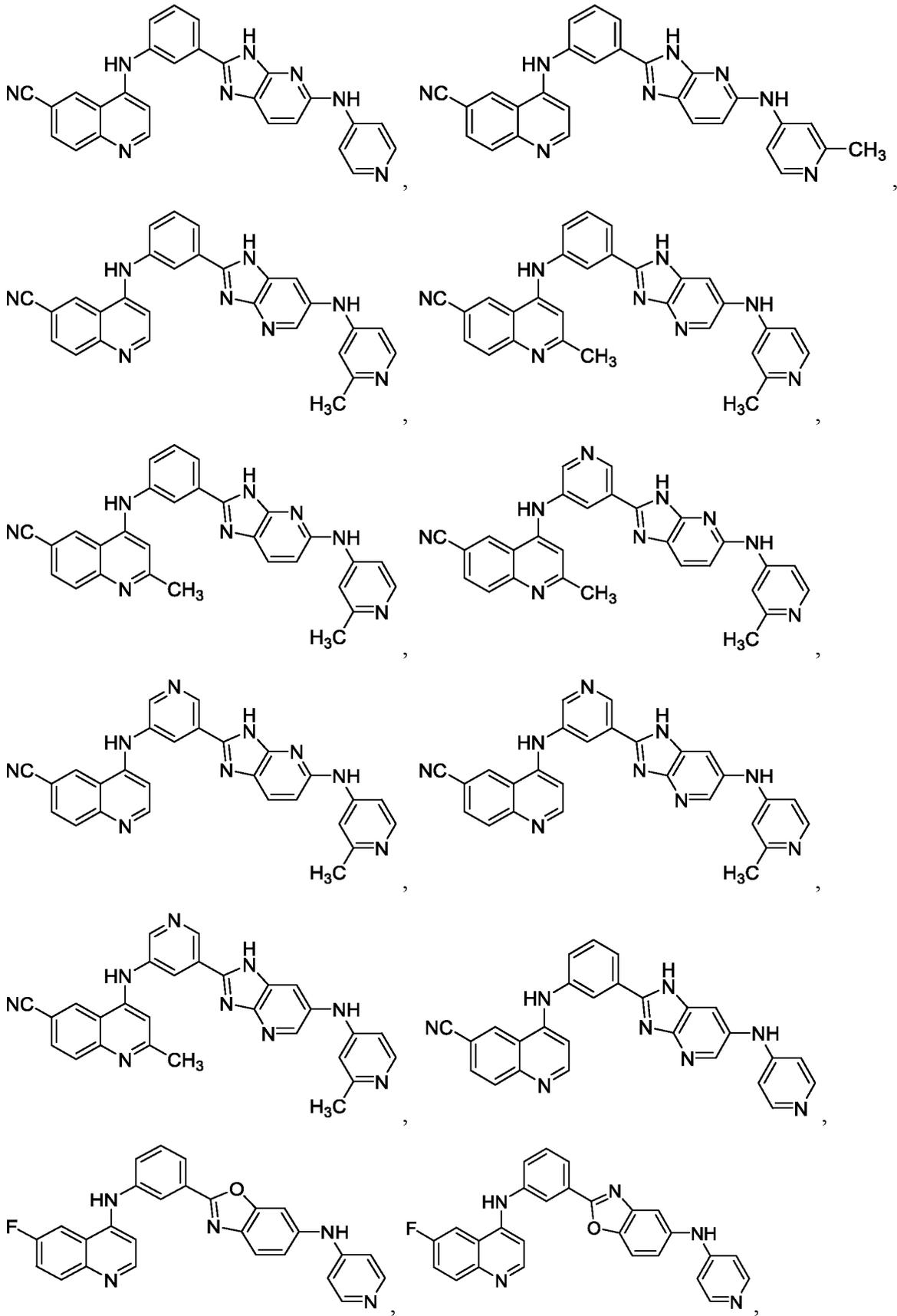


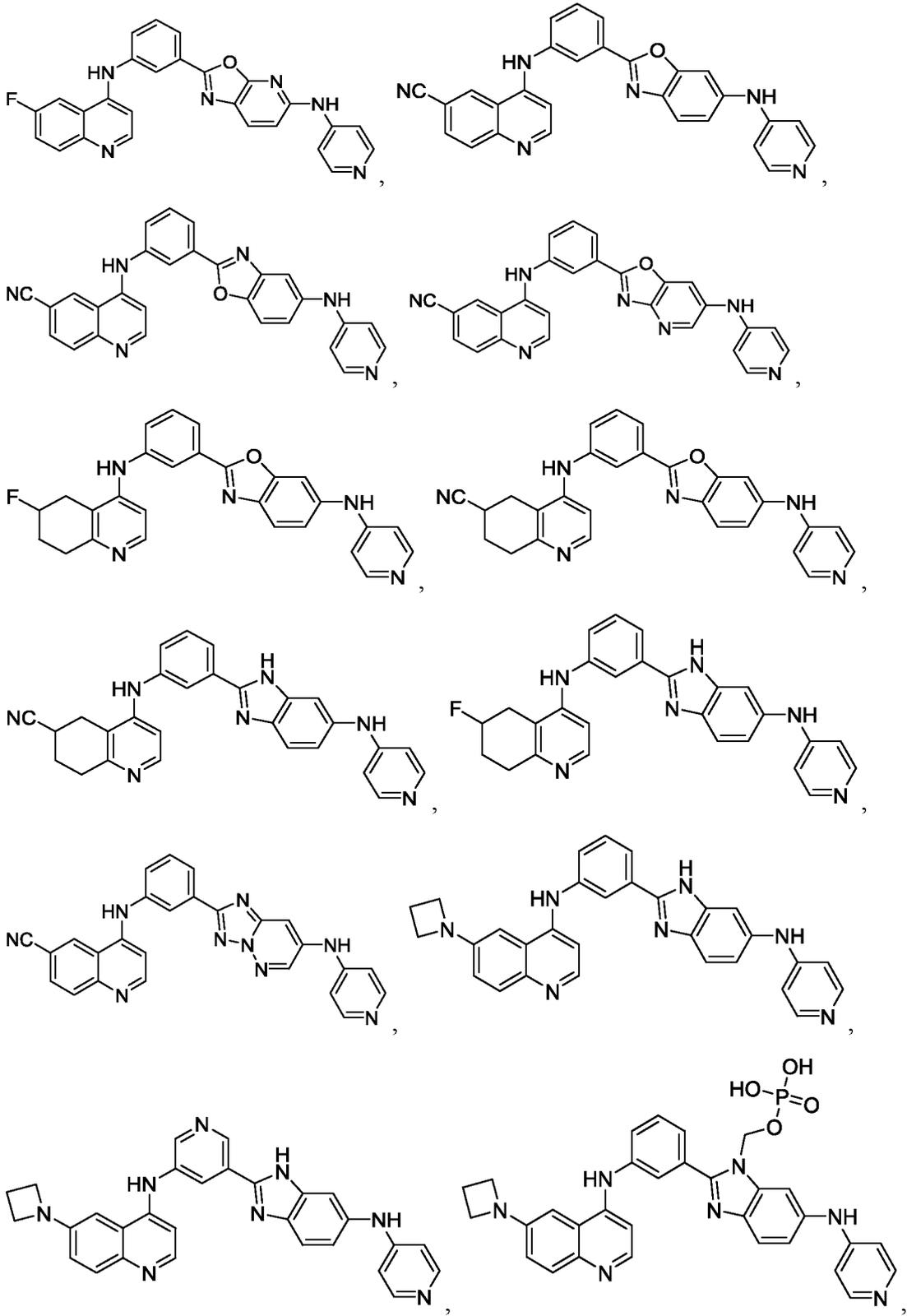


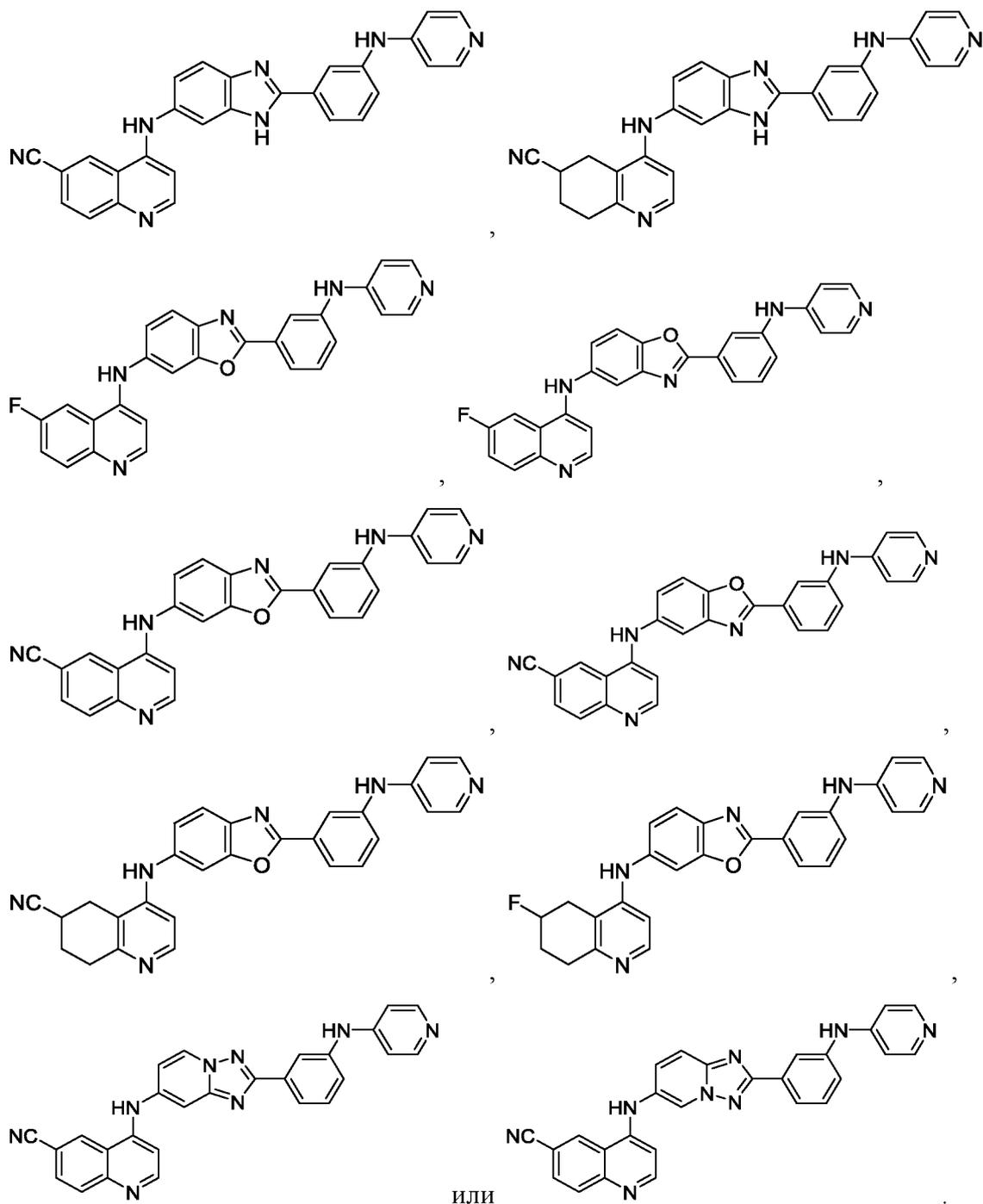


80. Соединение по п. 1, в котором соединение Формулы Ib является

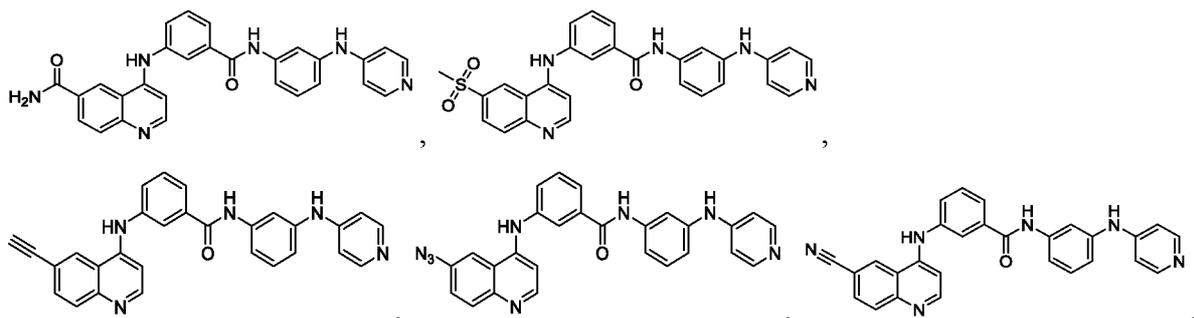


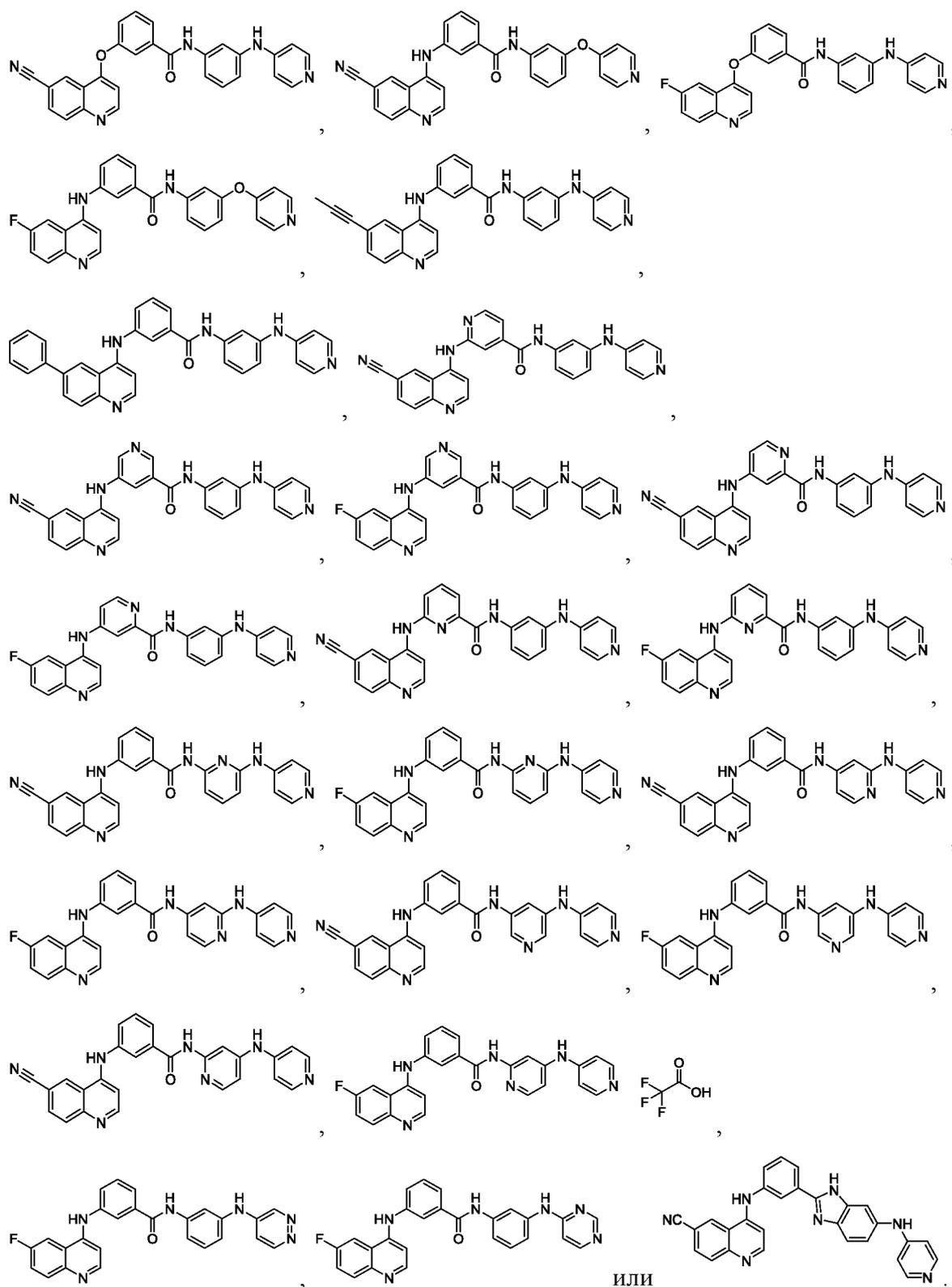






82. Соединение по п. 1, в котором соединение является





83. Соединение по п. 1, в котором соединение выбирают из группы, состоящей из Соединений 2-5, 7-30, 32-101, и 105-136 в Примерах 2-5, 7-30, 32-101, и 105-136, соответственно.

84. Способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.
85. Способ по п. 84, в котором заболевание выбирают из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, кахексии, анорексии, ожирения, осложнений