

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293223 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.02(51) Int. Cl. C07K 1/107 (2006.01)
C07K 1/113 (2006.01)
C07K 7/56 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.05.07

(54) МОДУЛЯТОРЫ Akt3

(31) 63/022,111; 63/120,984

(32) 2020.05.08; 2020.12.03

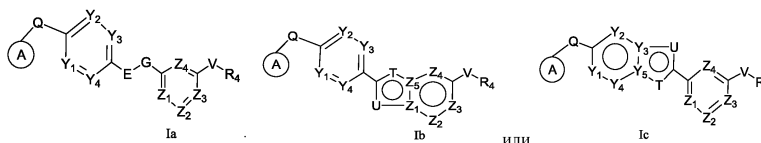
(33) US

(86) PCT/US2021/031381

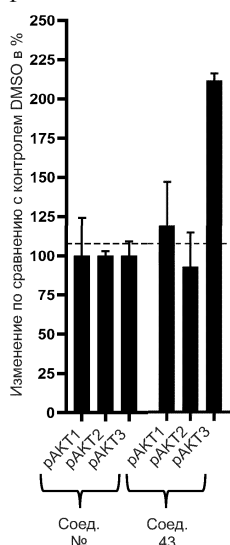
(87) WO 2021/226517 2021.11.11

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

(57) Описаны соединения с формулой Ia, Ib или Ic



где различные заместители определены в данном документе. Соединения могут модулировать свойство или действие Akt3 in vitro или in vivo, а также могут применяться по отдельности или в комбинации с другими средствами для профилактики или лечения различных состояний. Описаны способы синтеза соединений. Также описаны фармацевтические композиции и способы применения этих соединений или композиций по отдельности или в комбинации с другими средствами или композициями для профилактики или лечения различных состояний.



A1

202293223

202293223

A1

МОДУЛЯТОРЫ АКТЗ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 63/022,111, поданной 8 мая 2020 года, и предварительной заявки на патент США № 63/120,984, поданной 3 декабря 2020 года, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ

[0002] Любой патент, патентная публикация, журнальная публикация или другой документ, цитируемые в данном документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0003] Данное изобретение в целом относится к модуляторам Akt3 и способам лечения и профилактики заболеваний путем модуляции передачи сигналов Akt3.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Хронические болезни и заболевания представляют собой продолжительные состояния, которые требуют постоянного медицинского наблюдения и, как правило, отрицательно влияют на качество жизни пациента. Хронические заболевания являются основной причиной инвалидности и смертности в США. К распространенным хроническим заболеваниям относятся, без ограничения этим, болезни сердца, рак, нейродегенеративные заболевания, диабет, ожирение, расстройства пищевого поведения и артрит. По оценкам примерно 6 из 10 взрослых в США имеют хроническое заболевание, а 4 из 10 имеют два или более хронических заболевания. Хронические заболевания также являются основной причиной ежегодных расходов на здравоохранение в США в размере 3,3 триллиона долларов (*см.* "About Chronic Diseases", National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention; обновлено 23 октября 2019 г.). Эти статистические данные подчеркивают необходимость новых и улучшенных способов лечения и профилактических вмешательств для таких заболеваний, как, например, рак, воспалительное заболевание, нейродегенеративное заболевание,

патогенная инфекция, иммунодефицитное состояние, расстройство набора веса, расстройство потери веса, дисбаланс гормонов, туберозный склероз, пигментный ретинит и застойная сердечная недостаточность.

[0005] Нейродегенеративные заболевания представляют собой изнуряющие состояния, которые характеризуются прогрессирующей дегенерацией и гибелью нервных клеток, также называемых нейронами. Нейроны являются строительными блоками нервной системы и обычно не восстанавливаются после повреждения или смерти. Потеря или дисфункция нейронов у пациентов с нейродегенеративным заболеванием может повлиять на движения тела и функцию мозга.

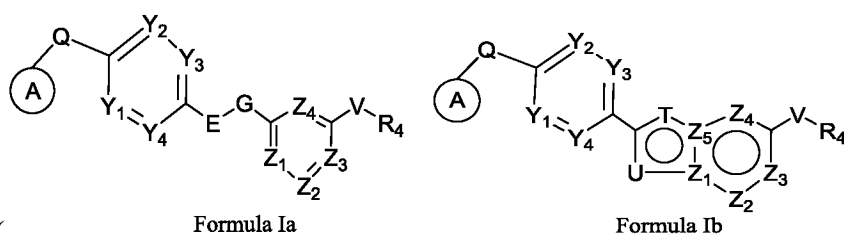
Нейродегенеративные заболевания включают, без ограничения этим, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, прионную болезнь, заболевание двигательных нейронов, спинально-церебеллярную атаксию и спинальную мышечную атрофию. Симптомы запущенных нейродегенеративных заболеваний могут быть разрушительными, при этом пациенты теряют память, контроль над движениями и личность. Существующие способы лечения нейродегенеративных заболеваний могут облегчить симптомы, но, как правило, не могут предотвратить или вылечить заболевание. Такие существующие способы лечения обычно обладают негативными побочными эффектами, которые приводят к дальнейшему ухудшению качества жизни пациентов.

[0006] Серьезным осложнением хронических заболеваний, таких как нейродегенеративные заболевания и рак, является кахексия или синдром истощения. Кахексия определяется как потеря массы тела более чем на 5 % от массы тела за 12 месяцев или меньше при наличии хронического заболевания. Другие симптомы кахексии включают мышечную атрофию, утомляемость, слабость и часто потерю аппетита. Потеря веса, связанная с кахексией, происходит за счет потери не только жира, но и мышечной массы. Пациенты с кахексией часто теряют в весе, даже если продолжают придерживаться обычной диеты. Как и при нейродегенеративных заболеваниях, в настоящее время не существует эффективных способов лечения кахексии, что способствует большому количеству смертей, связанных с хроническими заболеваниями.

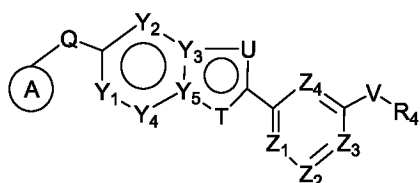
[0007] Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в более эффективных и переносимых способах лечения и профилактических вмешательствах для этих и других заболеваний и осложнений, связанных с заболеваниями.

РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В контексте этого документа Akt3 представляет собой RAC-гамма-серин/треонин-протеинкиназу, представляющую собой фермент, который у человека кодируется геном Akt3. В одном аспекте описано соединение, имеющее структуру с

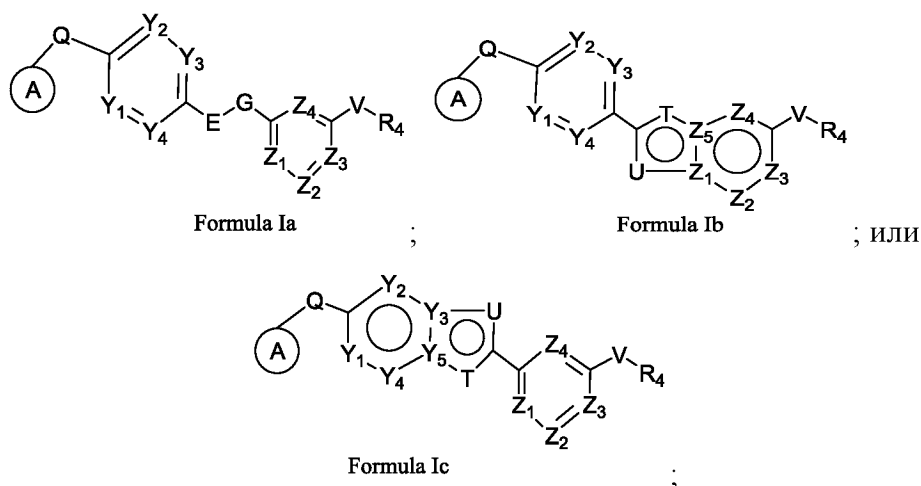


формулой Ia, Ib или Ic (



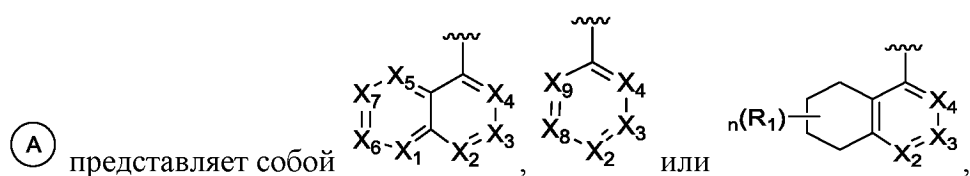
или), или его соль, где различные заместители определены в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение может модулировать свойство или действие Akt3 *in vitro* или *in vivo*, и/или также может применяться отдельно или в комбинации с другими средствами для профилактики или лечения различных состояний. В других вариантах осуществления предусмотрены способы синтеза соединений. В другом аспекте в данном документе также описаны фармацевтические композиции, включающие соединение, и способы применения этих композиций, по отдельности или в комбинации с другими средствами или композициями, для профилактики или лечения различных состояний.

[0009] В одном аспекте описано соединение с формулой Ia, Ib или Ic,



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:



каждый элемент X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 и X_9 независимо представляет собой CR_1 или N;

R_1 выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-$

$N(R_a)SO_2R_a$, $R_aN=S=O$, $R_aN=S=O$, $N(R_a)_2$, $N(R_a)_2$, $N(R_a)_2$ и частично насыщенного бициклического гетероарила, опционально замещенного одним или более (C_1-C_6) алкилами, галогенированными (C_1-C_6) алкилами, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$;

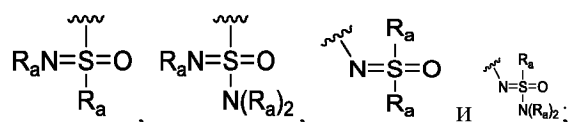
при этом (C_3-C_7) циклоалкил, (C_4-C_{10}) бициклоалкил, (C_3-C_7) гетероциклоалкил, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкил, (C_4-C_{10}) гетероспироалкил, арил и гетероарил в R_1 каждый опционально замещены одним или более (C_1-C_6) алкилами, галогенированными (C_1-C_6) алкилами, галогенами, $-OR_a$, $-CN$ или $-N(R_a)_2$;

n - целое число от 0 до 4, где позволяет валентность;

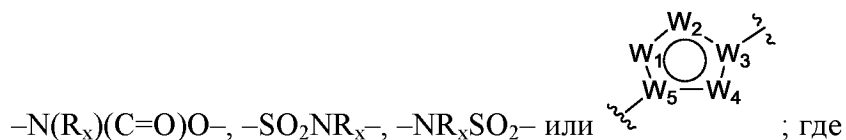
Q представляет собой $C(R_a)_2$, O, NR_a , $N(C=O)R_a$ или NSO_2R_a ;

Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 и Y_5 каждый независимо представляют собой N или CR_2 , где позволяет валентность;

R_2 выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$,



$-E-G-$ представляет собой $-(C=O)NR_x-$, $-NR_x(C=O)-$, $-N(R_x)(C=O)N(R_x)-$, $-O(C=O)N(R_x)-$,



каждый элемент R_x независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, арил или гетероарил; или R_x и Y_3 , R_x и Y_4 , R_x и Z_1 или R_x и Z_4 вместе образуют опционально замещенный 5-6-членный гетероцикл;

W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 каждый независимо представляют собой CR_6 , N или NR_6 , где позволяет валентность;

каждый элемент R_6 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) галогеналкила;

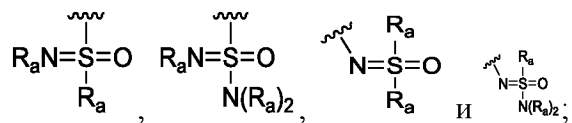
каждый элемент T независимо представляет собой O, N, NR_a , $N(C=O)R_a$, $NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$ или NSO_2R_a , где позволяет валентность;

каждый элемент U независимо представляет собой O, N, NR_a , $N(C=O)R_a$, $NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$ или NSO_2R_a , где позволяет валентность;

Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 и Z_5 каждый независимо представляют собой N или CR_3 , где позволяет валентность;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила,

галогенированного (C₃-C₇)гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -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,

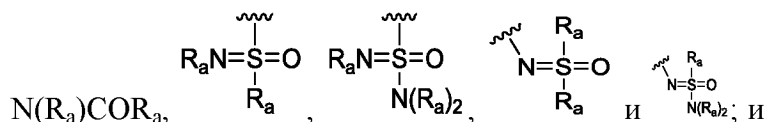


V отсутствует, C(R_a)₂, NR_a, N(C=O)R_a, NSO₂R_a или O;

R₄ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₇)циклоалкила, (C₄-C₁₀)бициклоалкила, (C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкила, (C₄-C₁₀)гетероспироалкила, арила и гетероарил, каждый из которых опционально замещен одним или более R₅;

или, как альтернатива, V и R₄ вместе образуют (C₃-C₇)гетероциклоалкил или (C₄-C₁₀)гетероспироалкил;

каждый элемент R₅ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)галогеналкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₂-C₆)галогеналкинила, (C₃-C₇)циклоалкила, (C₄-C₁₀)бициклоалкила, (C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкила, (C₄-C₁₀)гетероспироалкила, галогенированного (C₃-C₇)гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -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,



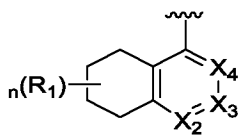
каждый элемент R_a независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₃-C₇)циклоалкил, арил или гетероарил, или два R_a вместе образуют 4-6-членное кольцо, опционально замещенное галогеном или (C₁-C₆)алкилом.

[0010] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, Q, T, и U каждый независимо представляют собой O, NH, NCH₃, N(C=O)H, N(C=O)CH₃, N(C=O)CH₂CH₃, NSO₂CH₃ или NSO₂CH₂CH₃.

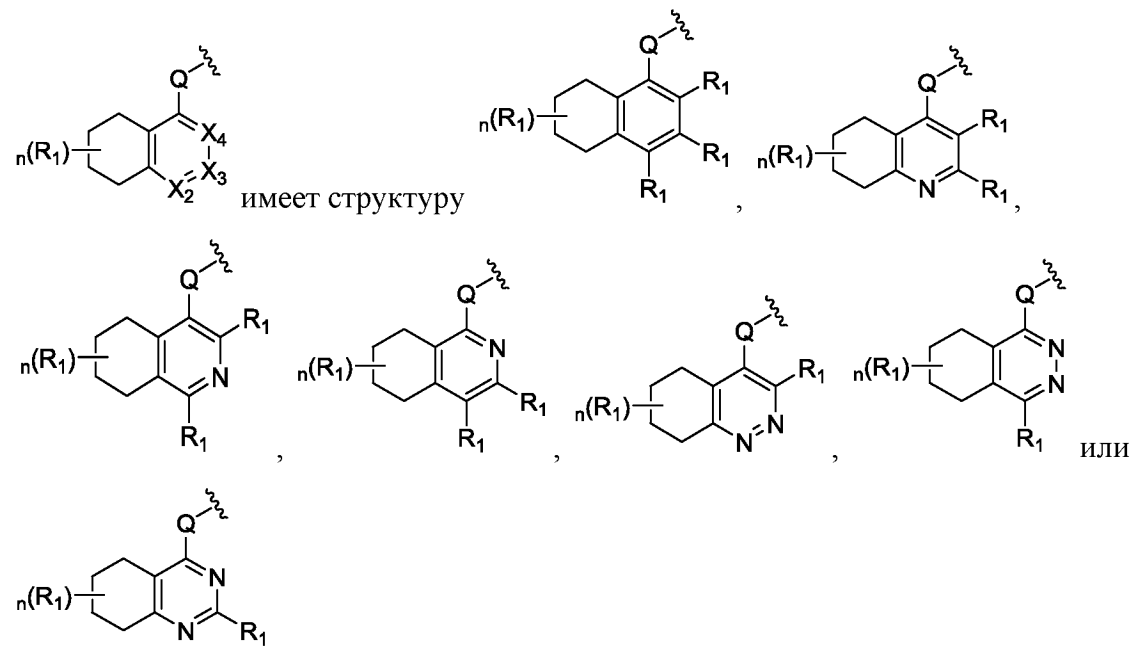
[0011] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ каждый независимо представляют собой CH или N.

[0012] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, (A)

представляет собой

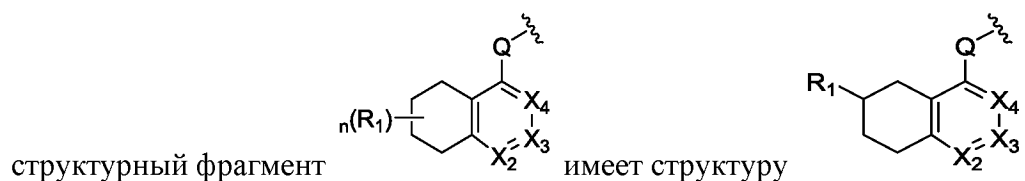


[0013] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

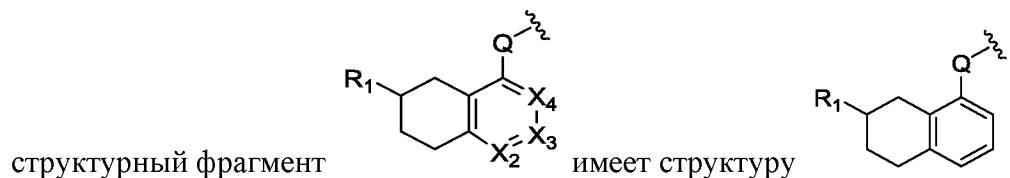


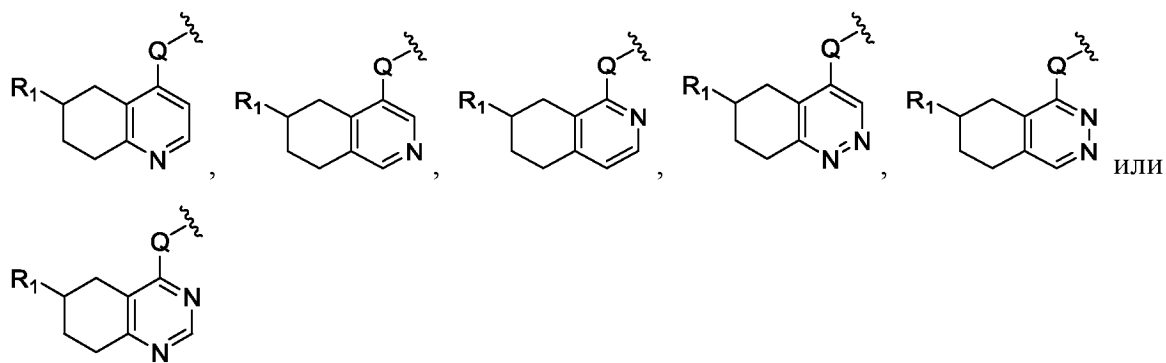
[0014] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, n равен 0, 1 или 2.