ожирения, воспалительного заболевания, вызванной вирусом воспалительной реакции, синдрома войны в Заливе, туберозного склероза, пигментной дегенерации сетчатки, отторжения трансплантата, онкологического заболевания, аутоиммунного заболевания, ишемического повреждения тканей, травматического повреждения тканей и их комбинаций.
86. Способ по п. 85, в котором заболевание является нейродегенеративным заболеванием.
87. Способ по п. 86, в котором нейродегенеративное заболевание выбирают из группы, состоящей из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, амиотрофического латерального склероза, болезни моторных нейронов, болезни Гентингтона, нейродегенерации, вызванной ВИЧ, болезни телец Леви, спинальной мышечной атрофии, прионной болезни, спинально-церебеллярной атаксии, семейной амилоидной полиневропатии, рассеянного склероза, и их комбинаций.
88. Способ по п. 85, в котором заболевание является кахексией или анорексией.
89. Способ по п. 85, в котором заболевание является ожирением или осложнением ожирения.
90. Способ по п. 89, в котором осложнение ожирения выбирают из группы, состоящей из нарушения толерантности к глюкозе, стеатоза печени, дислипидемии, и их комбинаций.
91. Способ по п. 85, в котором заболевание является воспалительным заболеванием.
92. Способ по п. 91, в котором воспалительное заболевание выбирают из группы, состоящей из атопического дерматита, аллергии, астмы, и их комбинаций.