[0015] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

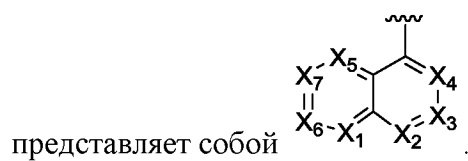


[0016] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

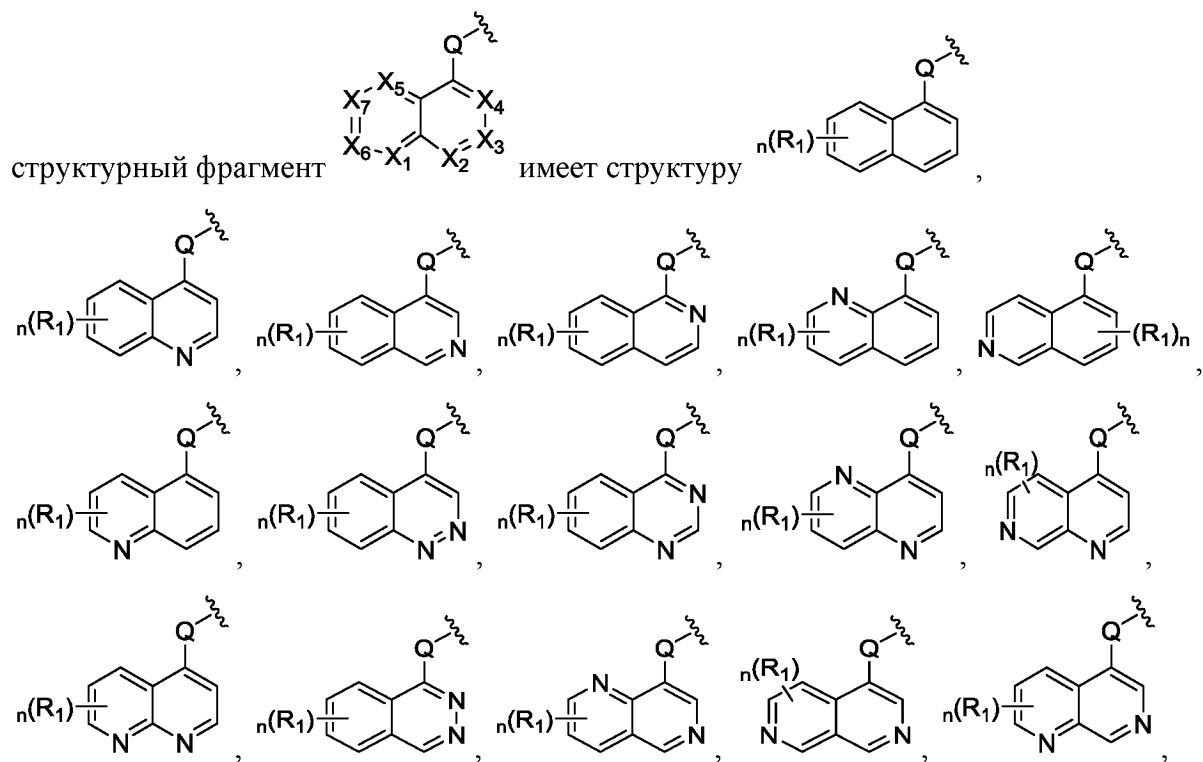




[0017] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, A

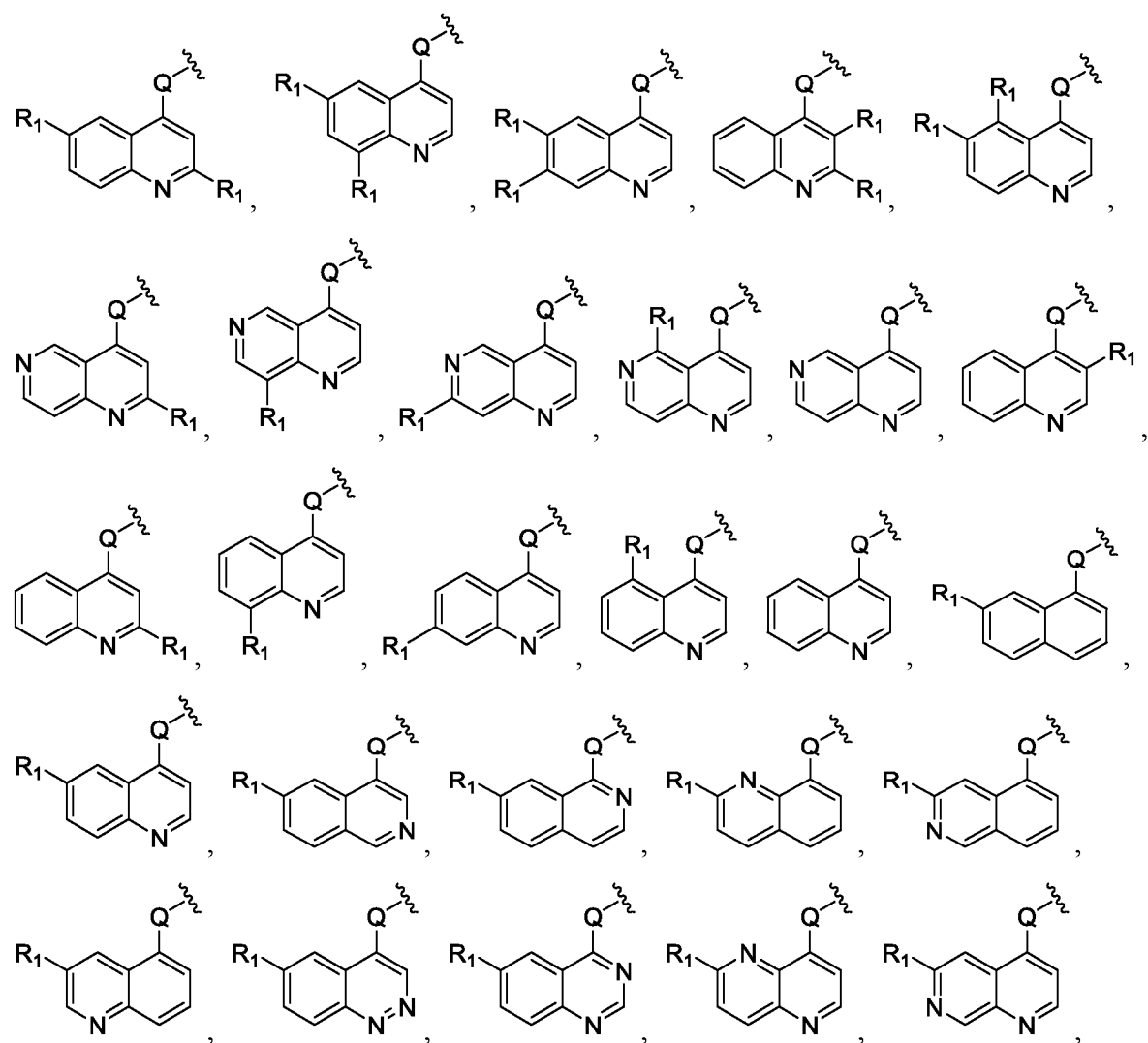


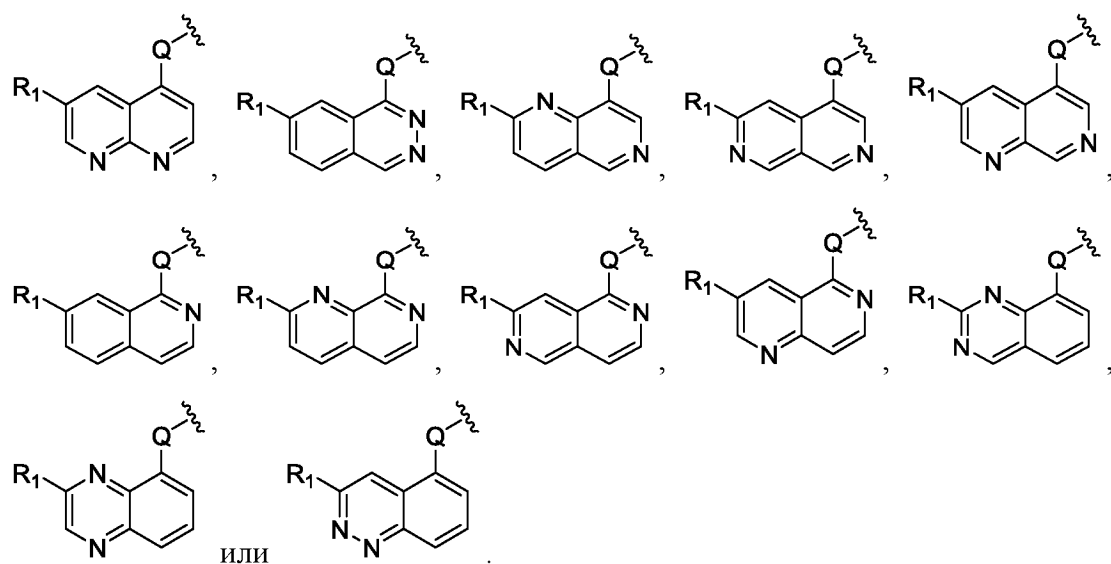
[0018] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



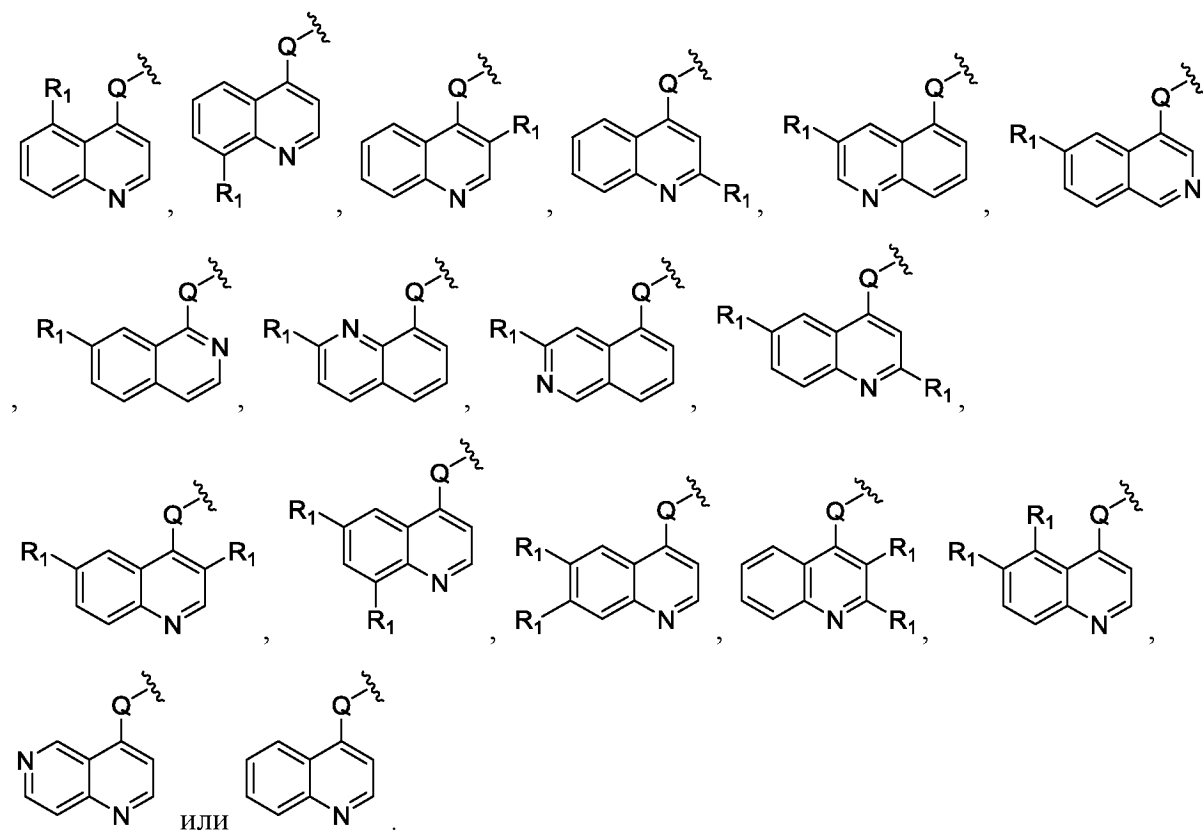
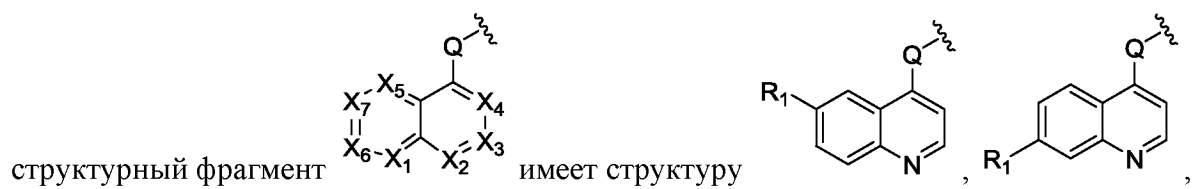
[0020] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

структурный фрагмент  имеет структуру .

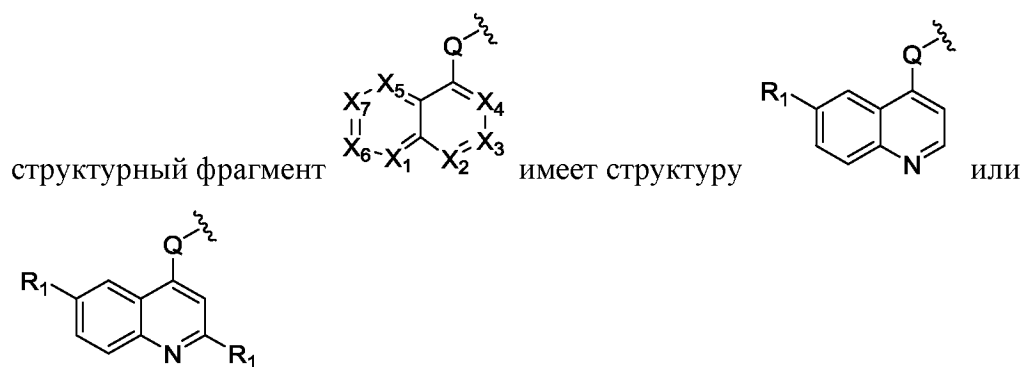




[0021] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



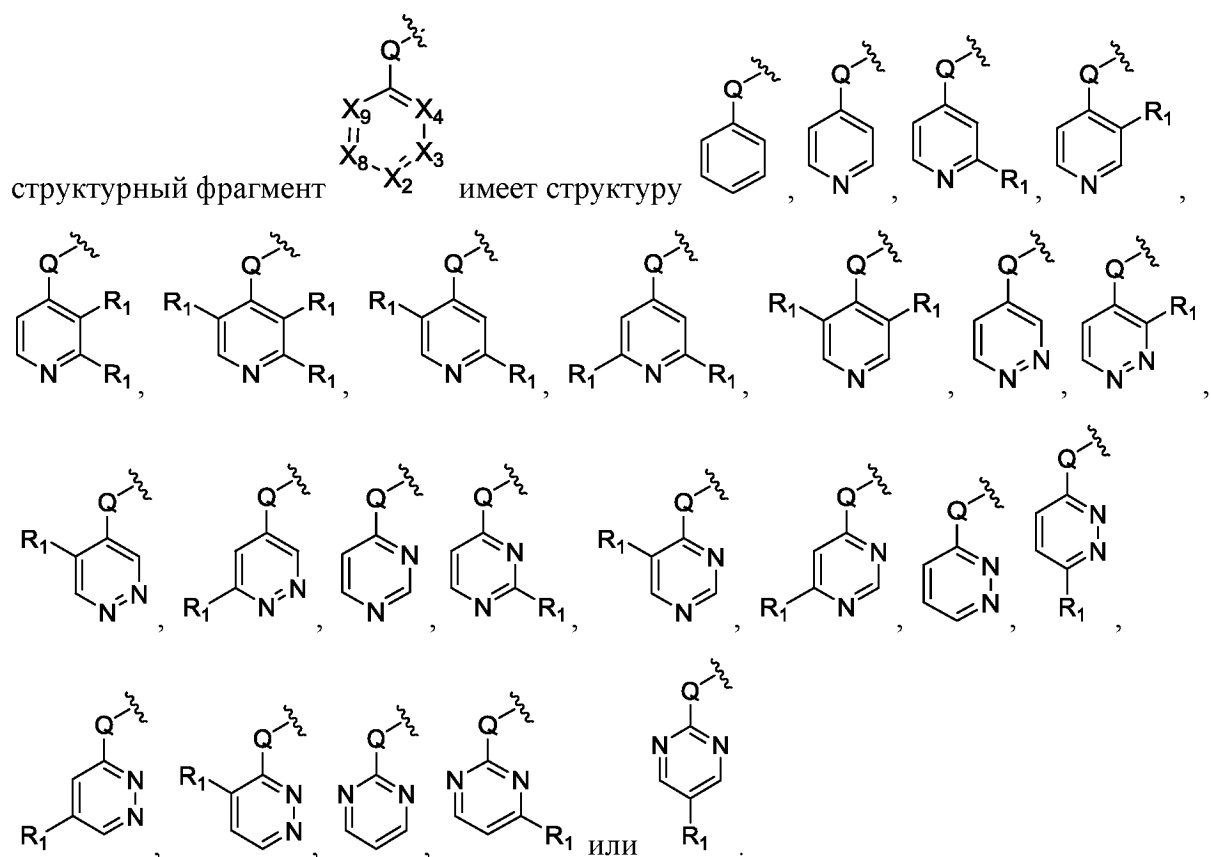
[0022] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



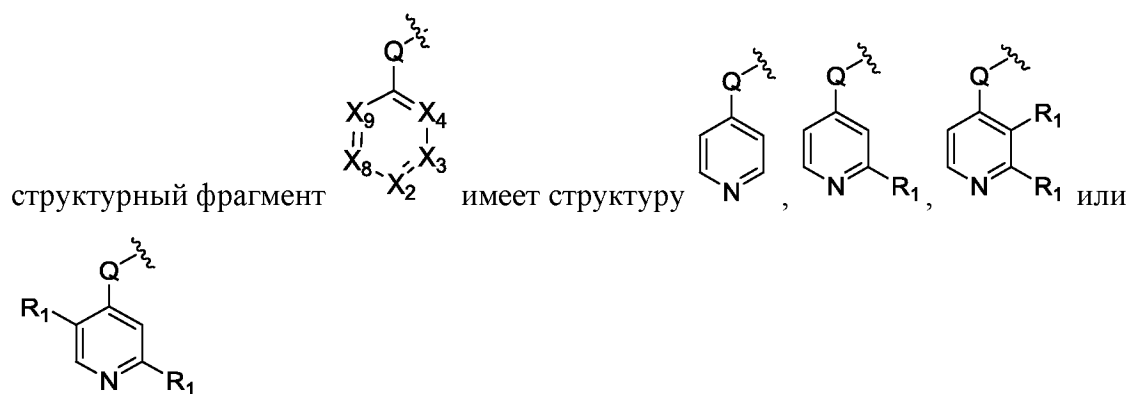
[0023] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, A



[0024] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



[0025] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



[0026] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, Q представляет собой O.

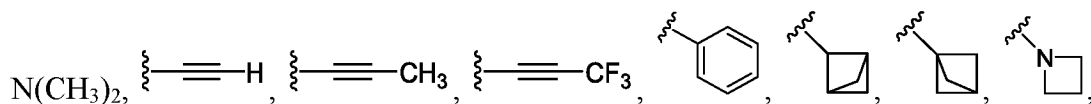
[0027] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, Q представляет собой NR_a , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$ или NSO_2R_a .

[0028] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R_1 независимо представляет собой H, D, галоген, OR_a , $\text{N}(\text{R}_a)_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкинил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ гетероспироалкил, галогенированный $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил, арил, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ бициклоалкил, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, N_3 , NO_2 , COR_a , CO_2R_a , $\text{CON}(\text{R}_a)_2$, $-\text{SO}_2\text{R}_a$ или $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_a)_2$; при этом $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил опционально замещен одним или более $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилами.

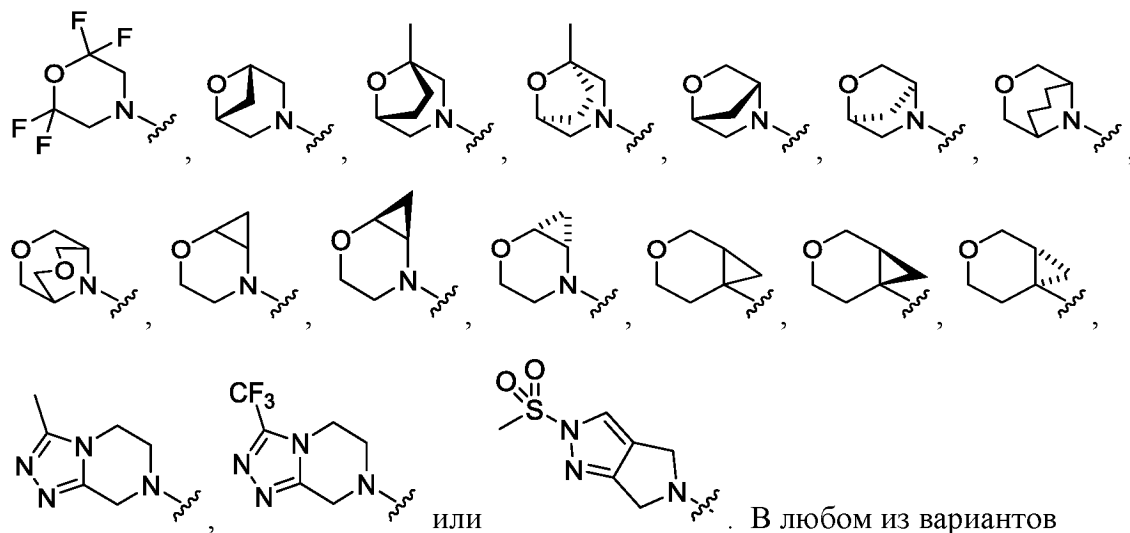
[0029] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R_1 независимо представляет собой H, галоген, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ гетероспироалкил, галогенированный $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил, $\text{N}(\text{R}_a)_2$ или $-\text{CN}$; при этом $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил опционально замещен одним или более $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилами.

[0030] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R_1 независимо представляет собой H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклогалогеналкил или $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил; при этом $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ гетероциклоалкил опционально замещен одним или более $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилами.

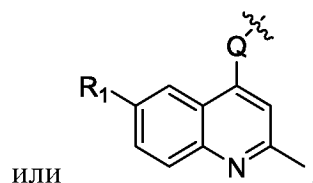
[0031] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R_1 независимо представляет собой H, D, F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 , NH_2 , NHCH_3 ,



меньшей мере один элемент R₁ представляет собой

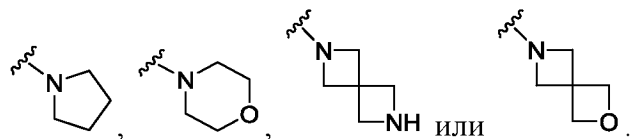


осуществления, раскрытых в этом документе, ^(A) представляет собой



[0033] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый

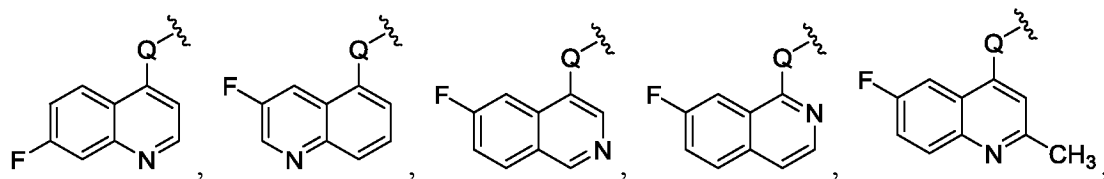
элемент R_1 независимо представляет собой H, D, F, CH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$,

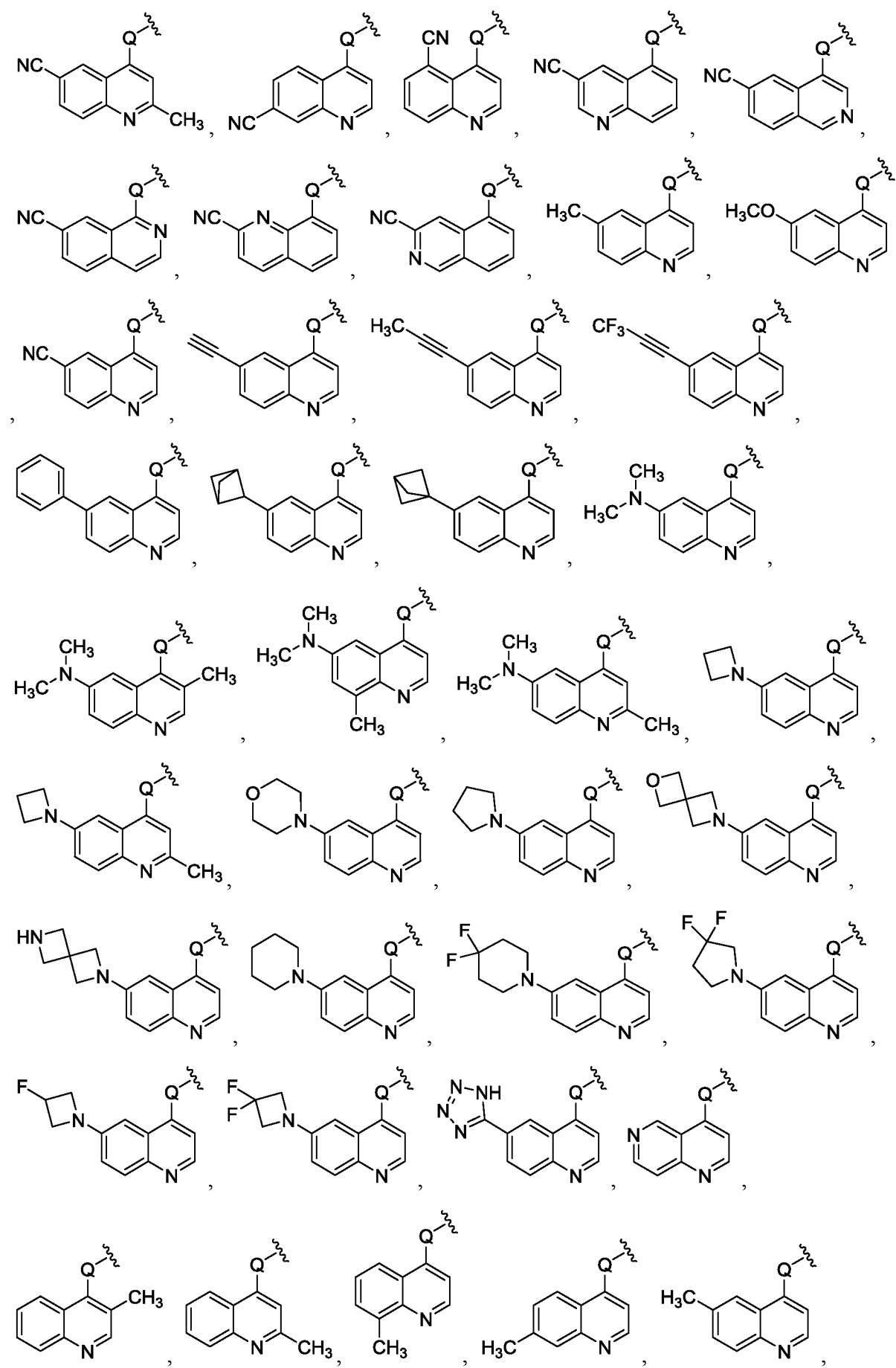


[0034] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

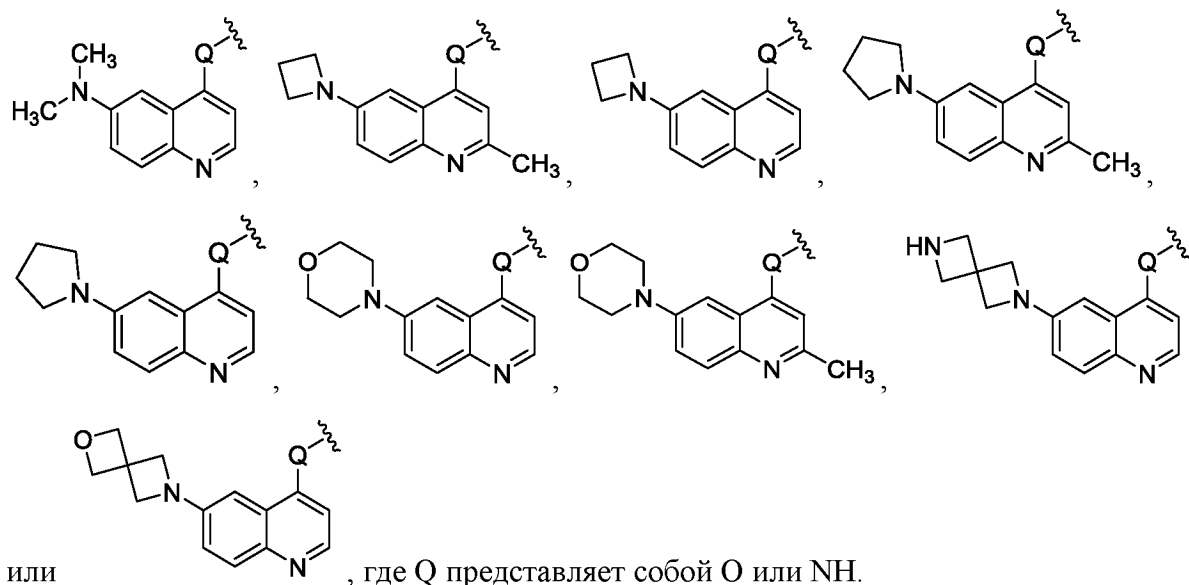
структурный фрагмент

имеет структуру





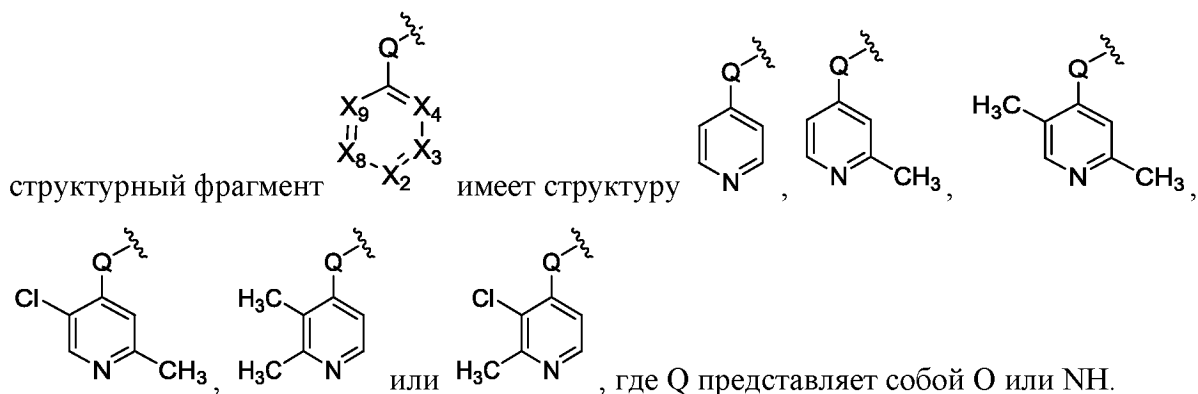
структурный фрагмент  имеет структуру 



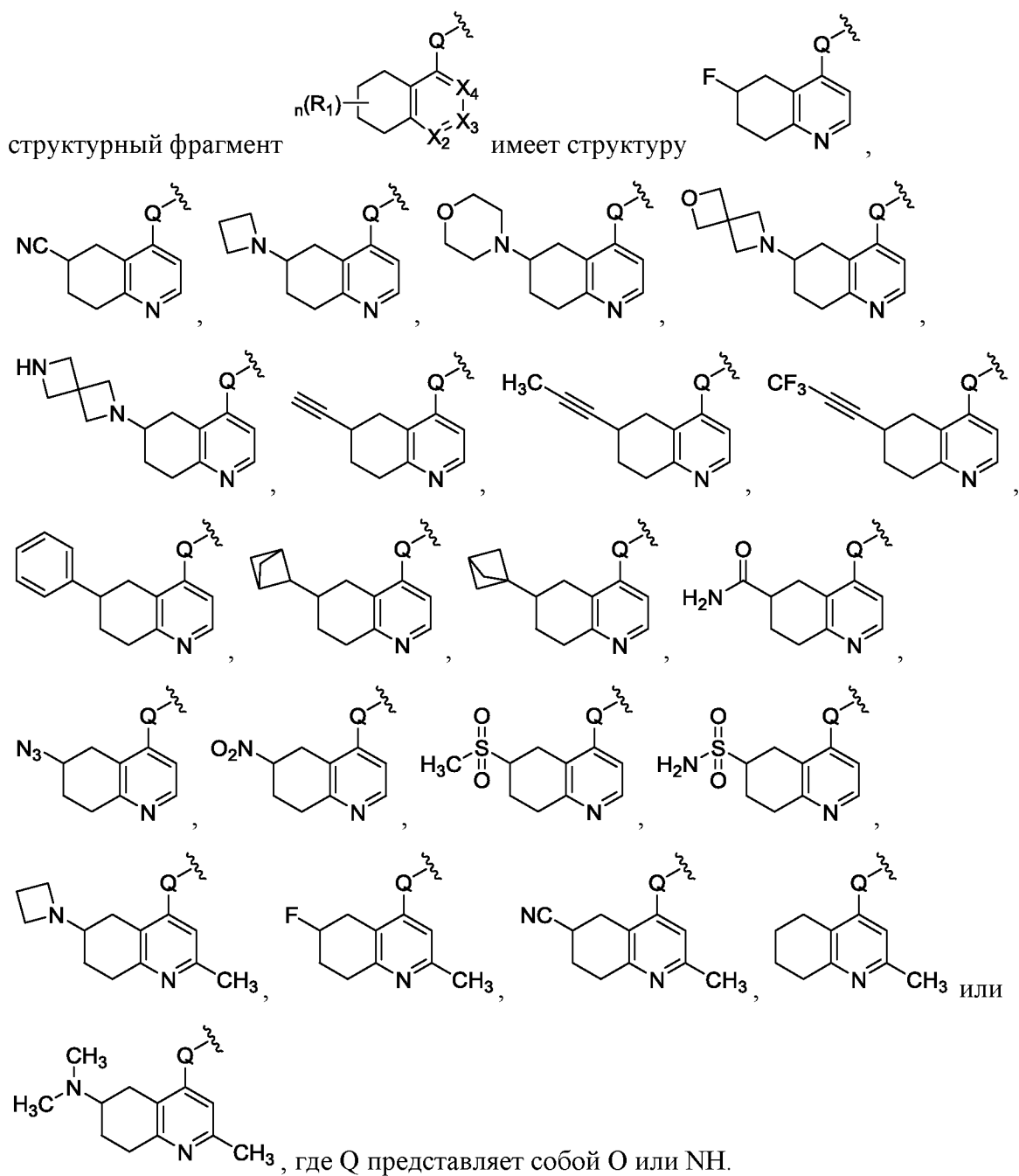
[0036] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



[0037] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

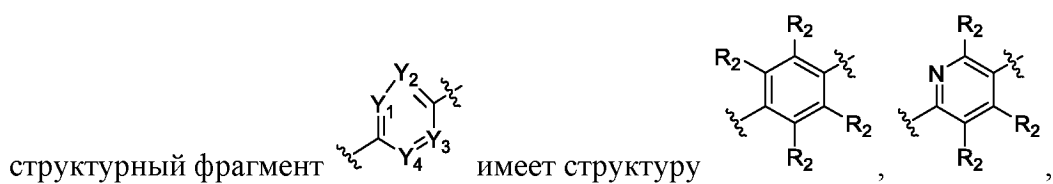


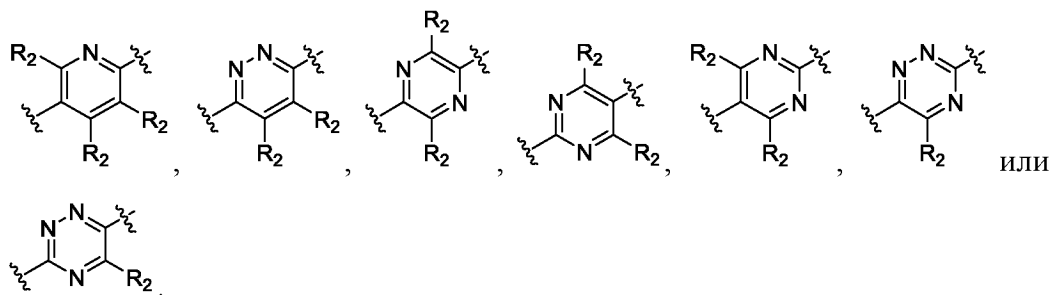
[0038] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



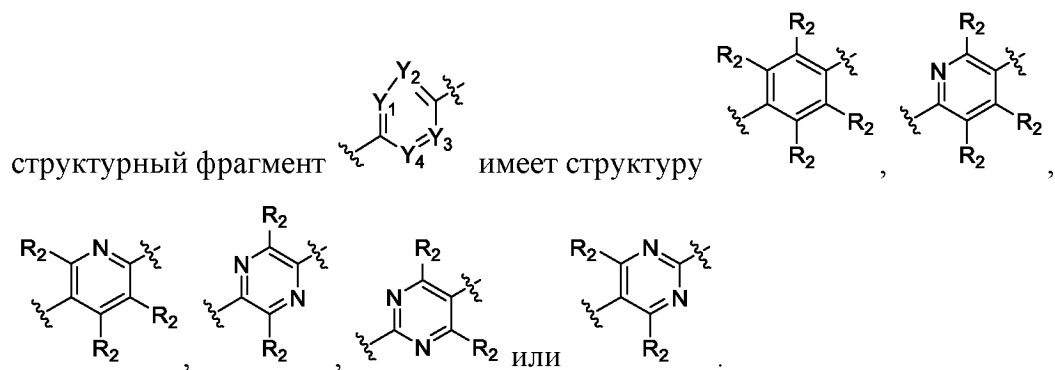
[0039] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, соединение имеет формулу с Формулой Ia.

[0040] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



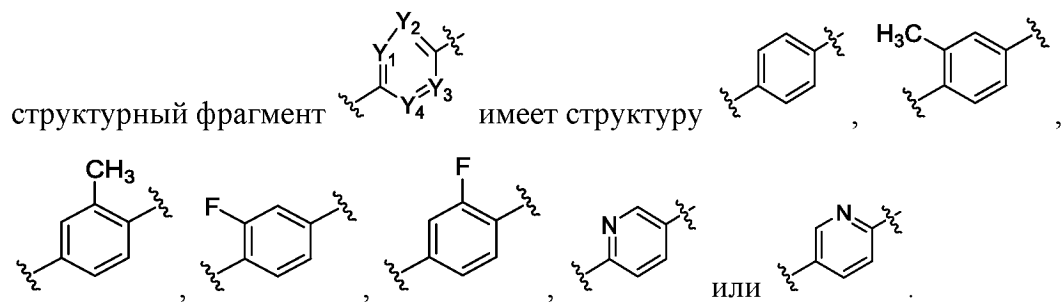


[0041] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

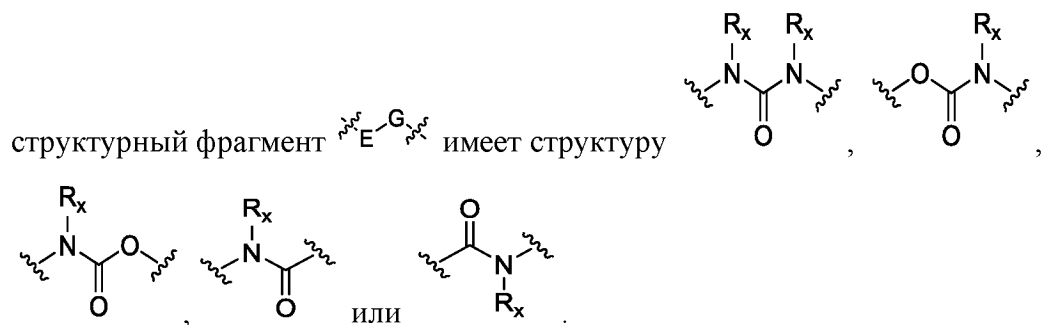


[0042] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R_2 независимо представляет собой H, галоген, CH_3 , CF_3 , OH, NH_2 , $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$.

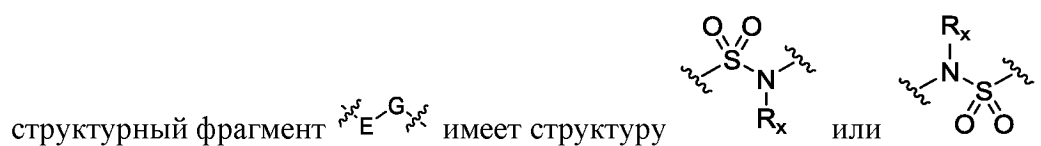
[0043] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



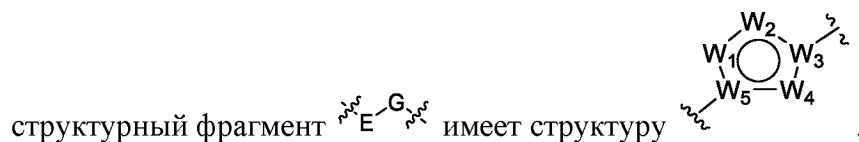
[0044] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



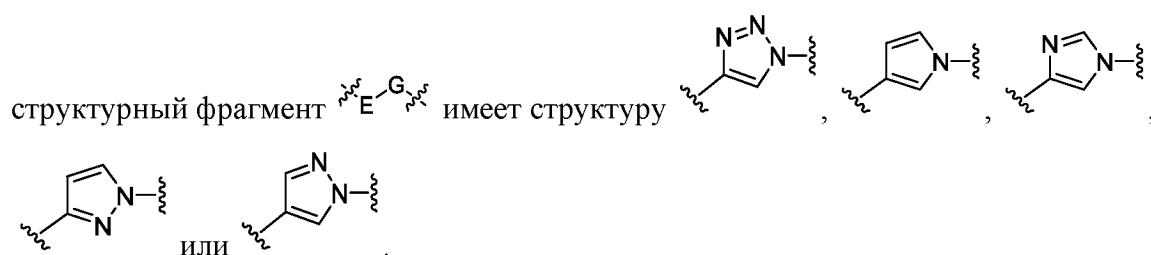
[0045] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



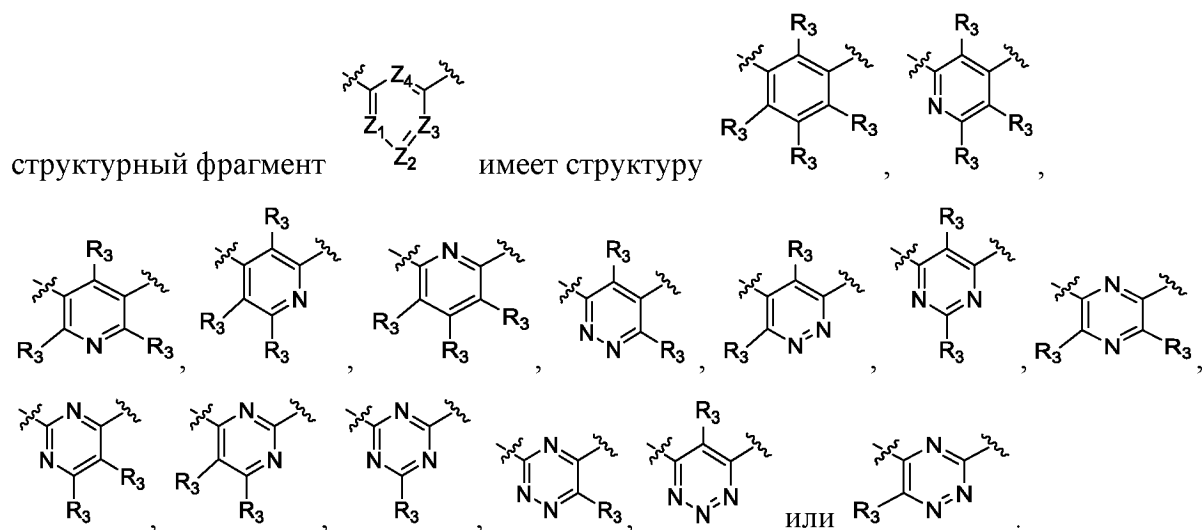
[0046] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



[0047] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

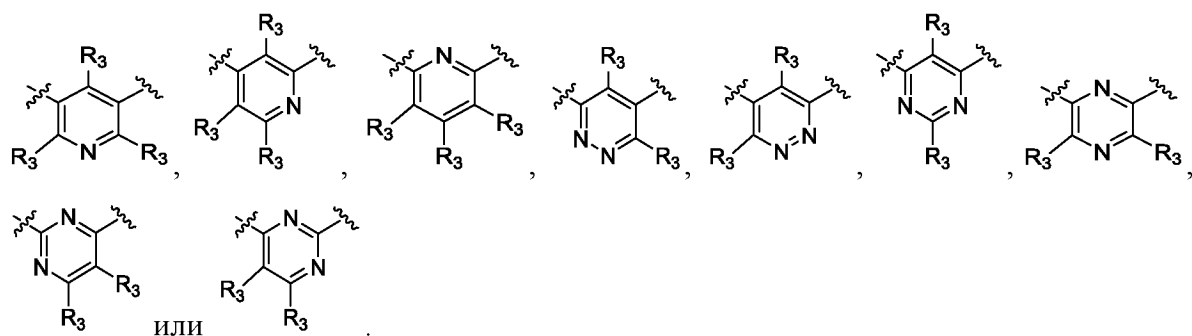


[0048] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



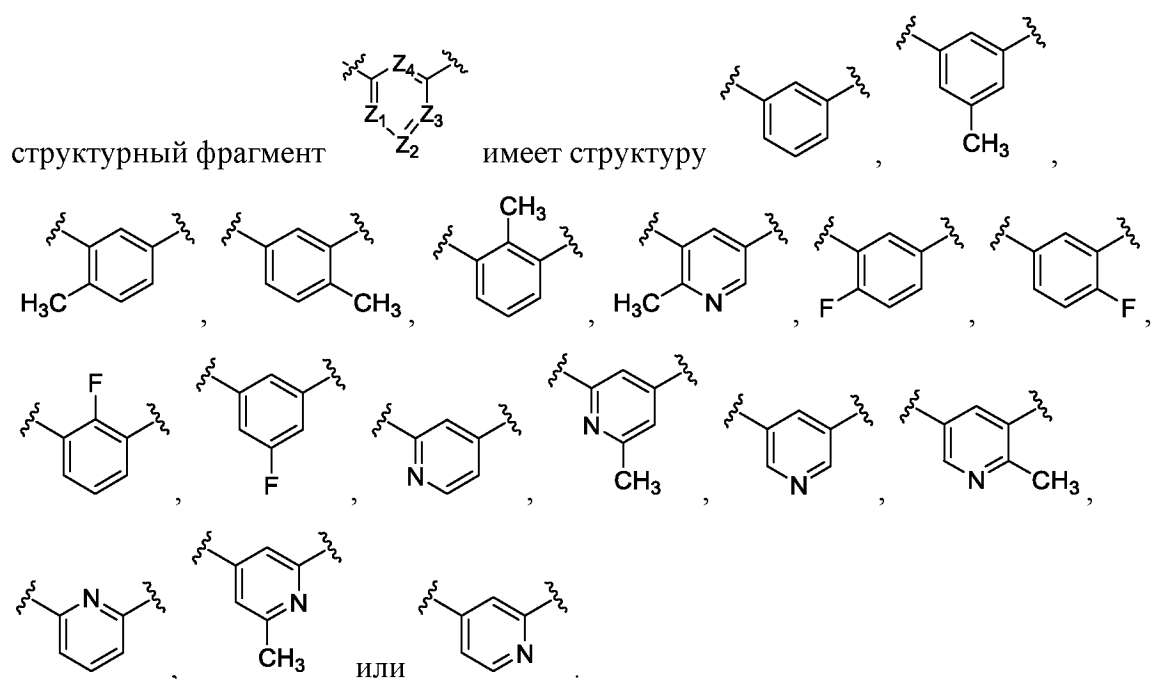
[0049] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