93. Способ по п. 85, в котором заболевание является вызванной вирусом воспалительной реакцией.
94. Способ по п. 93, в котором вызванная вирусом воспалительная реакция является воспалительной пневмонией, вызванной тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS), коронавирусом заболевания 2019 или их комбинаций.
95. Способ по п. 85, в котором заболевание является синдромом войны в Заливе или туберозным склерозом.
96. Способ по п. 85, в котором заболевание является пигментной дегенерацией сетчатки или отторжением трансплантата.
97. Способ по п. 85, в котором заболевание является ишемическим повреждением тканей или травматическим повреждением тканей.
98. Способ по п. 85, в котором заболевание является онкологическим заболеванием.
99. Способ по п. 98, в котором онкологическое заболевание выбирают из группы, состоящей из Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, рака мочевого пузыря, рака мозга, рака груди, рака шейки матки, рака прямой кишки, рака пищевода, рака почек, рака печени, рака легких, рака носоглотки, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака кожи, рака желудка, рака матки, рака яичников и рака яичек.
100. Способ по п. 98, в котором онкологическое заболевание является лейкемией.
101. Способ по п. 100, в котором лейкемия является Т-клеточным лейкозом/лимфомой взрослых.
102. Способ по п. 101, в котором Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых вызывается человеческим Т-клеточным лимфотропным вирусом.
103. Способ по п. 85, в котором заболевание является аутоиммунным заболеванием.
104. Способ по п. 103, в котором аутоиммунное заболевание выбирают из группы, состоящей из ахалазии, болезни Аддисона, синдром Стилла взрослых, агаммаглобулинемии, круговой алопеции, амилоидоза, ревматоидного спондилита, гломерулонефрита с образованием антител к базальной мембране в сочетании с

гемофтизом и легочным гемосидерозом, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунного ангионевротического отёка, аутоиммунной вегето-сосудистой дистонии, аутоиммунного энцефаломиелиита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, аутоиммунного миокардита, аутоиммунного овариита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной уртикарии, аксонной и нейронной невропатии, периаксиального концентрического энцефалита, болезни Бехчета, доброкачественного пемфигоида слизистых оболочек, буллёзного пемфигоида, ангиофолликулярной лимфоидной гиперплазии, глютенчувствительной целиакии, болезни Шагаса, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, хронического рецидивирующего множественного остеомиелита, синдрома Черджа-Строса, эозинофильного гранулематоза, рубцующегося пемфигоида, синдрома Когана, холодовой аутоиммунной гемолитической анемии, врождённой блокады сердца, миокардита Коксаки, КРЕСТ-синдрома, болезни Крона, герпетиформного дерматита, дерматомиозита, болезни Девика (оптиконевромиелита), дискоидной волчанки, синдрома Дресслера, эндометриоза, эозинофильного эзофагита, эозинофильного фасциита, узелковой эритемы, первичной криоглобулинемии смешанного типа, синдрома Эванса, фибромиалгии, фиброзирующего альвеолита, гигантоклеточного артериита (темпорального артериита), гигантоклеточного миокардита, гломерулонефрита, синдрома Гудпасчера, гранулематоза с ангиопатией, базедовой болезни, острого идиопатического полиневрита, тиреоидита Хашимото, гемолитической анемии, болезни Шенлейн-Геноха, пемфигоида беременных, гнойного гидраденита (инверсного акне), гипогаммаглобулинемии, IgA нефропатии, IgG4-связанного склерозирующего заболевания, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, миозита с включёнными тельцами, интерстициального цистита, ювенильного артрита, ювенильного диабета (диабета 1 типа), ювенильного миозита, заболевания Кавасаки, синдрома Ламберта-Итона, лейкоцистокластического васкулита, красного плоского лишая, склеротического лишая, деревянистого конъюнктивита, IgA зависимого линейного дерматоза, волчанки, хронической болезни Лайма, болезни Менъера, микроскопического полиангиита, смешанного поражения соединительной ткани, язвы Мурена, болезни Мухи-Габерманна, мультифокальной моторной невропатии, рассеянного склероза, тяжёлой псевдопаралитической миастении, миозита, нарколепсии, неонатальной волчанки, нейромиелиита зрительного нерва, нейтропении, глазного рубцующегося пемфигоида, неврита зрительного нерва,

палиндромного ревматизма, детского аутоиммунного нервно-психиатрического расстройства, паранеопластической дегенерации мозжечка, ночной пароксизмальной гемоглобинурии, синдрома Перри-Ромберга, парспланита (периферического увеита), синдрома Парсонажа-Тюрнера, пемфигуса, периферической невропатии, околовенозного энцефаломиелиита, пернициозной анемии, ROEMS-синдрома, нодозного полиартериита, полигландулярного синдрома I типа, полигландулярного синдрома II типа, полигландулярного синдрома III типа, ревматической полимиалгии, полимиозита, постинфарктного синдрома, посткардиотомного синдрома, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, прогестеронного дерматита, псориаза, псориатического артрита, истинной эритроцитарной аплазии, гангренозной приодермии, феномена Рейно, реактивного артрита, симпатической рефлекторной дистрофии, рецидивирующего полихондрита, синдрома беспокойных ног, ретроперитонеального фиброза, ревматической лихорадки, ревматического артрита, саркоидоза, синдрома Шмидта, склерита, склеродермы, синдрома Сёгрена, аутоиммунности спермы и тестикул, синдрома ригидного человека, подострого септического эндокардита, синдрома Сусака, симпатической офтальмии, синдрома Такаясу, темпорального артериита (гигантоклеточного артериита), тромбоцитопенической пурпуры, синдрома Толоса-Ханта, поперечного миелита, язвенного колита, недифференцированного заболевания соединительной ткани, увеита, васкулита, витилиго, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, и их комбинаций.

105. Способ по любому из пп. 85-104, в котором соединение модулирует Akt3 в иммунных клетках.

106. Способ по п. 105, в котором иммунные клетки выбирают из группы, состоящей из Т-клеток, В-клеток, макрофагов и глиальных клеток.

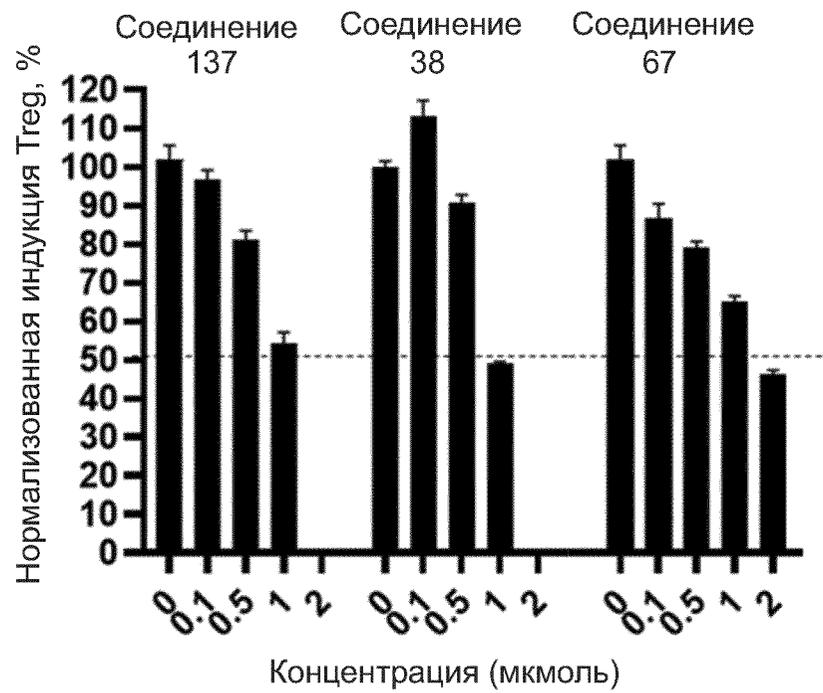
107. Способ по п. 106, в котором глиальные клетки являются астроцитами, микроглией или олигодендроцитами.

108. Способ по п. 106, в котором Т-клетки являются Т-регуляторными клетками.

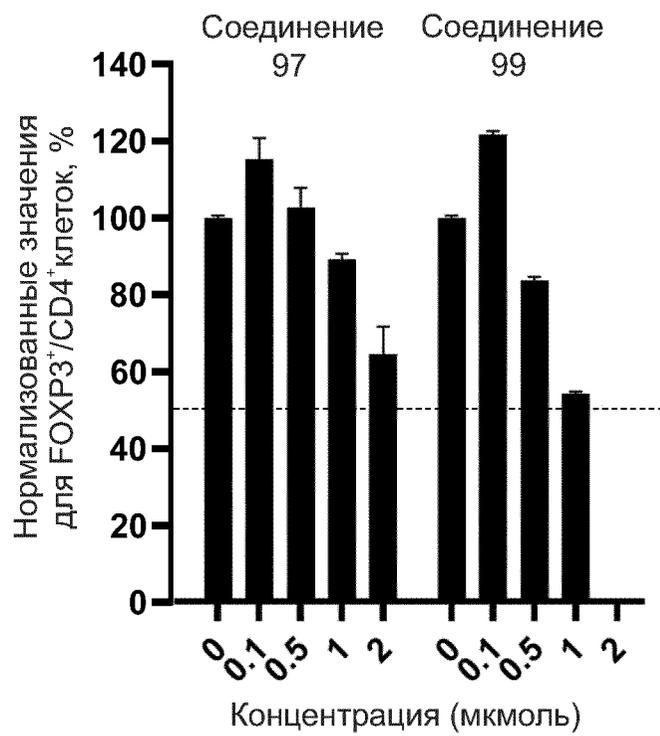
109. Способ по п. 84 или 85, в котором соединение активирует Akt3-сигнализацию.

110. Способ по п. 84 или 85, в котором соединение ингибирует Akt3-сигнализацию.

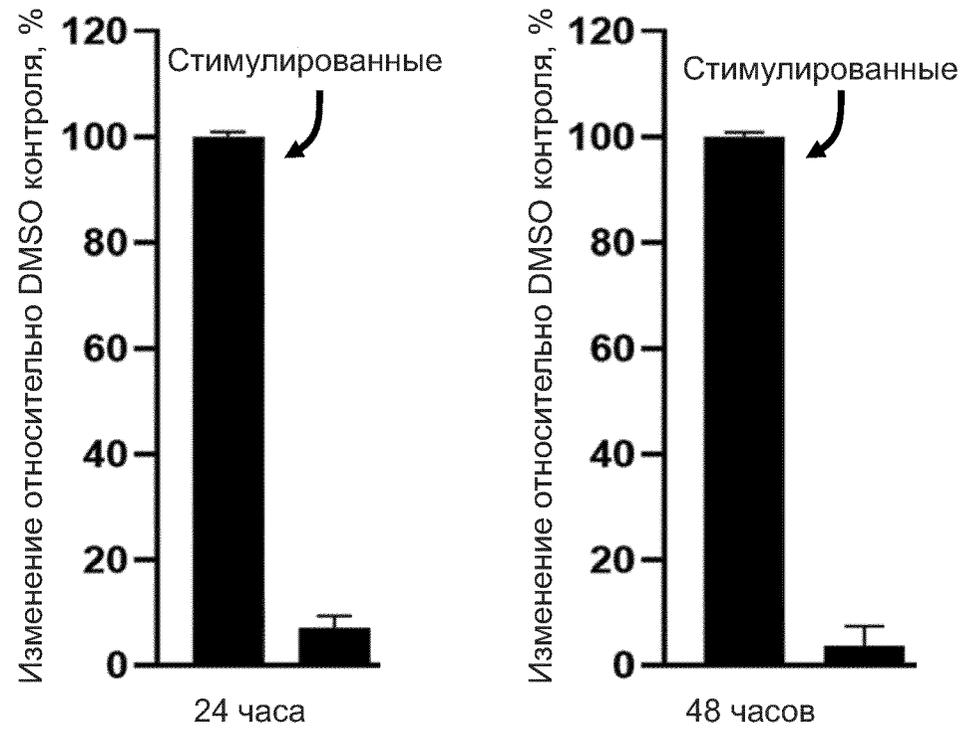
111. Способ по п. 84 или 85, в котором соединение увеличивает активность или производство Т-регуляторных клеток.
112. Способ по п. 84 или 85, в котором соединение уменьшает активность или производство Т-регуляторных клеток.
113. Способ по любому из пп. 84-112, далее включающий введение субъекту второго терапевтического агента.
114. Способ по п. 113, в котором второй терапевтический агент выбирают из группы, состоящей из пищевой добавки, химиотерапевтического агента, противовоспалительного агента, иммунодепрессивного агента, ингибитора холинэстеразы, антидепрессивного агента, анксиолитического агента, нейролептического агента, рилузола, эдаварона, агониста допамина, ингибитора МАО В, ингибитора катехол О-метилтрансферазы, антихолинергического агента, антиконвульсивного агента, тетрабеназина, карбидопы-леведопы, противосудорожного агента, антитела, рекомбинантного белка, фермента, нуклеиновой кислоты, рибонуклеиновой кислоты, антипролиферативного агента, цитотоксического агента, стимулятора аппетита, антагониста 5-НТЗ, ингибитора Cox-2 и их комбинаций.
115. Способ по любому из пп. 84-112, в котором этот способ далее включает лечение субъекта с применением иммунного терапевтического агента, иммуномодулятора, костимуляторного активирующего агониста, цитокина, хемокина, хемокинового фактора, онколитического вируса, биопрепарата, вакцины, малой молекулы, средства таргетной терапии, противовоспалительного агента, клеточной терапии, химиотерапевтического средства или радиационной терапии.