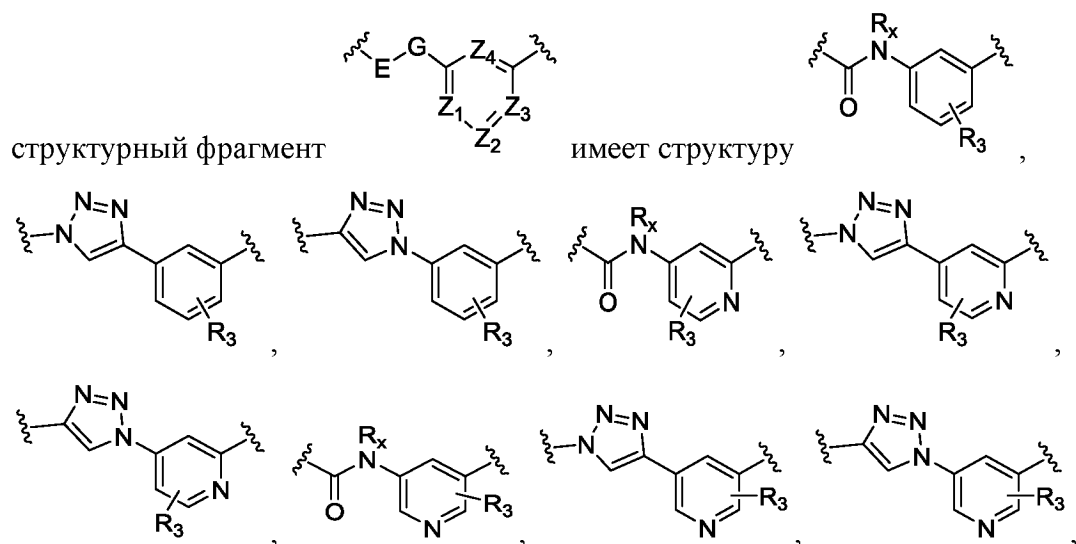


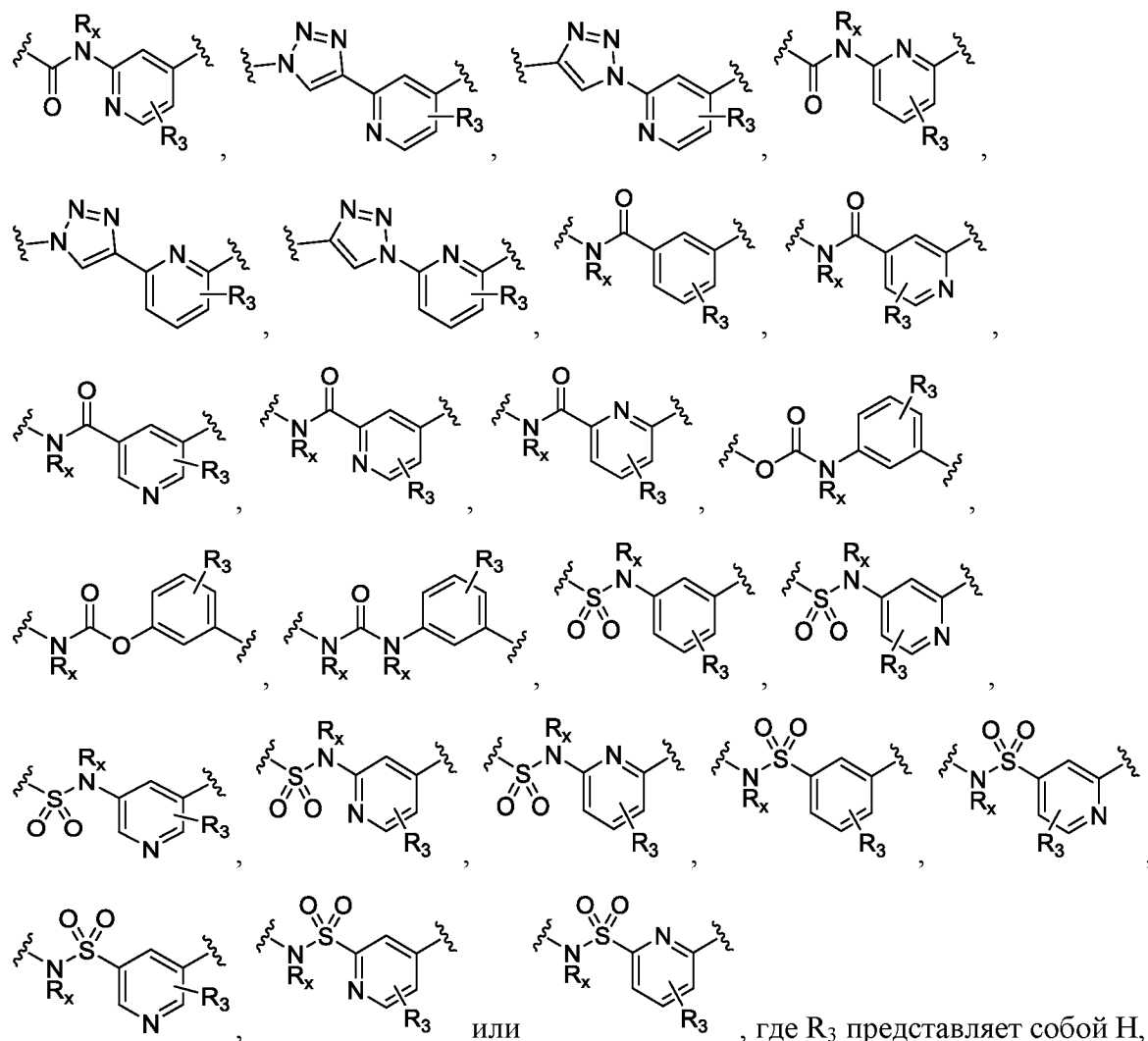
[0050] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R_3 представляет собой H, галоген, CH_3 , CF_3 , OH, NH_2 , $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$.

[0051] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



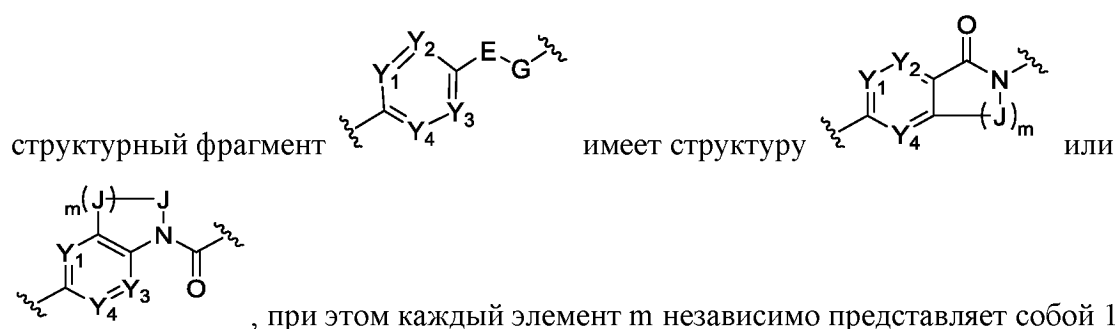
[0052] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,





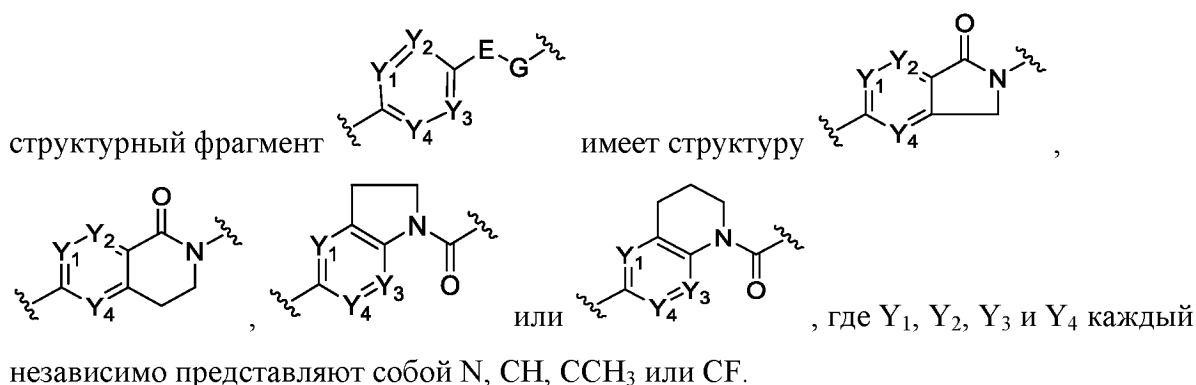
CH_3 , OH, галоген или NH_2 ; и где R_x представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 .

[0053] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

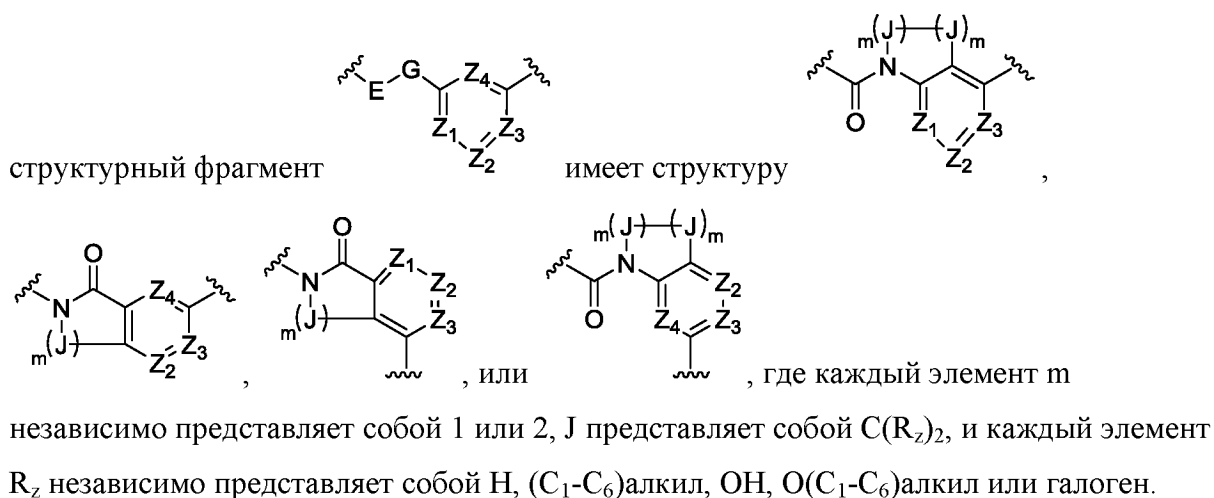


J представляет собой $C(R_y)_2$, и каждый элемент R_y независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, OH, $O(C_1-C_6)$ алкил или галоген.

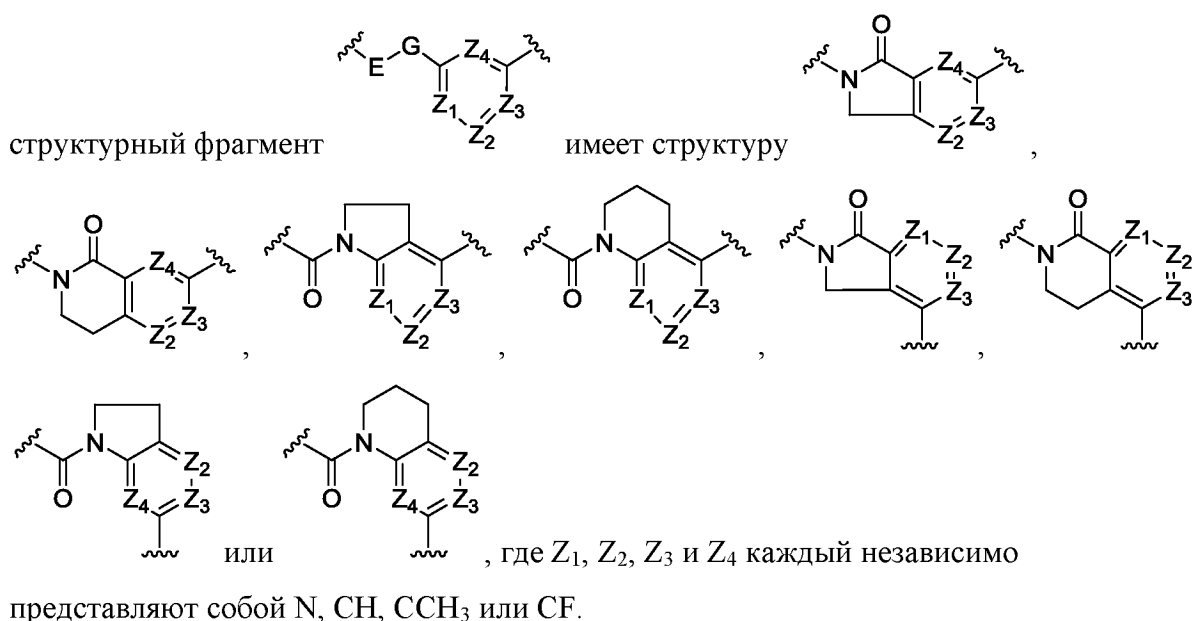
[0054] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



[0055] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

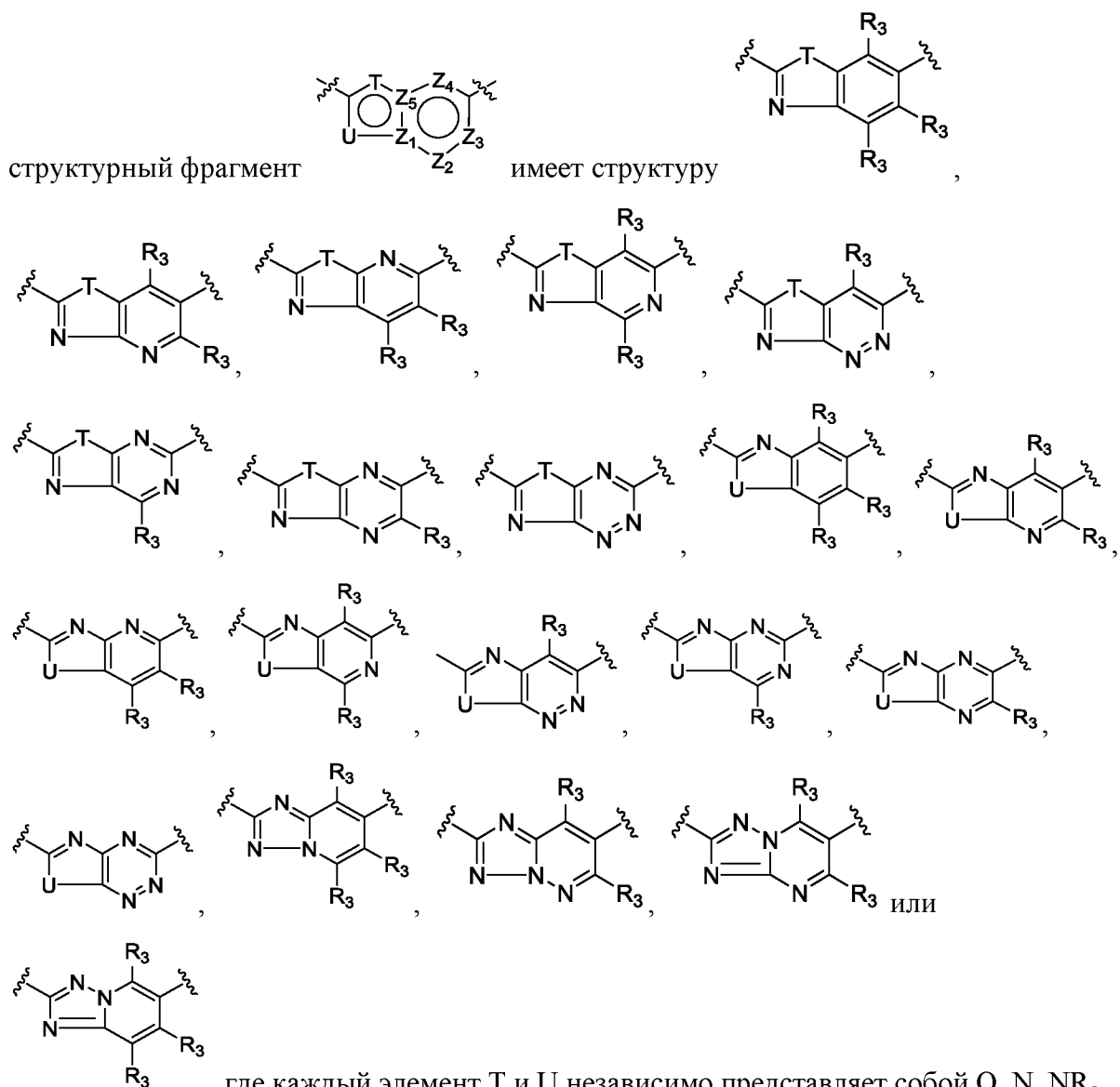


[0056] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



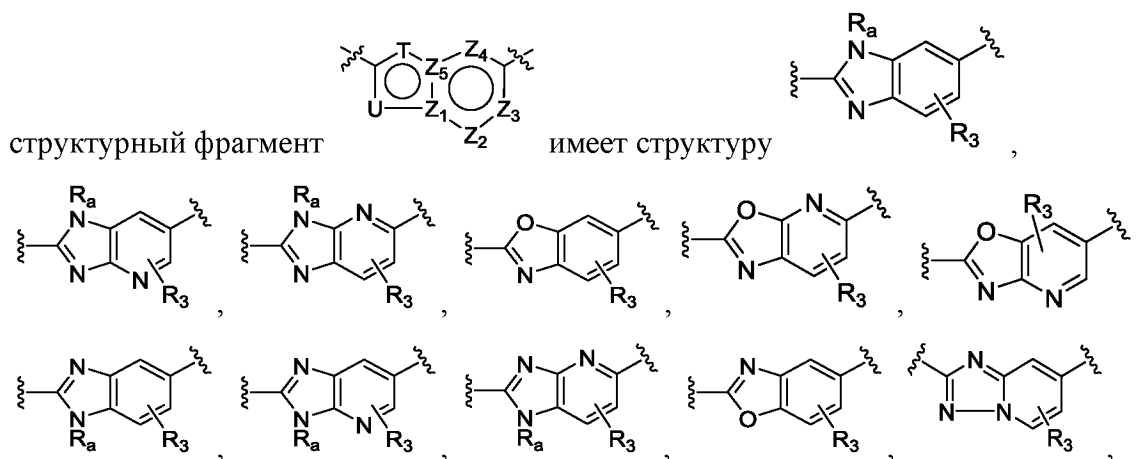
[0057] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, соединение имеет формулу с Формулой Ib.

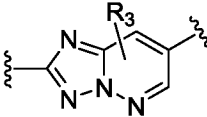
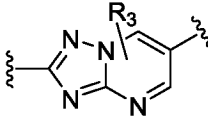
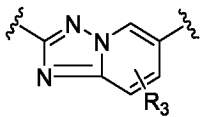
[0058] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



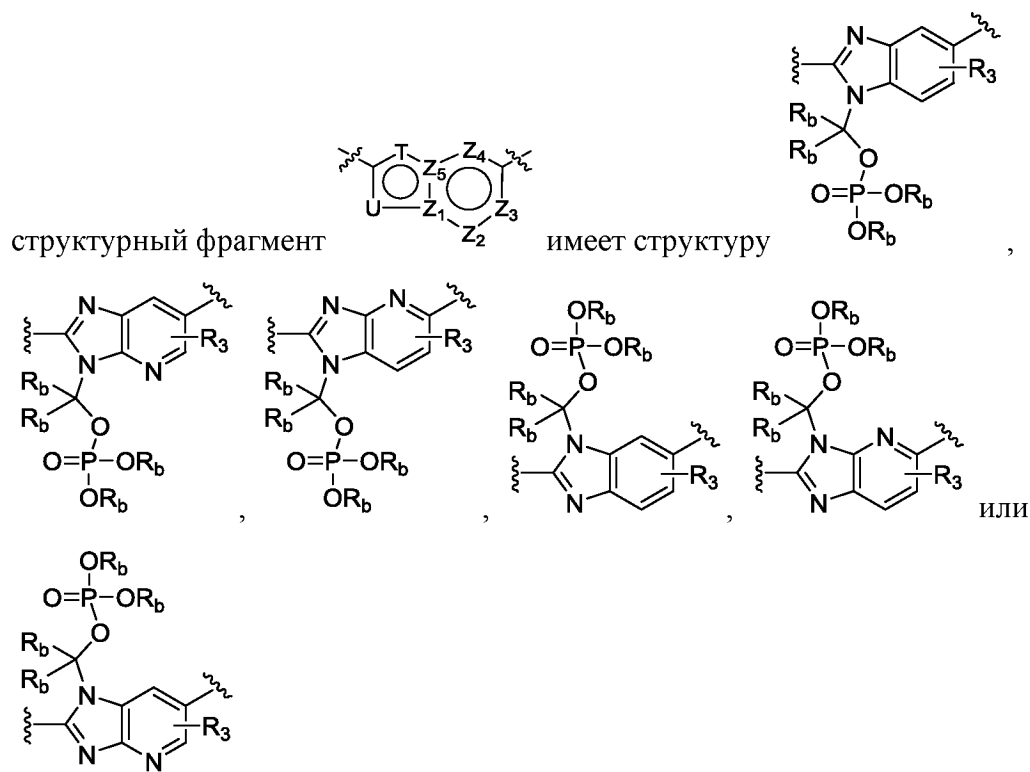
где каждый элемент T и U независимо представляет собой O, N, NR_a , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$, $\text{NC}(\text{R}_b)_2\text{OP}(\text{=O})(\text{OR}_b)_2$ или NSO_2R_a , где позволяет валентность.

[0059] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,





 или
 
 , где R₃ представляет собой H, CH₃, OH, галоген или NH₂; при этом R_a представляет собой H, CH₃ или CH₂CH₃.

[0060] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

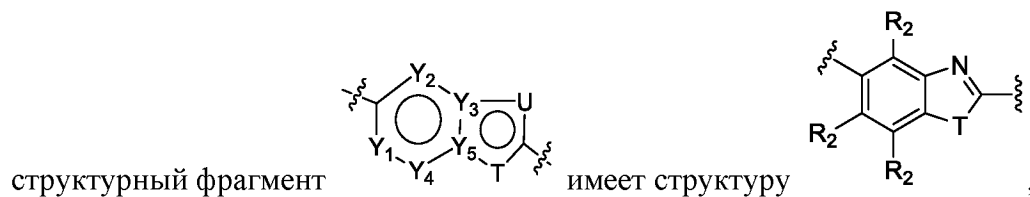


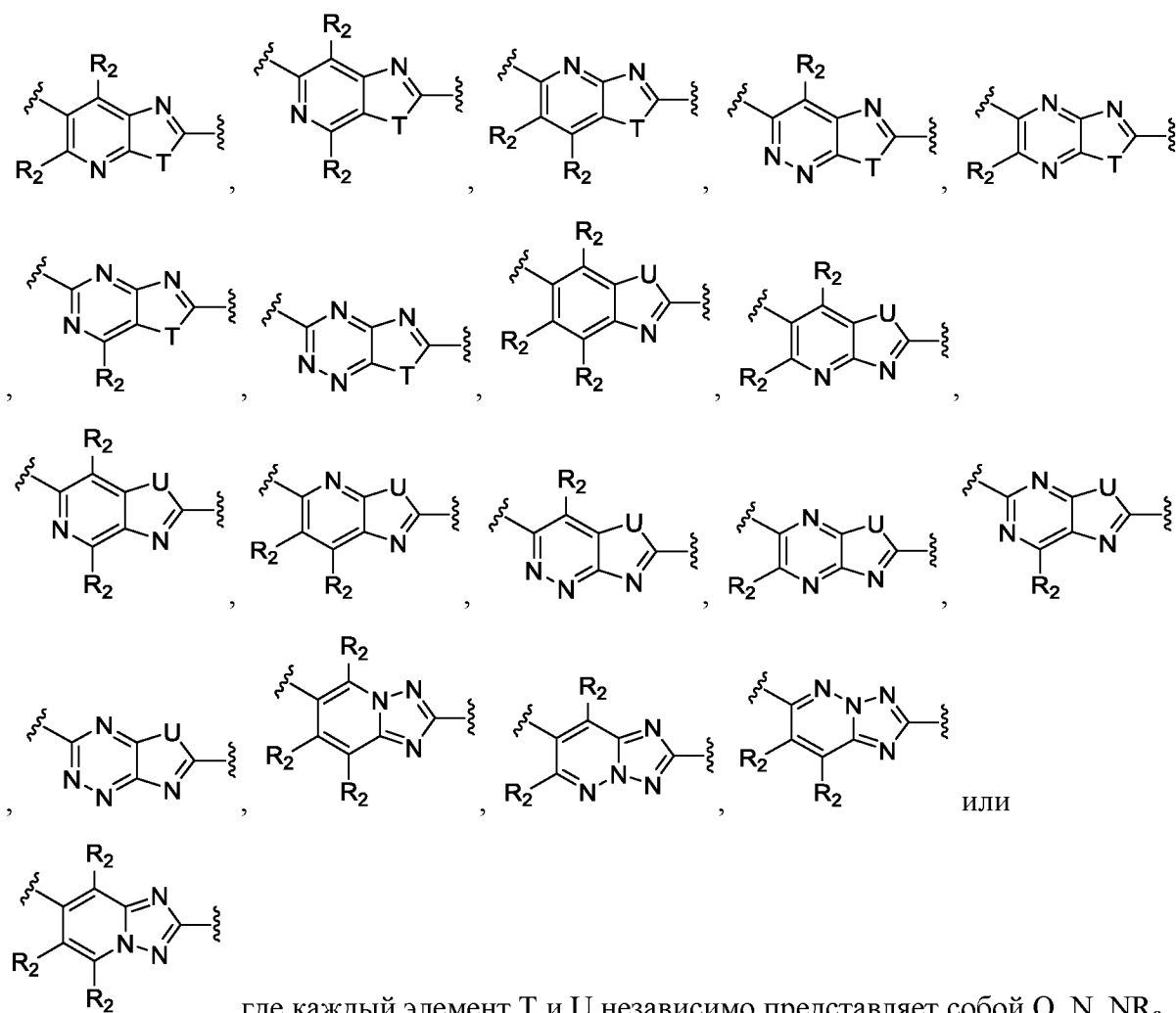
[0061] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R_b независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил.