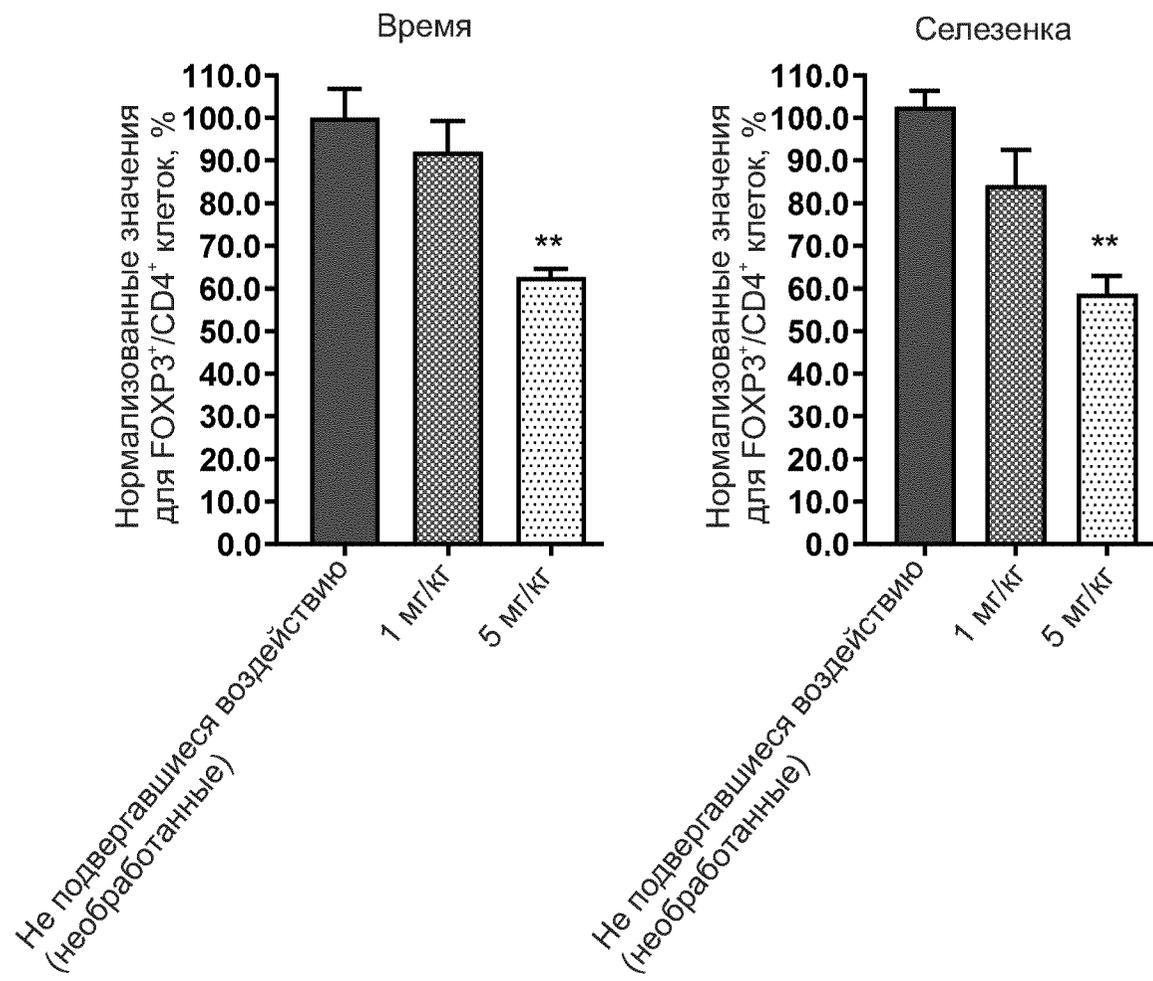
Фиг. 1



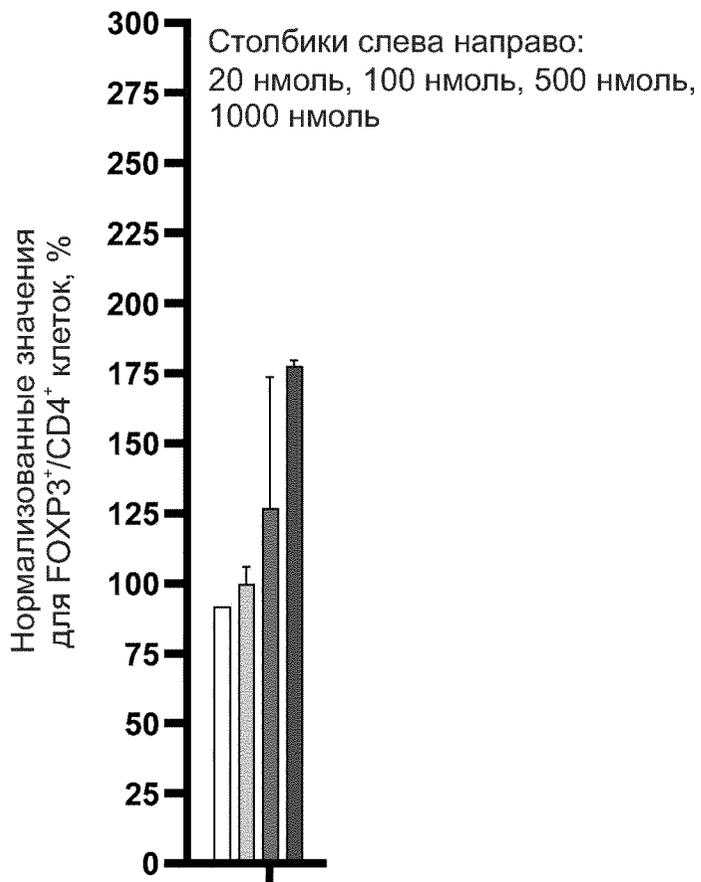
Фиг. 2



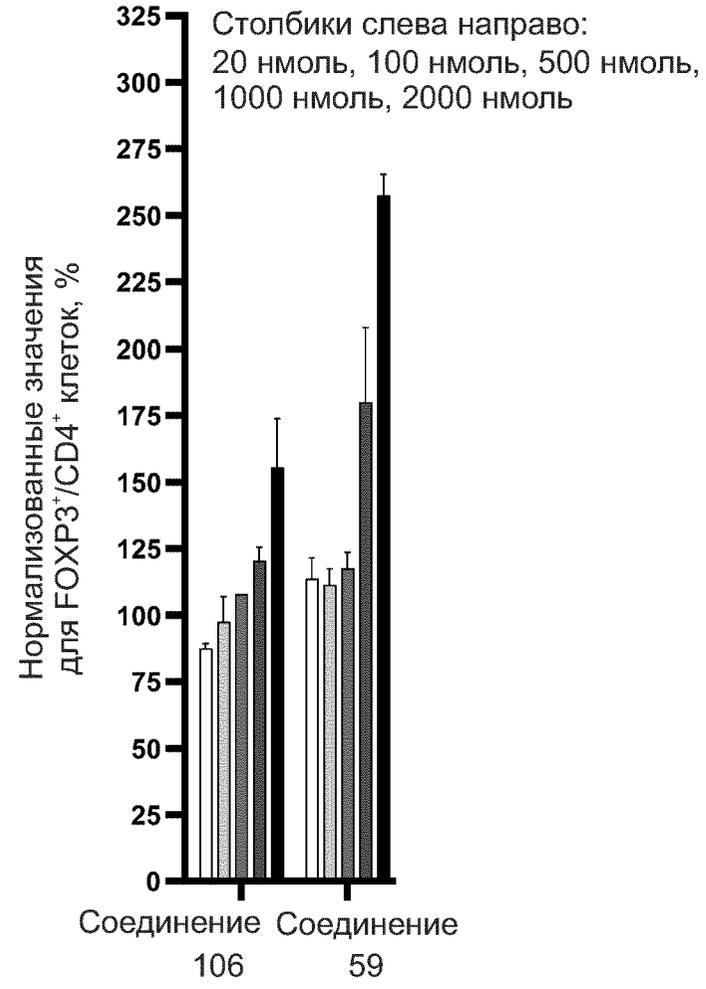
Фиг. 3



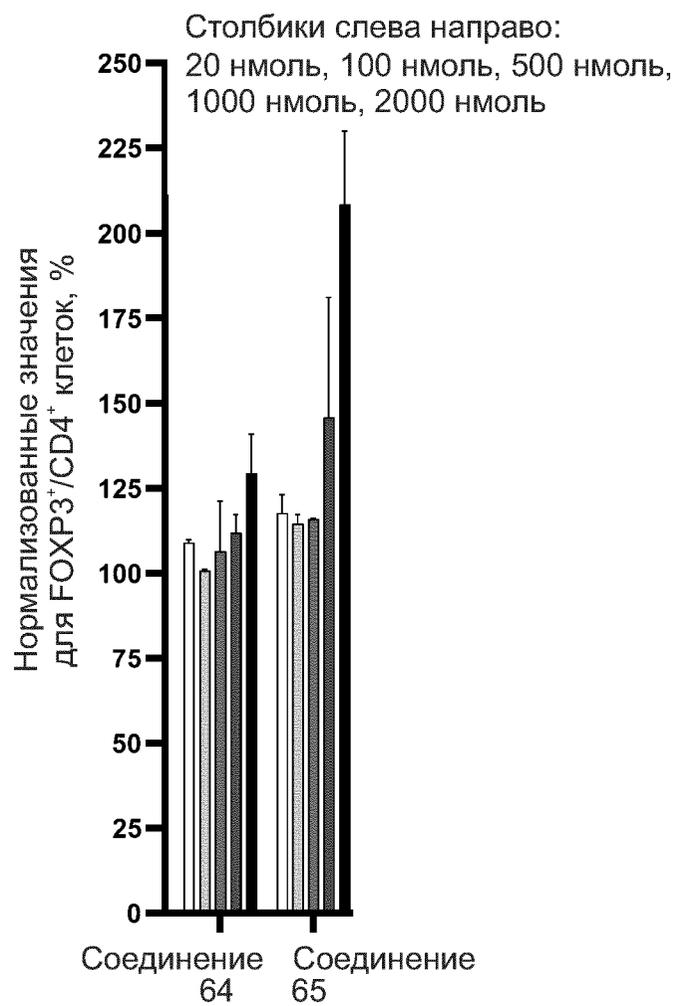
Фиг. 4



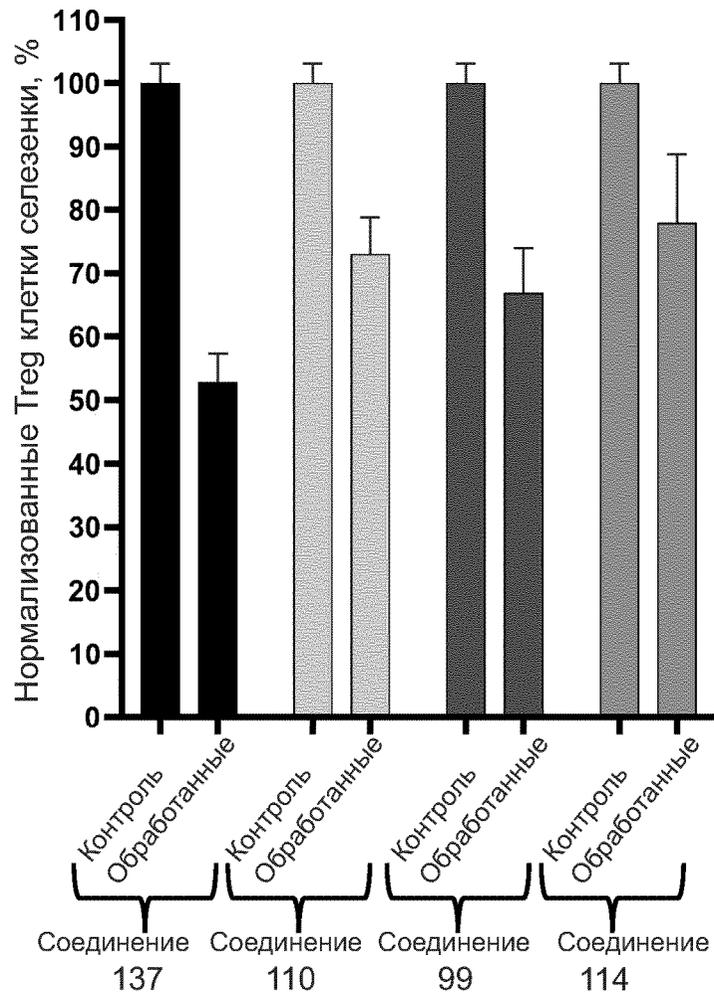