[0062] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R_b независимо представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃ или CH(CH₃)₂.

[0063] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, соединение имеет формулу с Формулой Ic.

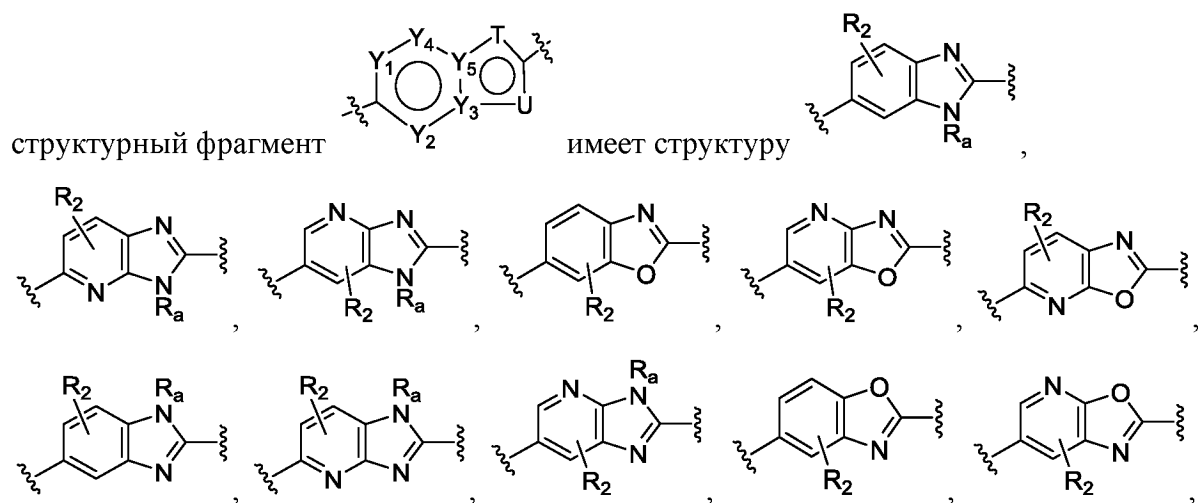
[0064] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

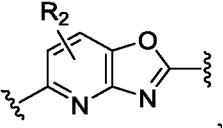
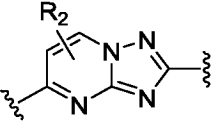
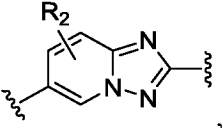




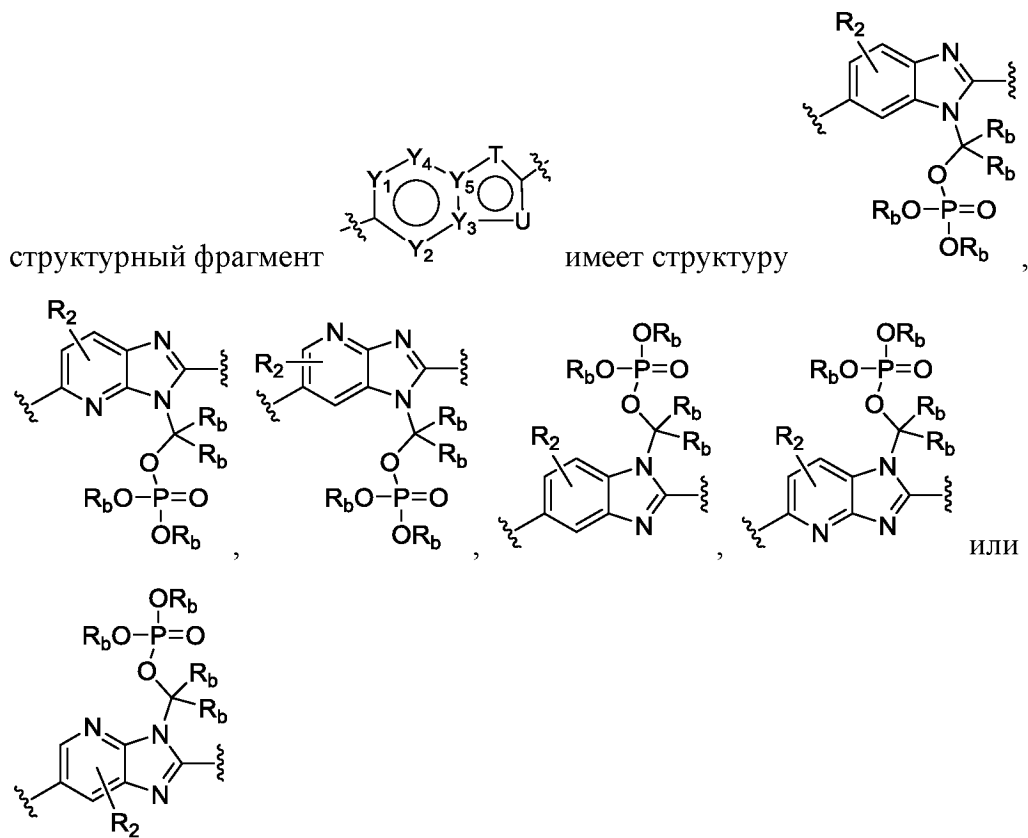
$\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$, $\text{NC}(\text{R}_b)_2\text{OP}(\text{=O})(\text{OR}_b)_2$ или NSO_2R_a , где позволяет валентность.

[0065] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,





 или
 
 , где R₂ представляет собой H, CH₃, OH, галоген или NH₂; при этом R_a представляет собой H, CH₃ или CH₂CH₃.

[0066] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

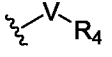
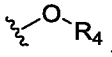


[0067] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R_b независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил.

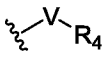
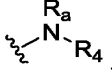
[0068] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R_b независимо представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃ или CH(CH₃)₂.

[0069] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R₂ независимо представляет собой H, CH₃, OH, NH₂, или галоген.

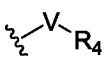
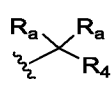
[0070] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

структурный фрагмент
 
 имеет структуру
 
 .

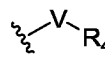
[0071] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

структурный фрагмент
 
 имеет структуру
 
 .

[0072] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

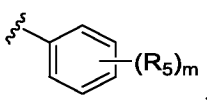
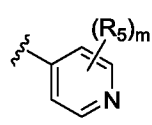
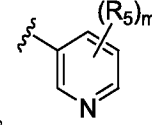
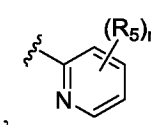
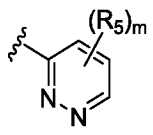
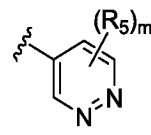
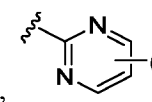
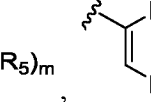
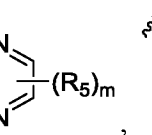
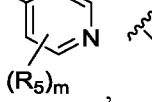
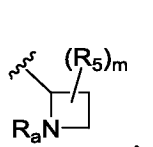
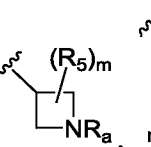
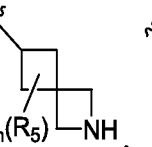
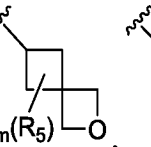
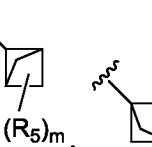
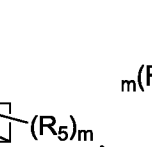
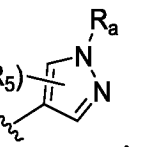
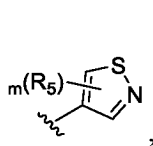
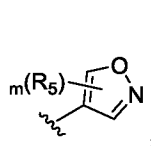
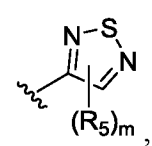
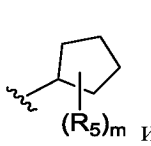
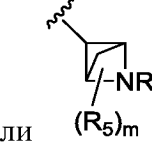
структурный фрагмент  имеет структуру .

[0073] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, V и R₄

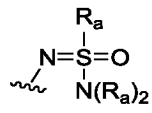
структурного фрагмента  вместе образуют (C₄-C₁₀)гетероспироалкил.

[0074] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, V отсутствует.

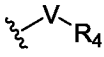
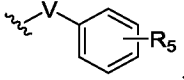
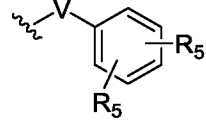
[0075] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, R₄

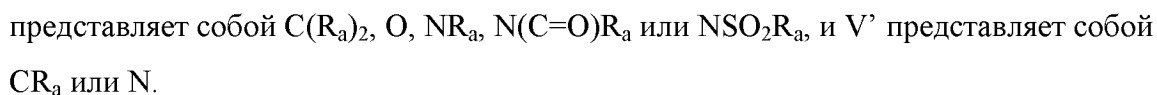
представляет собой (C₁-C₆)алкил, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  или , при этом m представляет собой целое от 0 до 3.

[0076] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R₅ независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, галоген, OR_a, OH, NH₂,

N(R_a)COR_a, CN, CF₃, (C₁-C₆)галогеналкил или , и каждый элемент R_a независимо представляет собой H, (C₂-C₆)алкенил или (C₁-C₆)алкил.

[0077] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

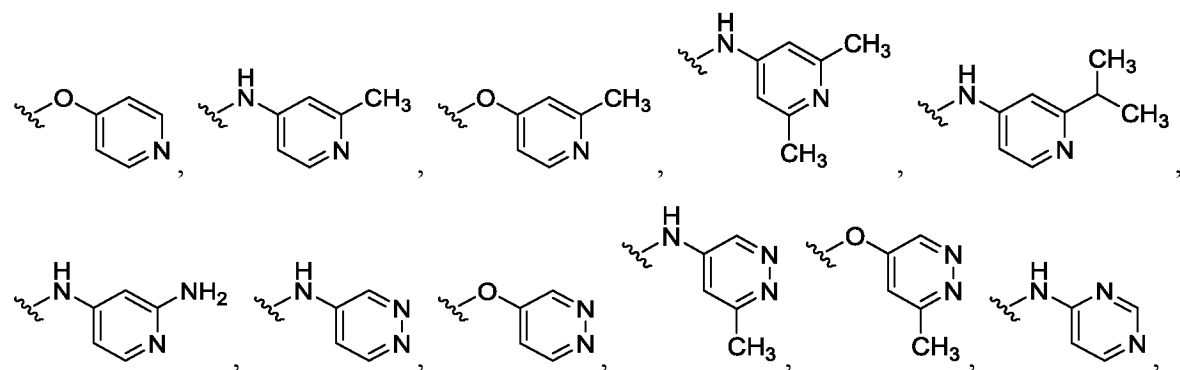
структурный фрагмент  имеет структуру , ,

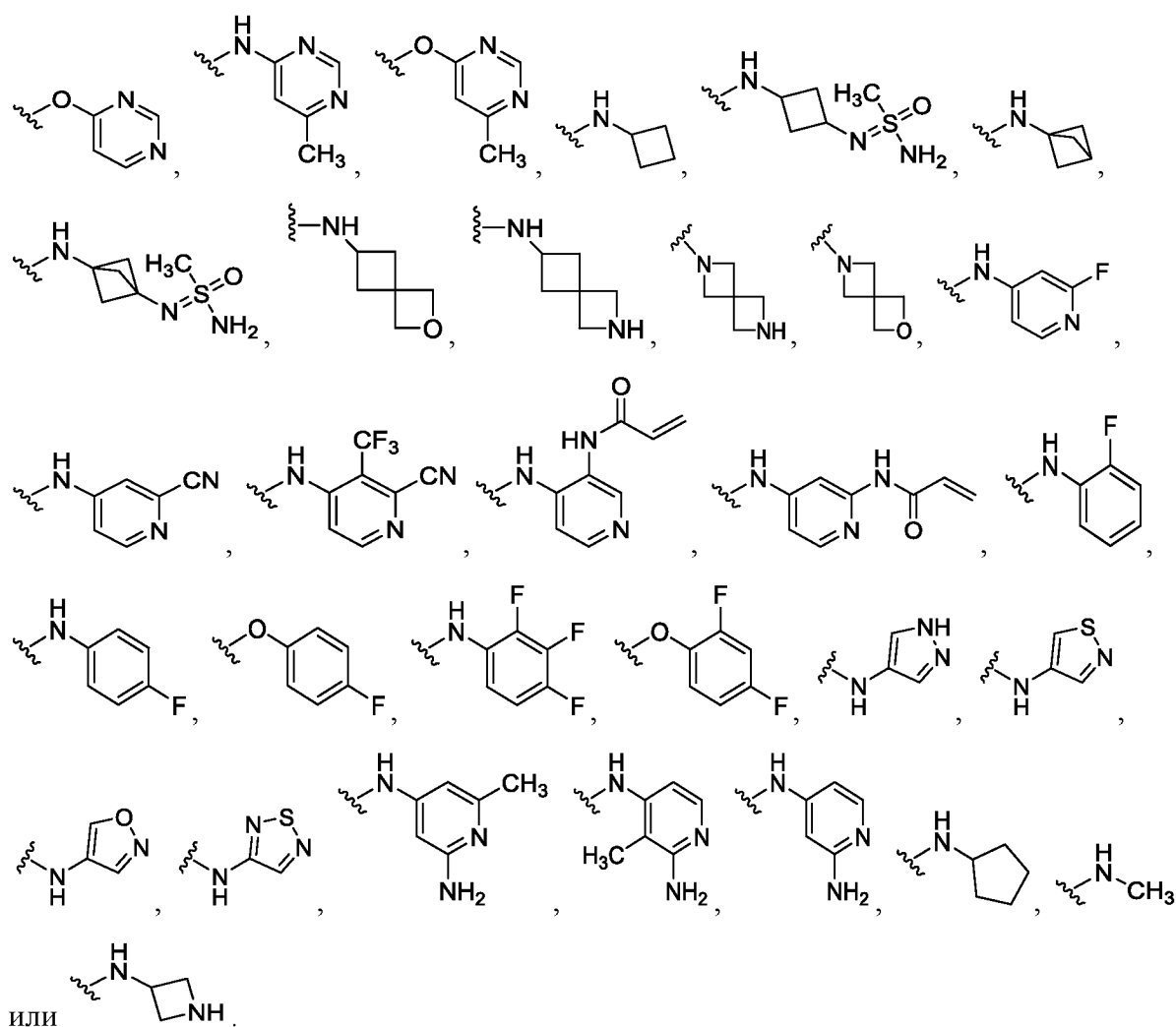


элемент R₅ независимо представляет собой H, CH₃, галоген, OH, CN, , CF₃, (C₁-C₆)галогеналкил или NH₂.

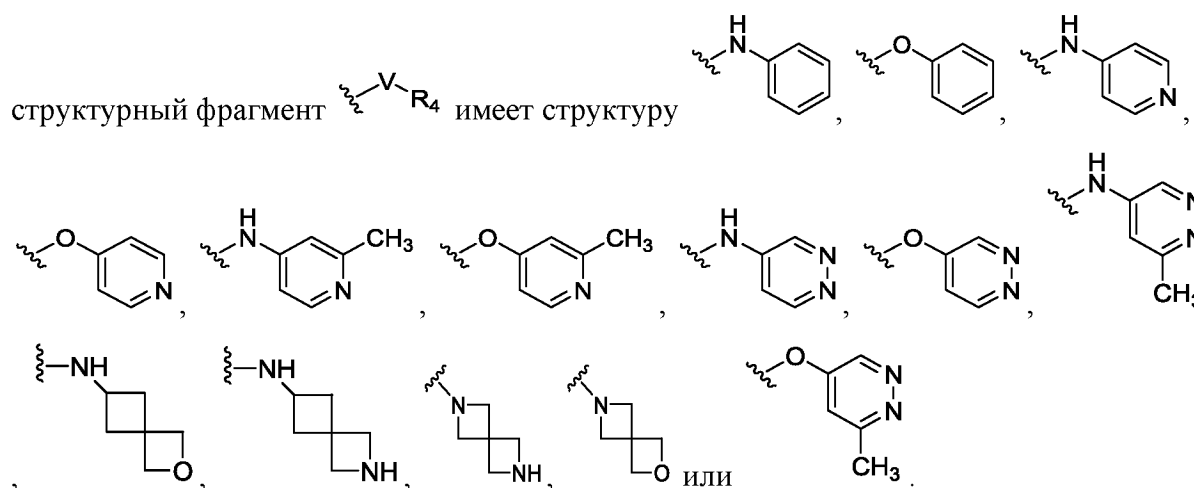
[0080] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, каждый элемент R_n представляет собой H, CH_3 , или CH_2CH_3 .

структурный фрагмент $\sim V-R_4$ имеет структуру

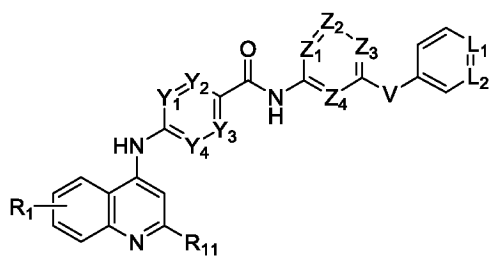




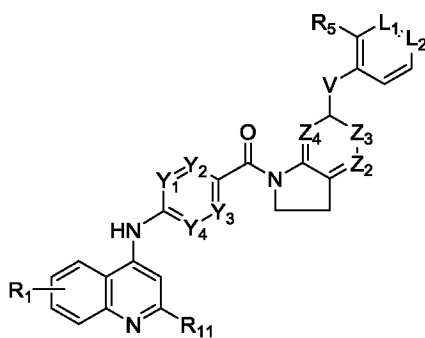
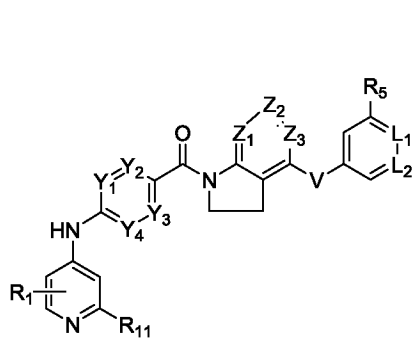
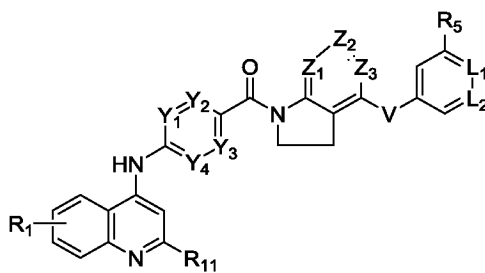
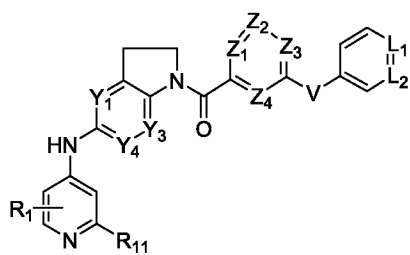
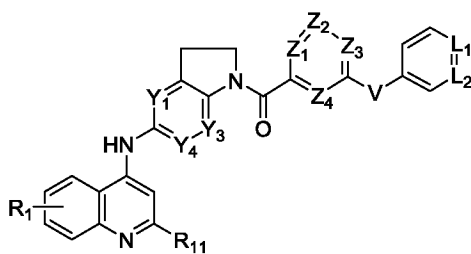
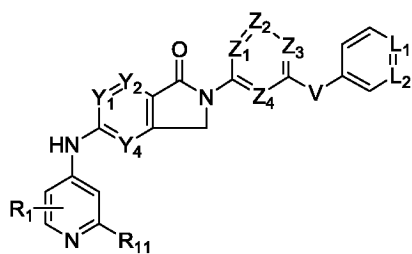
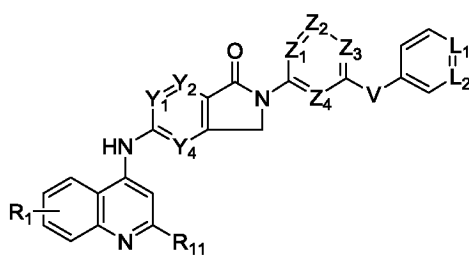
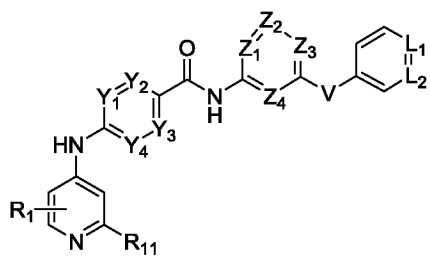
[0082] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

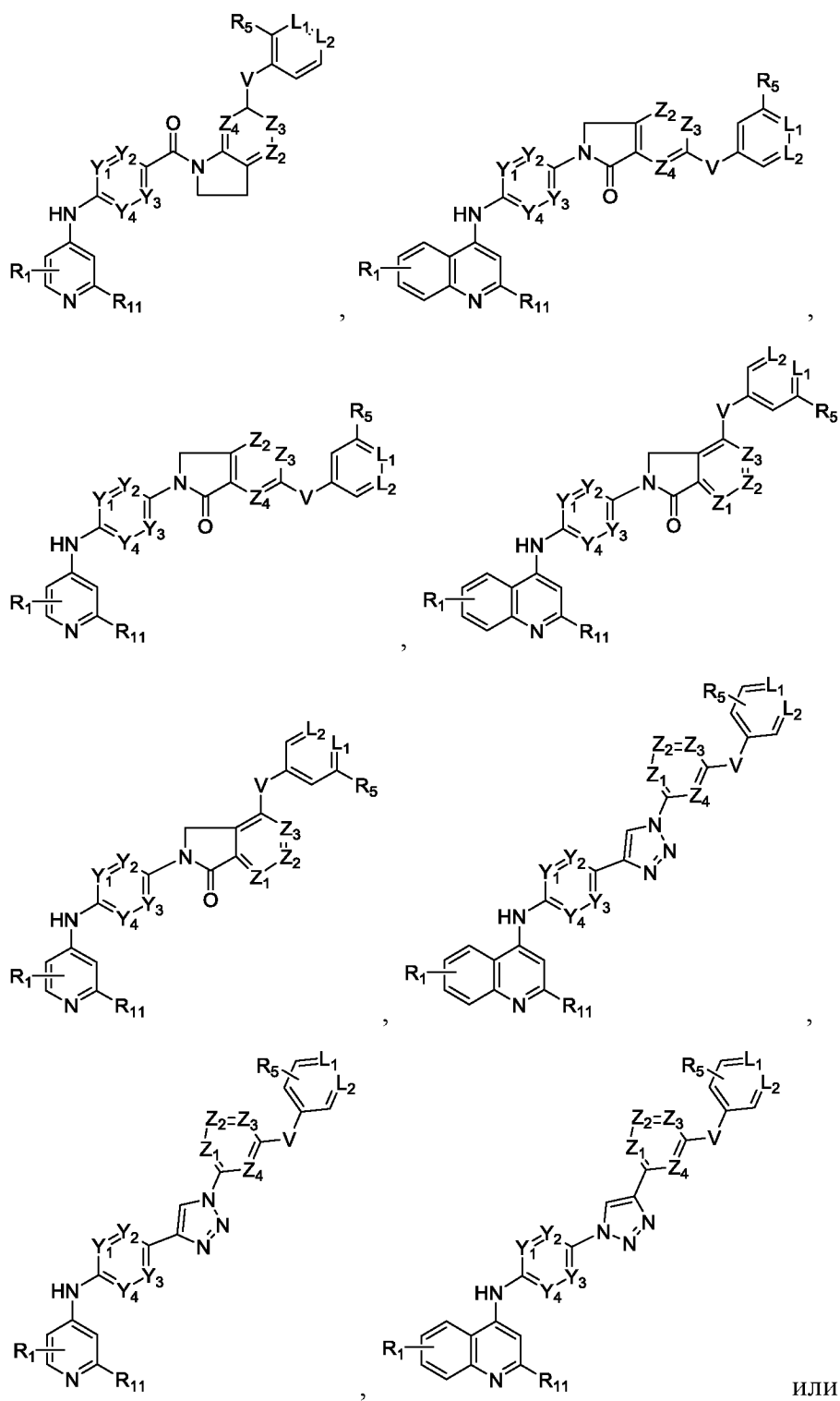


[0083] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

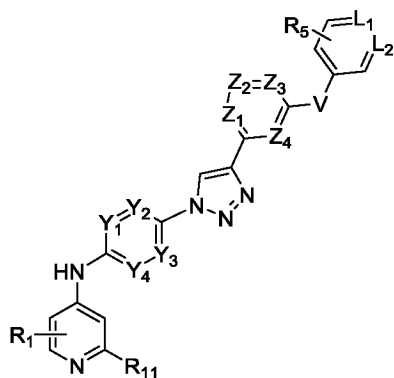


соединение с Формулой Ia имеет структуру



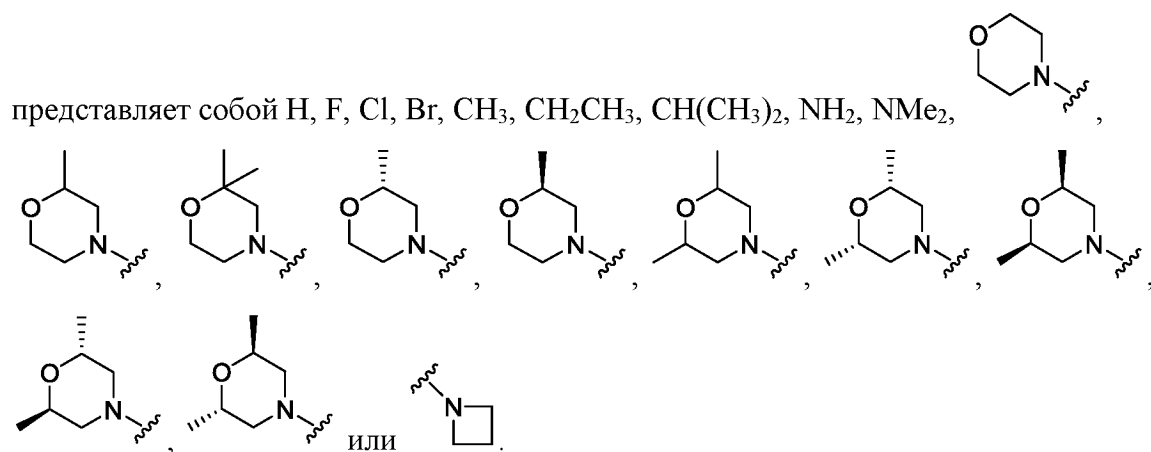


ИЛИ

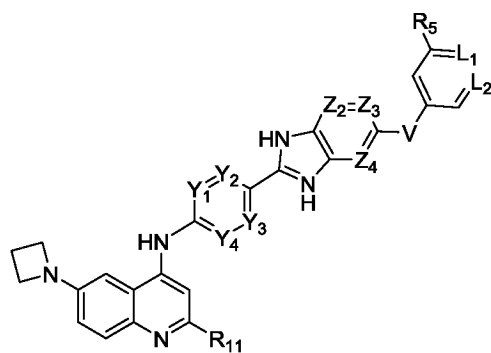


где R₁ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, N(R_a)₂, (C₃-C₇)гетероциклоалкил или галоген; R₅ и R₁₁ каждый независимо представляют собой H или CH₃; Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, L₁ и L₂ каждый независимо представляют собой SH или N; и V представляет собой NH или O.

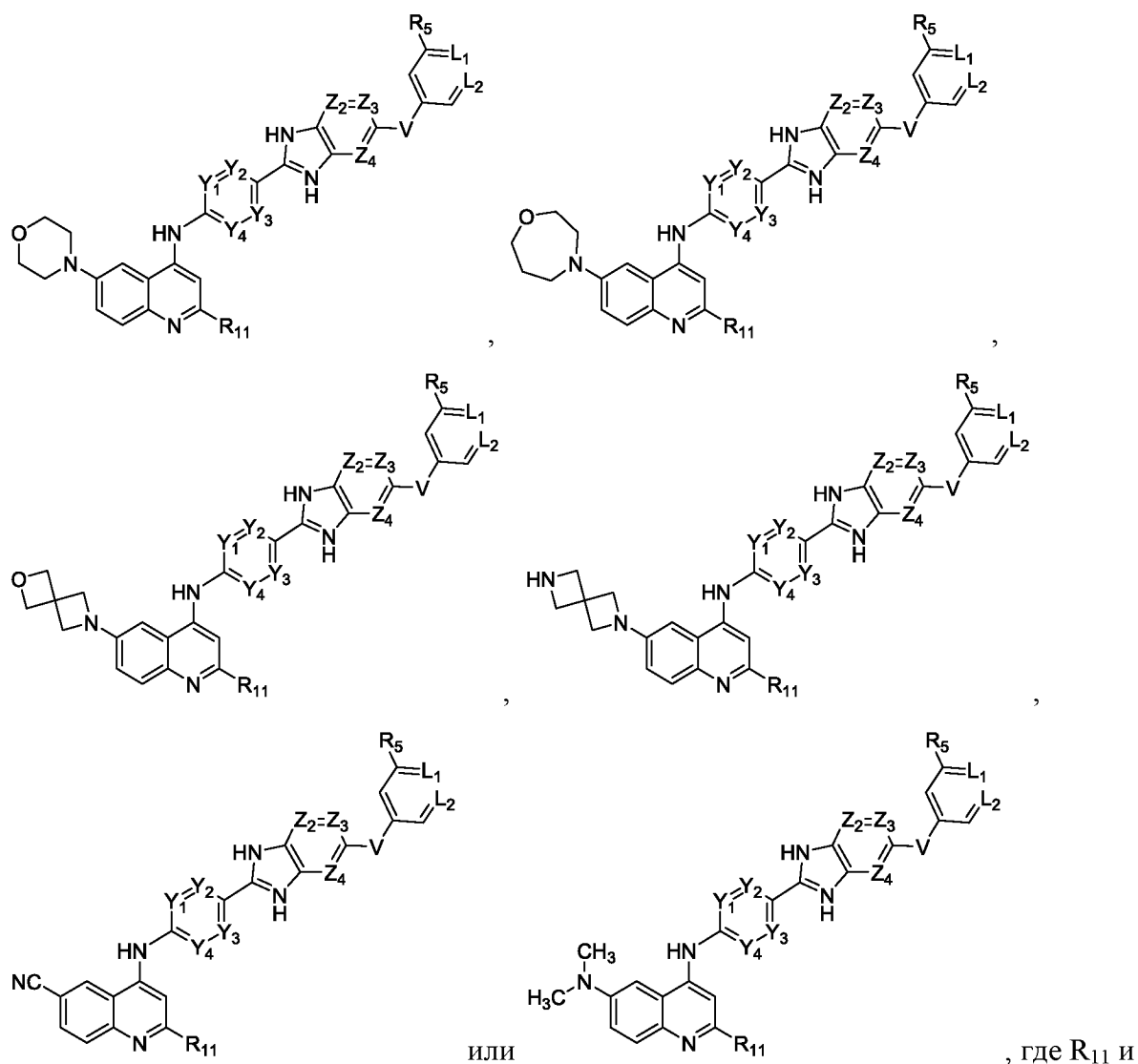
[0084] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, R_1



[0085] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

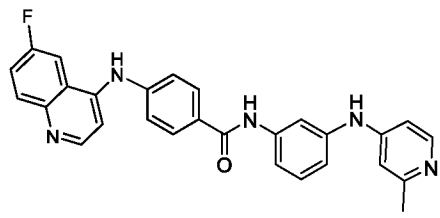


соединение с Формулой Ib имеет структуру

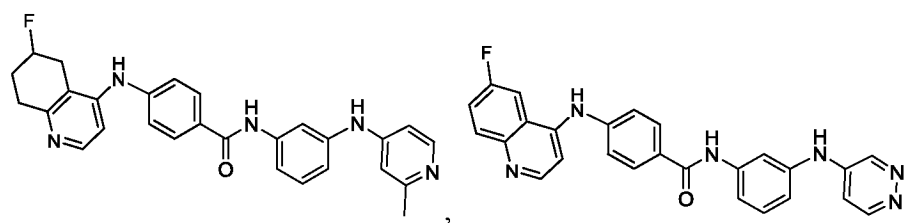


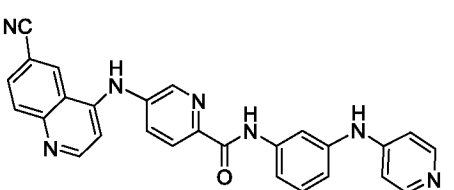
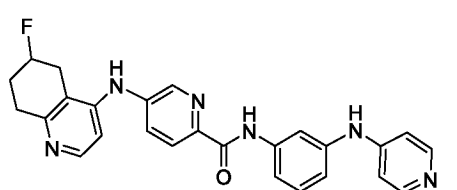
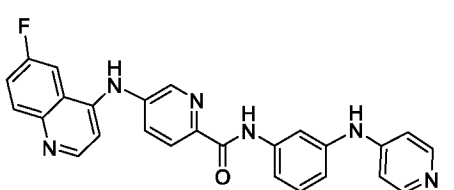
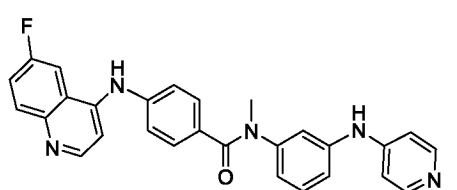
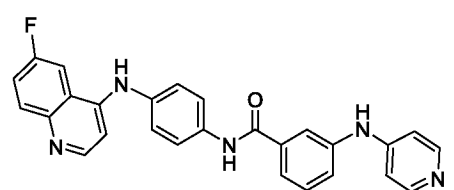
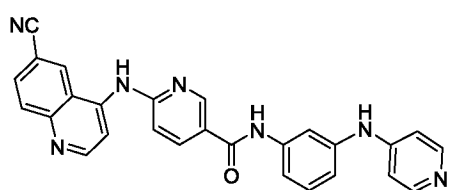
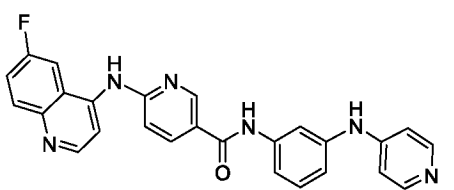
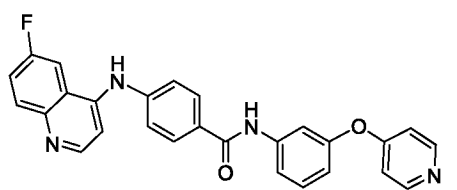
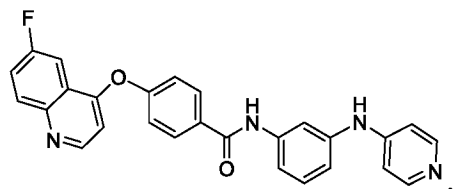
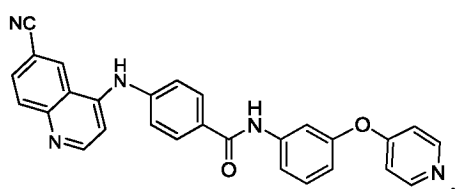
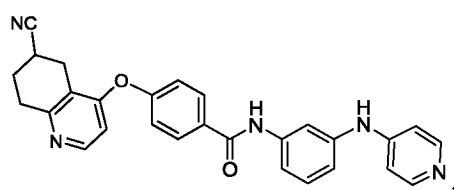
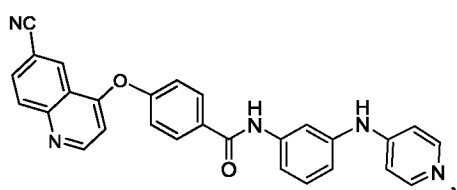
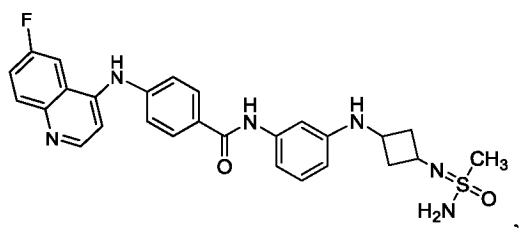
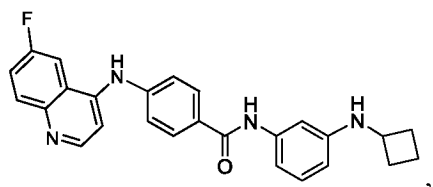
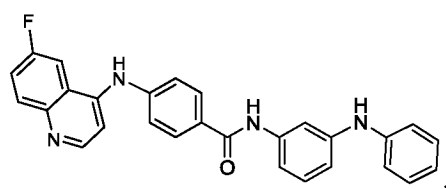
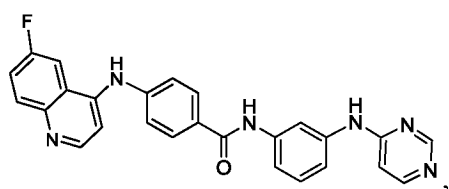
R_5 каждый независимо представляют собой H или CH_3 ; и $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Z_2, Z_3$ и Z_4 каждый независимо представляют собой CH или N.

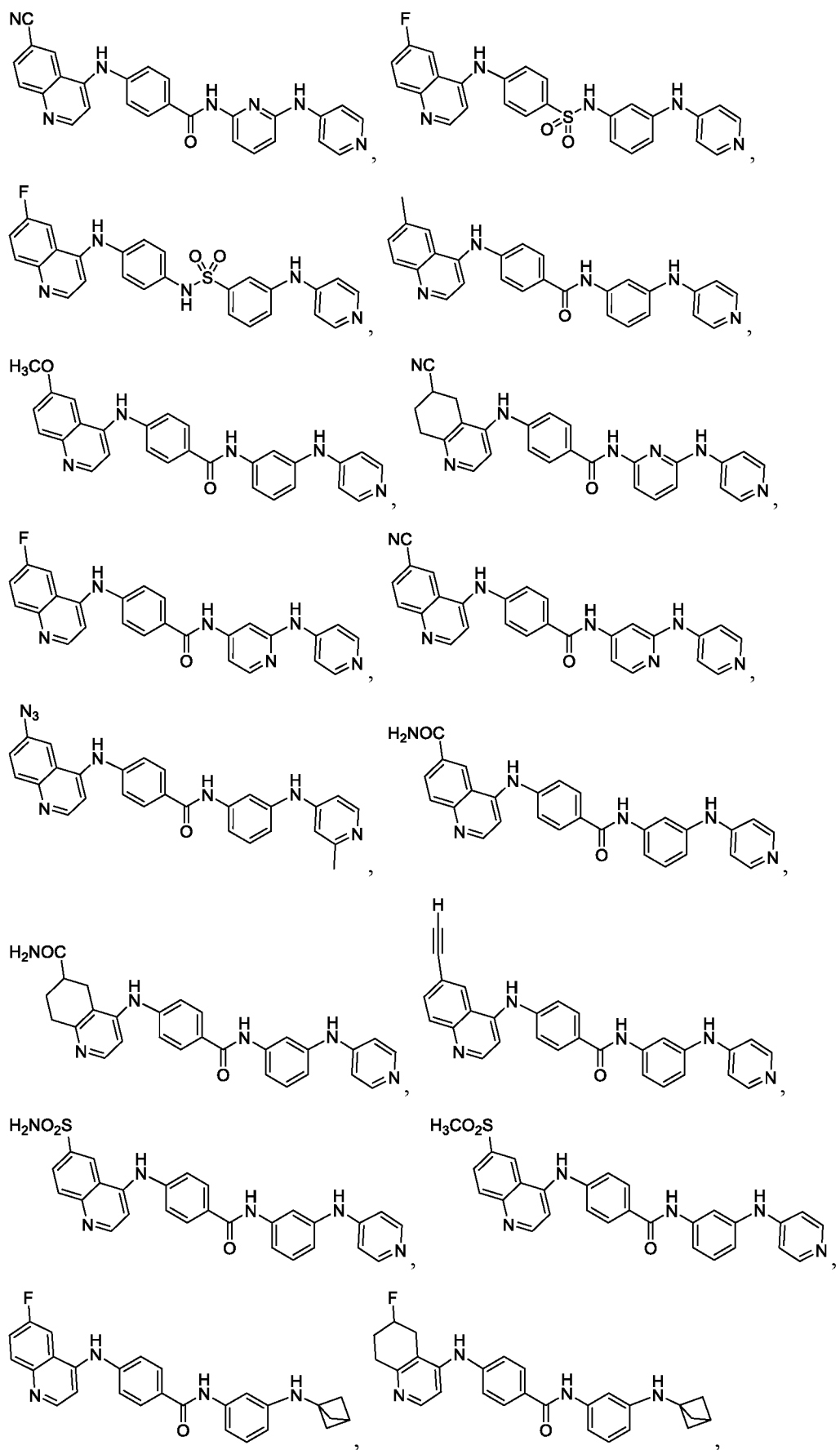
[0086] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