Фиг. 5



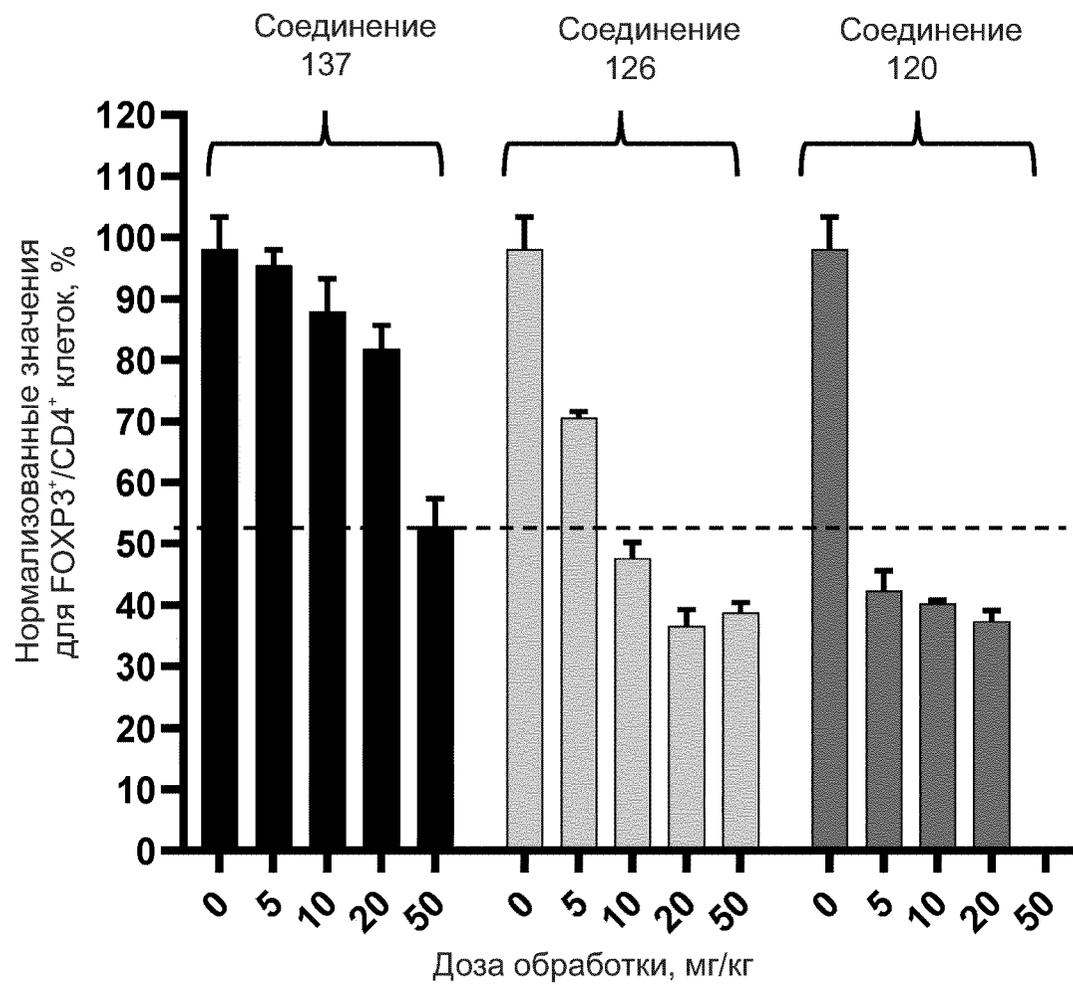
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9