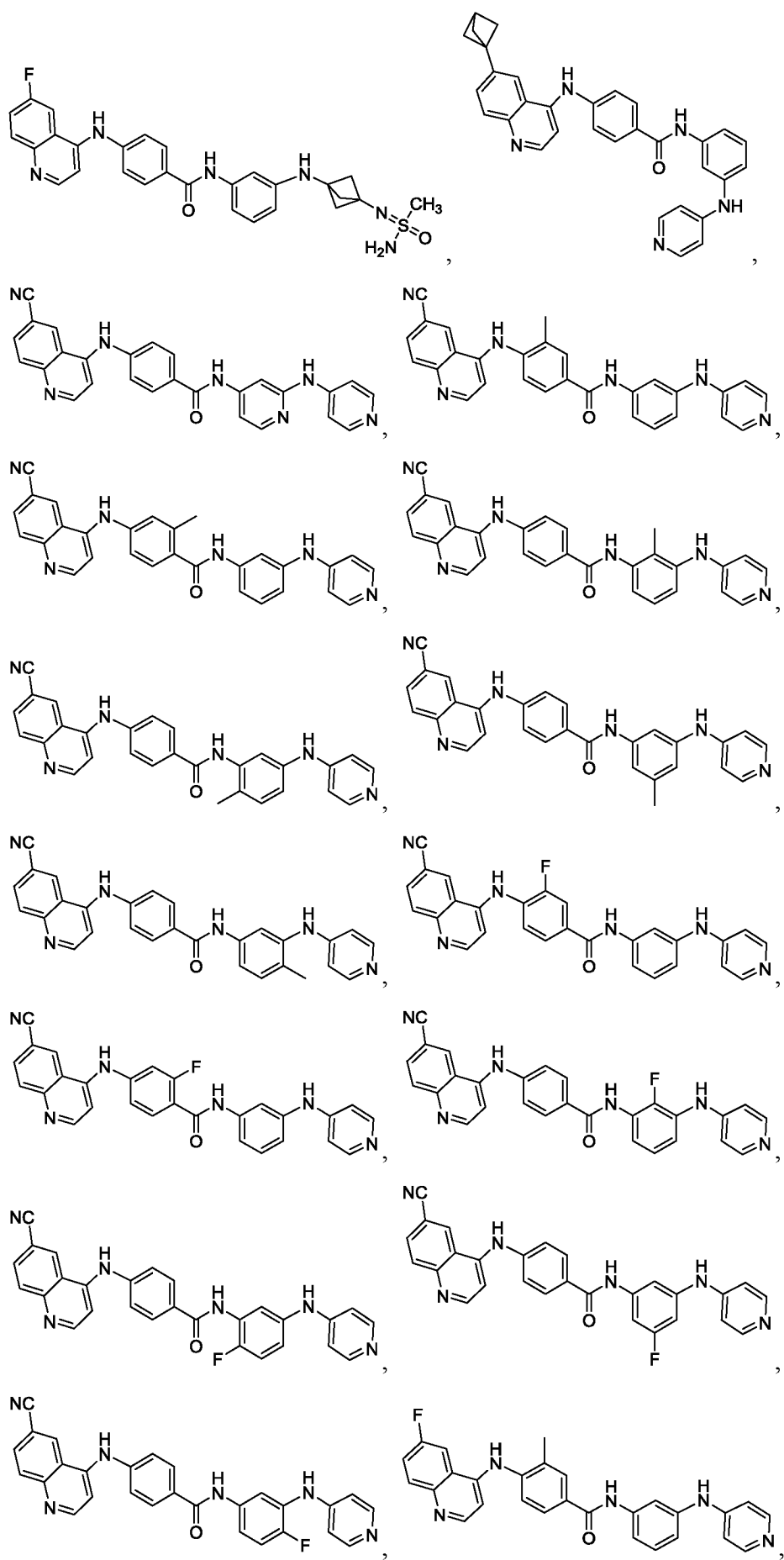


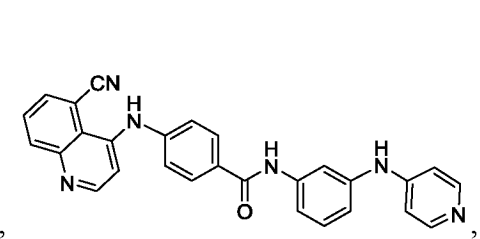
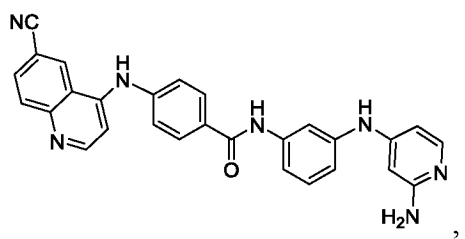
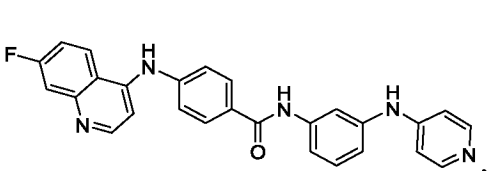
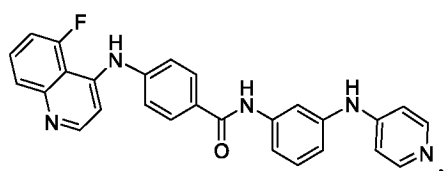
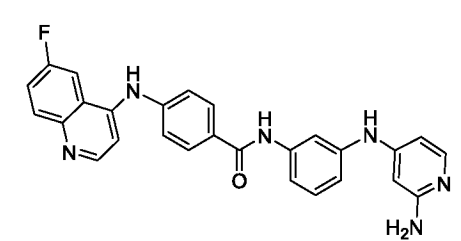
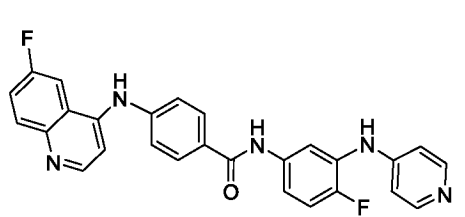
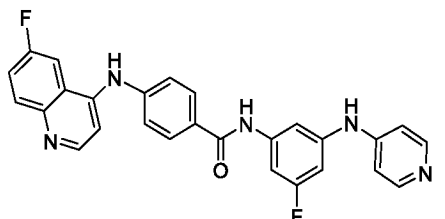
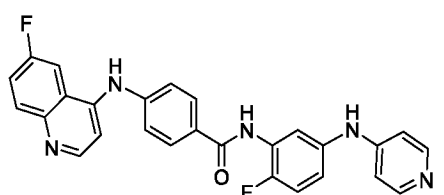
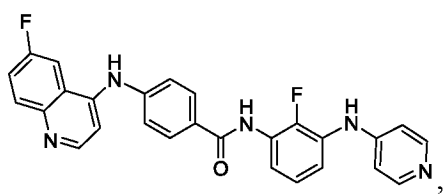
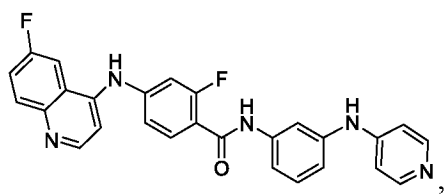
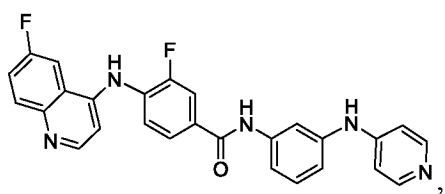
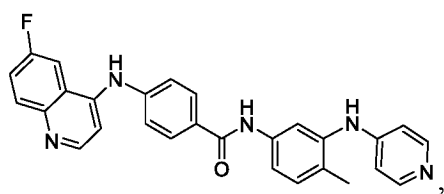
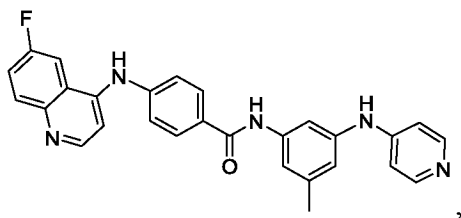
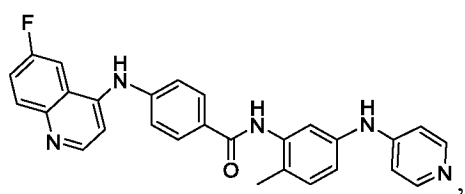
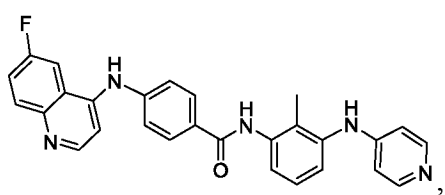
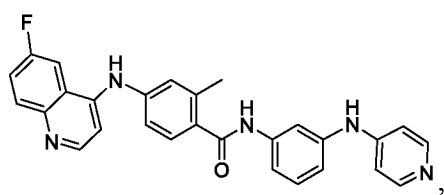
соединение с Формулой Ia представляет собой

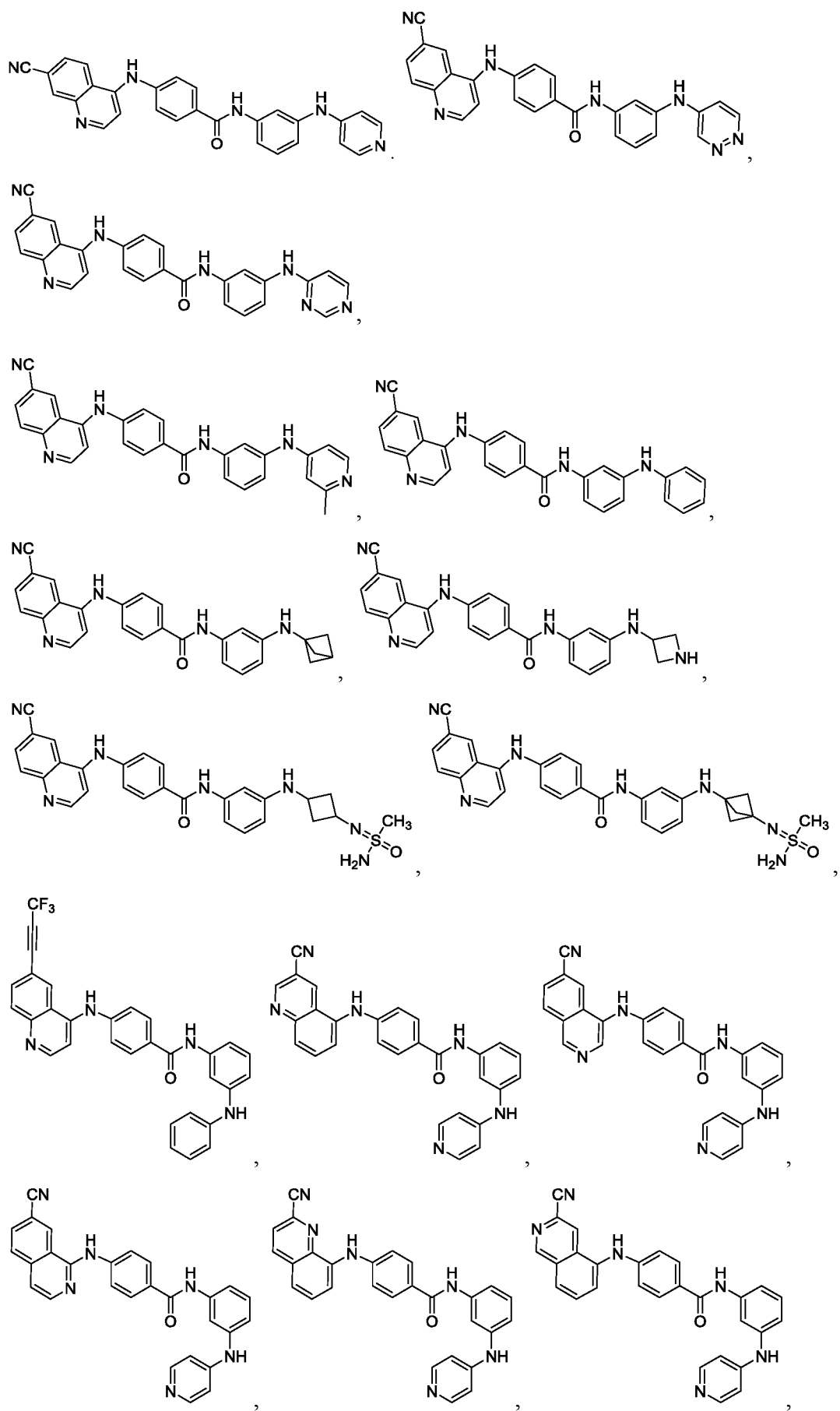


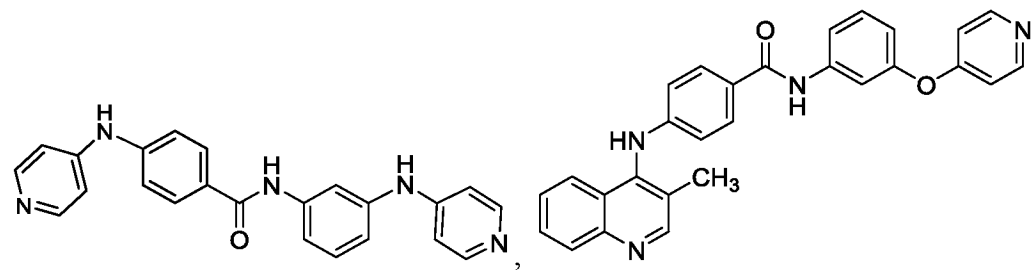
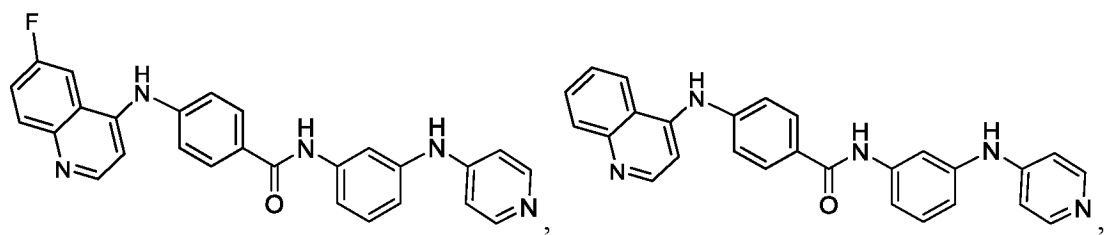
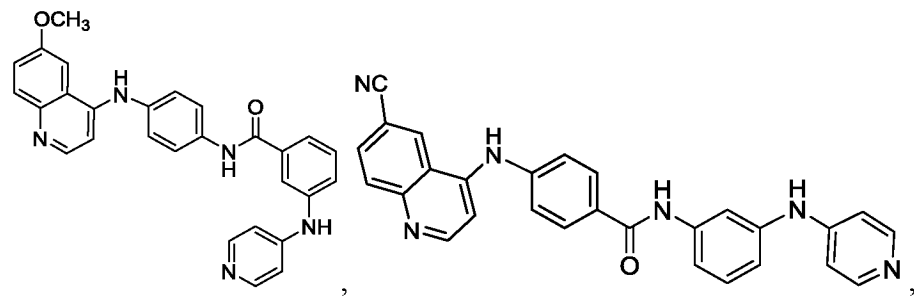
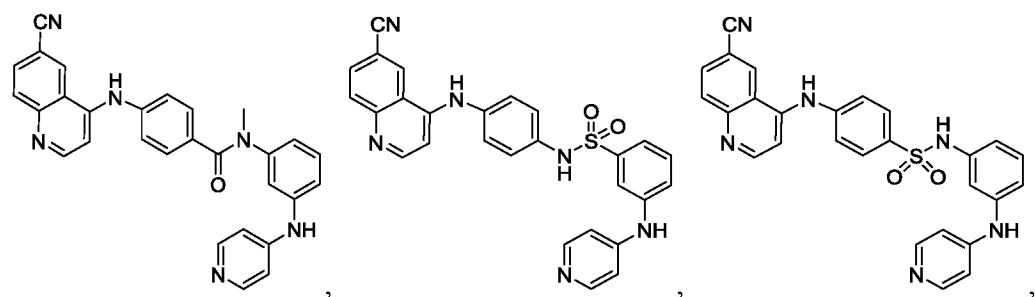
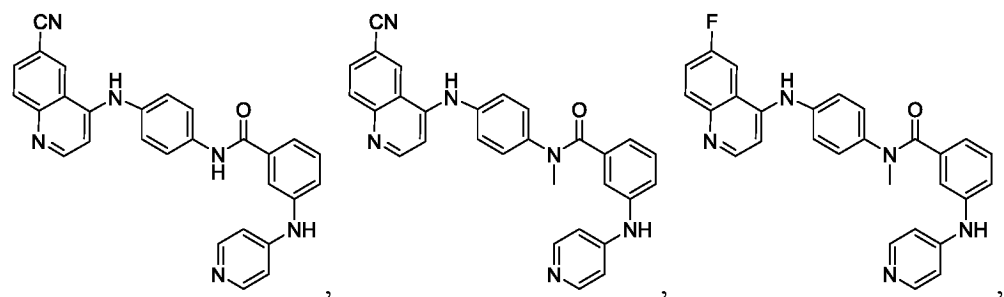
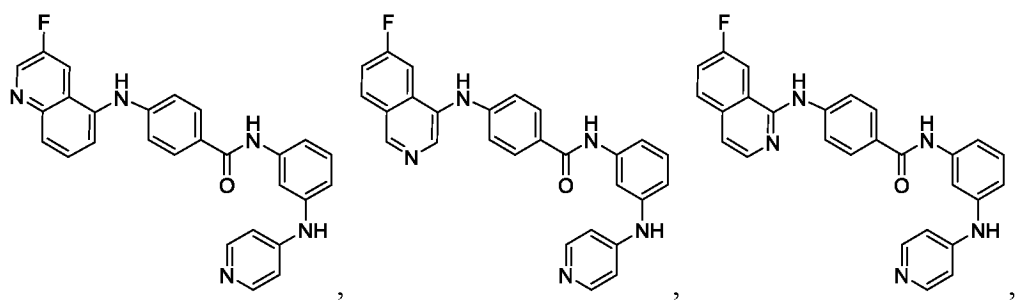


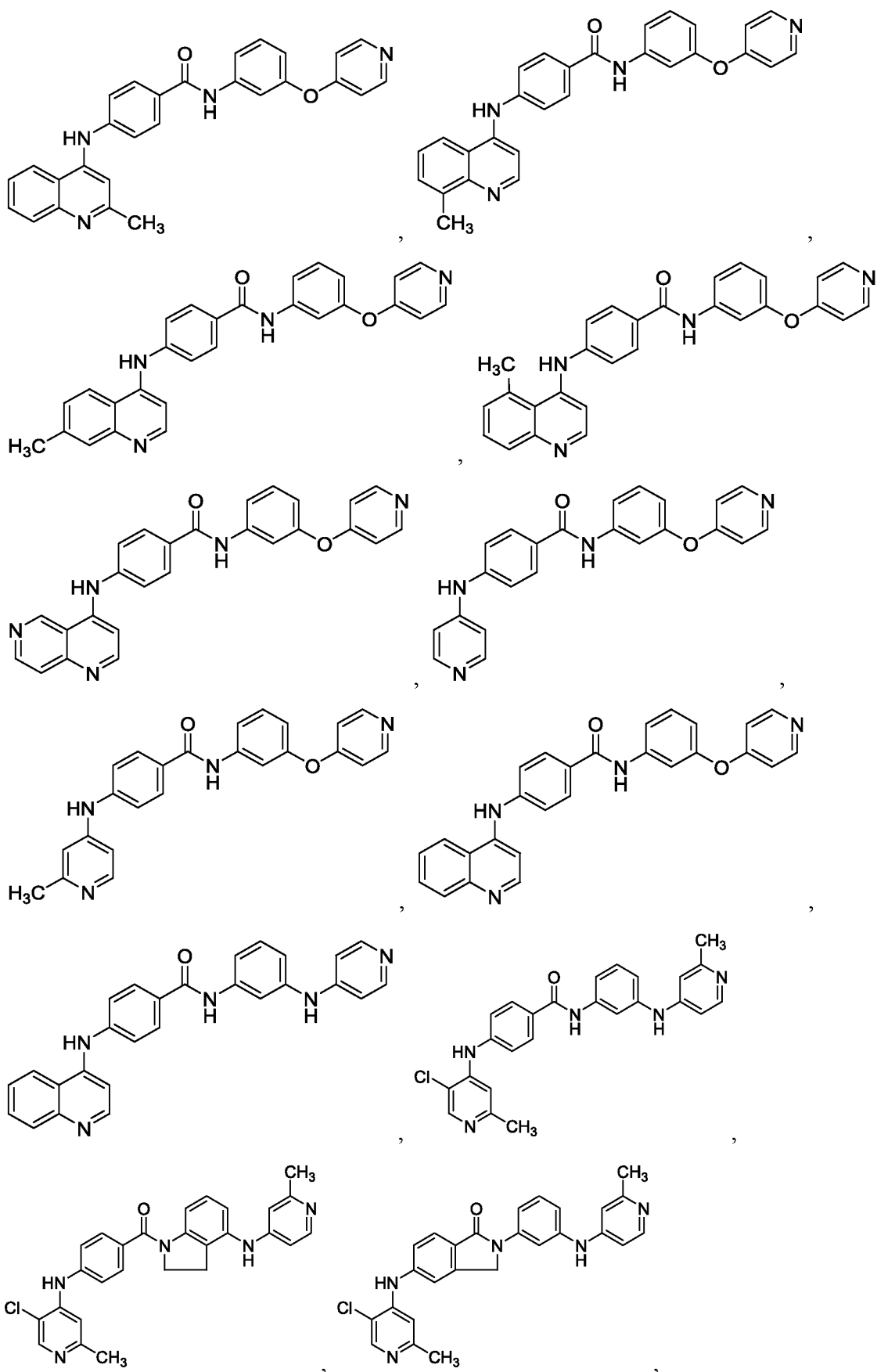


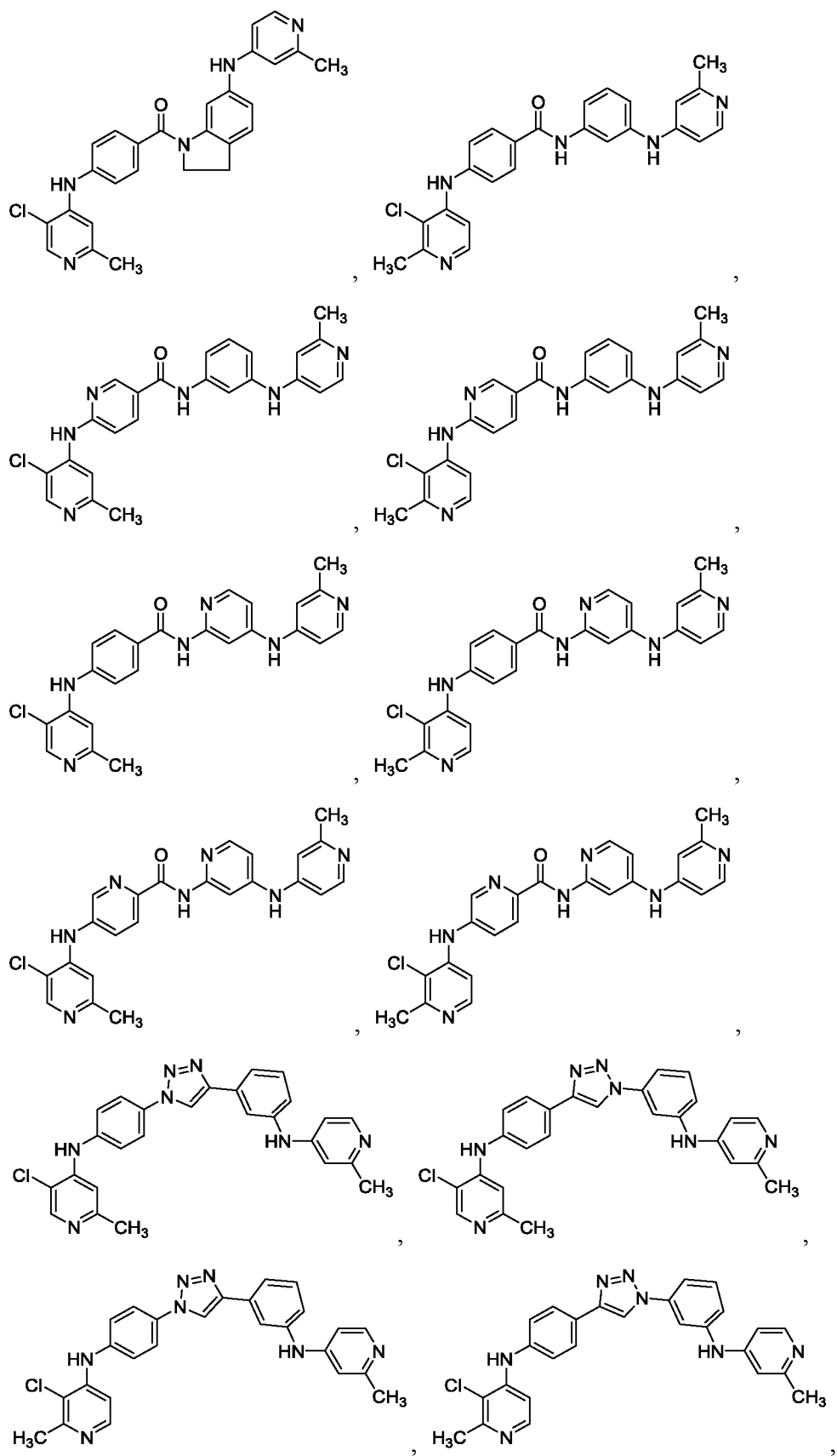


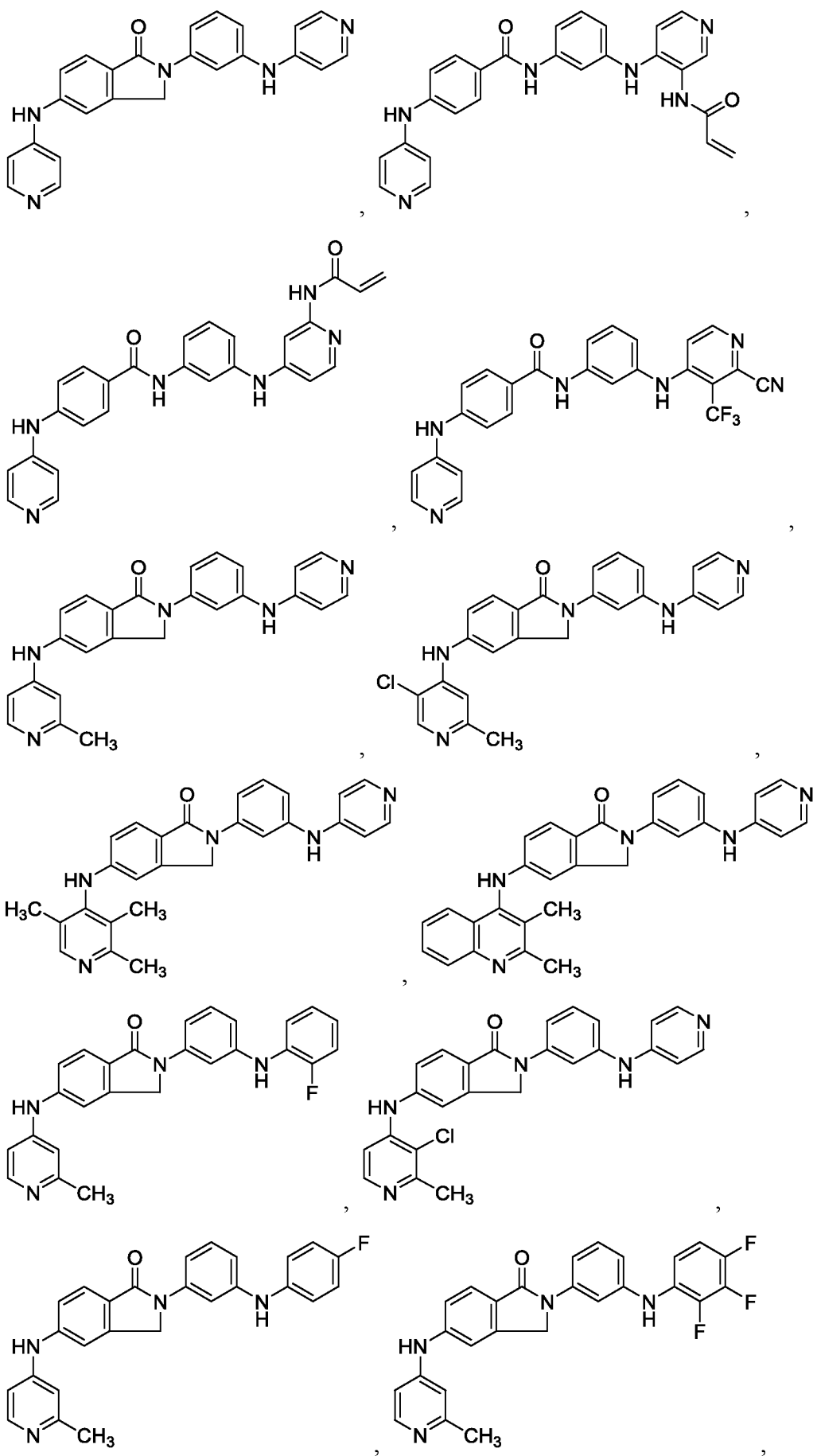


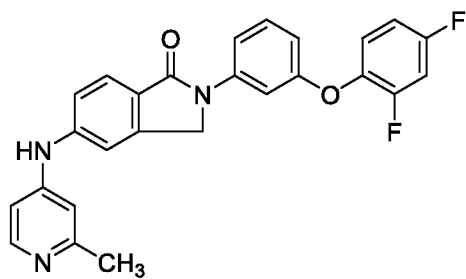




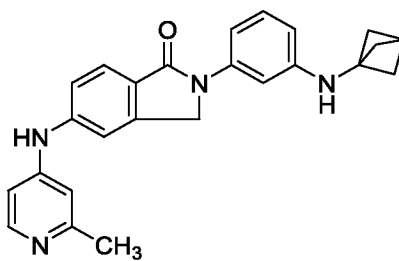




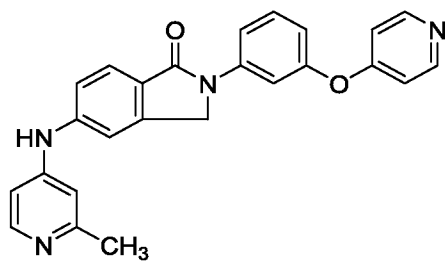




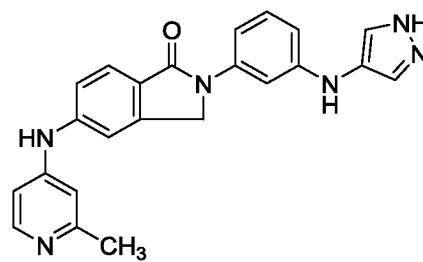
,



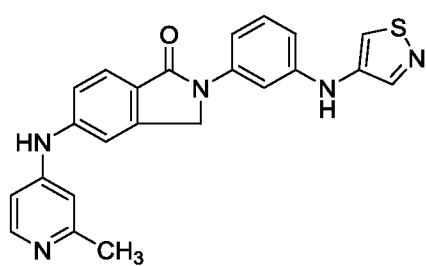
,



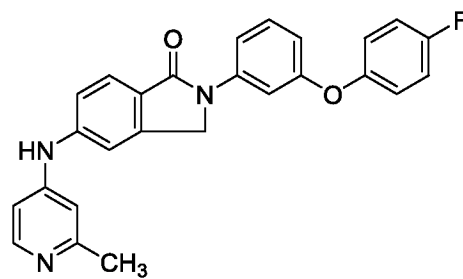
,



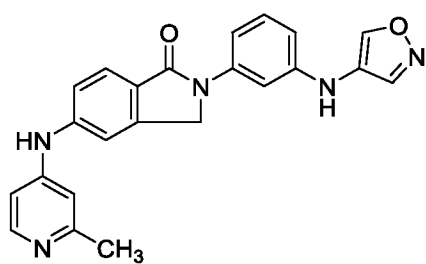
,



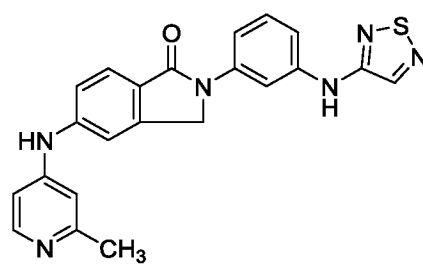
,



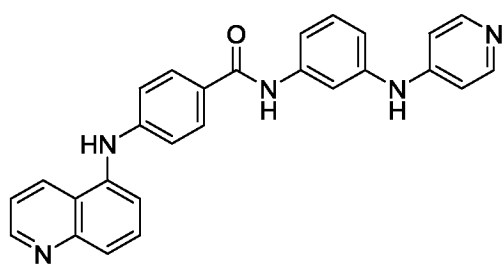
,



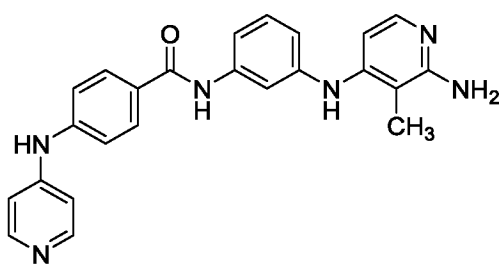
,



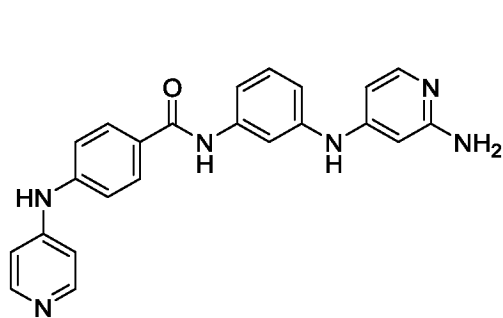
,



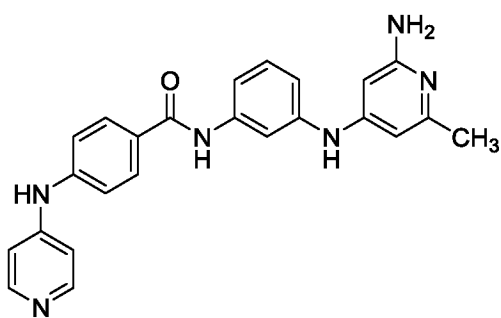
,



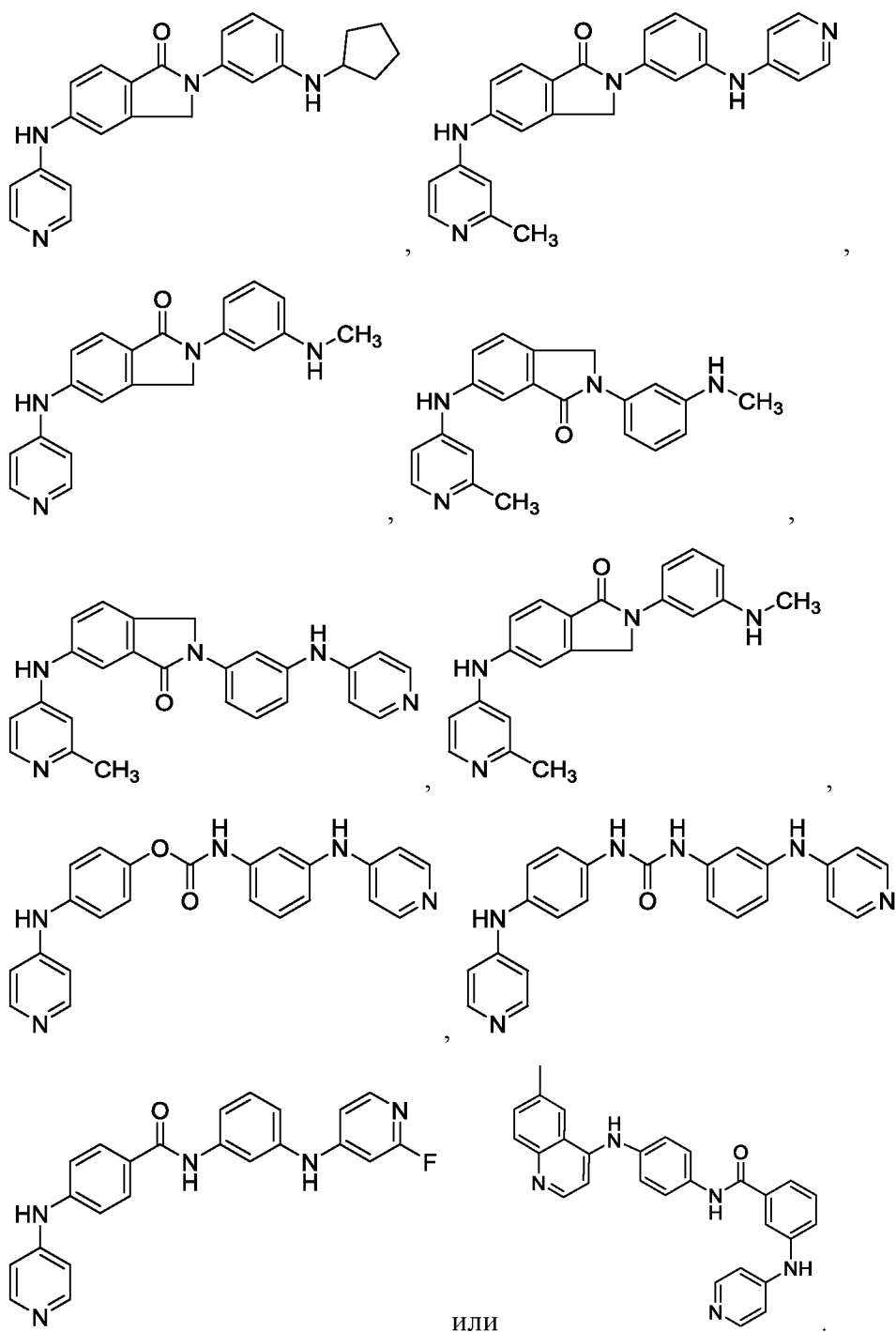
,



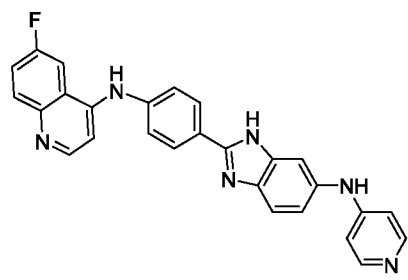
,



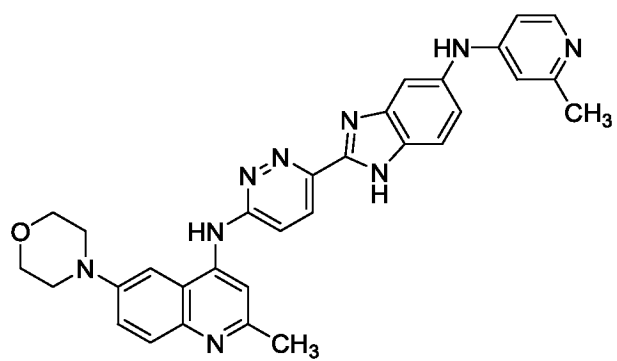
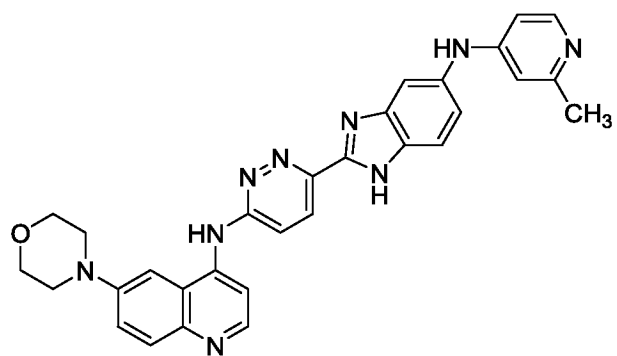
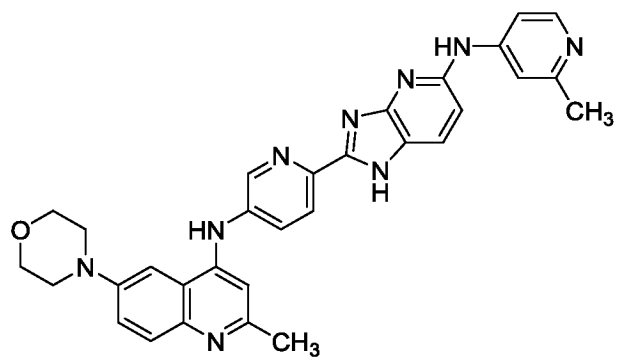
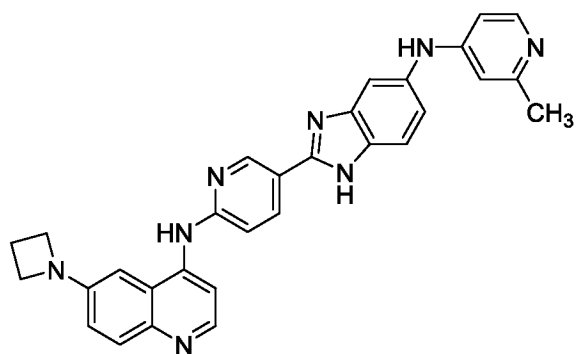
,

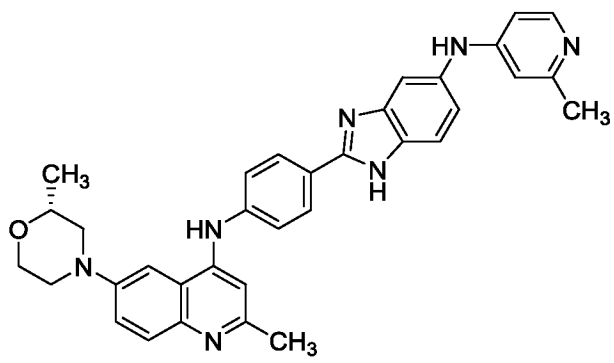
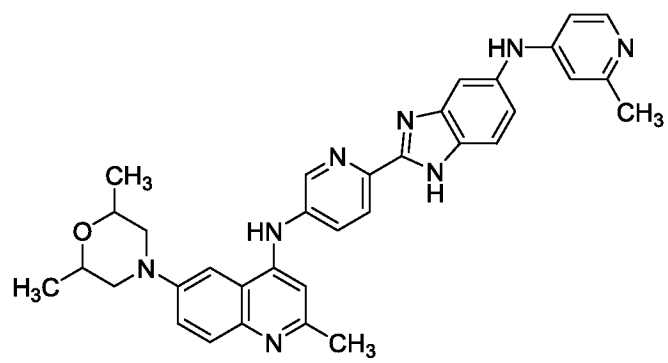
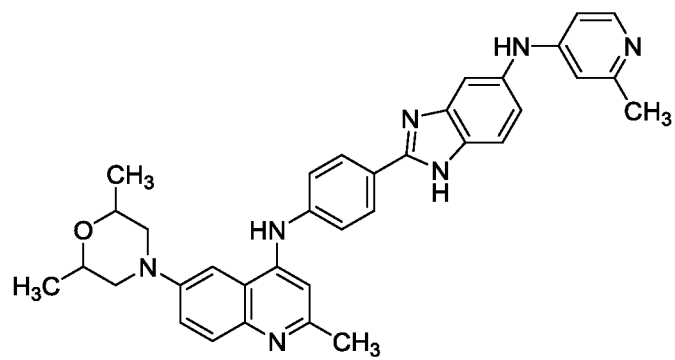
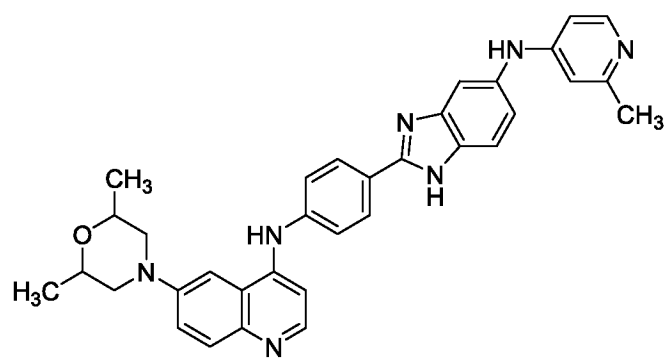


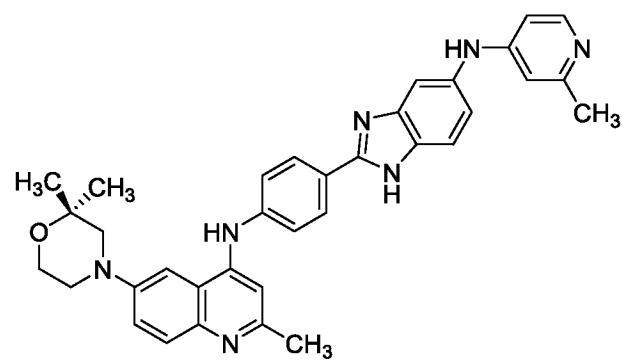
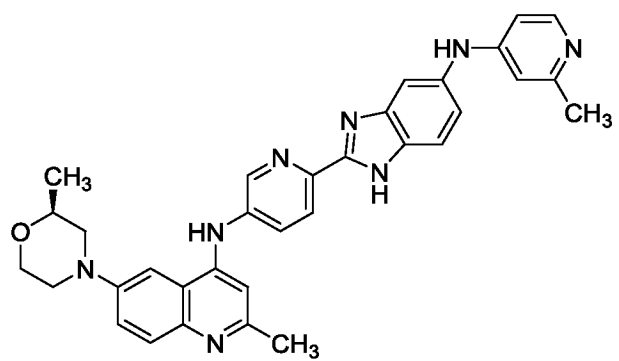
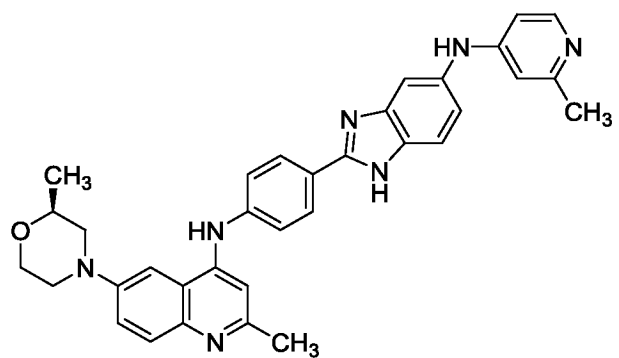
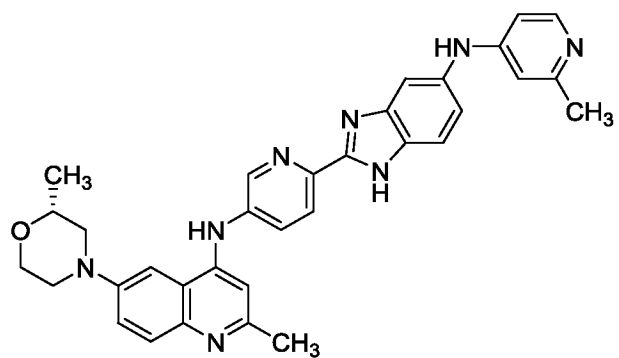
[0087] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

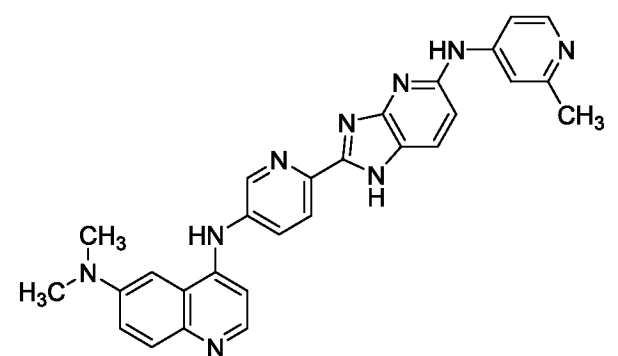
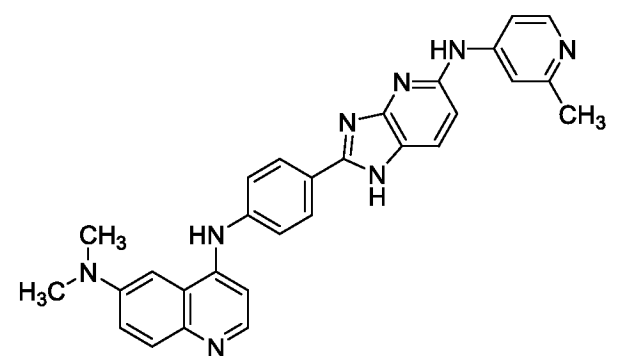
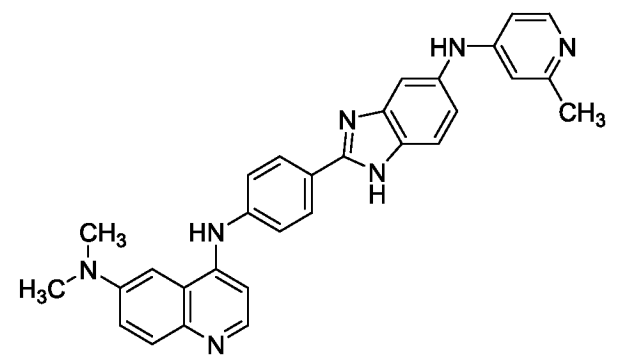
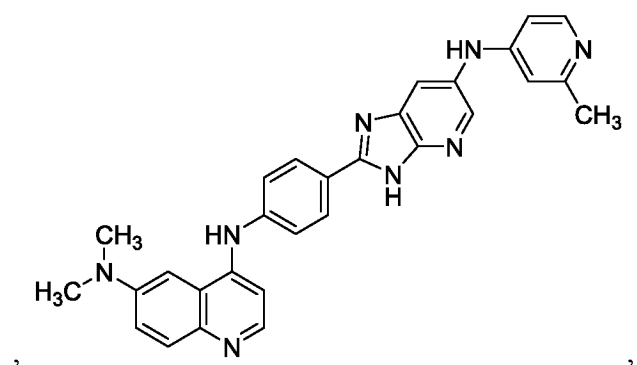


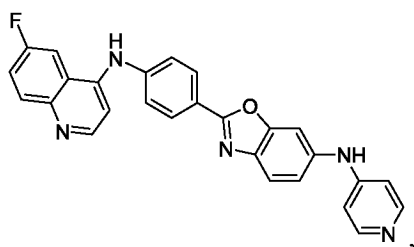
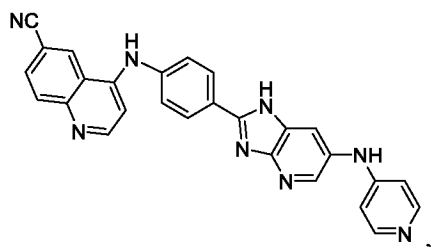
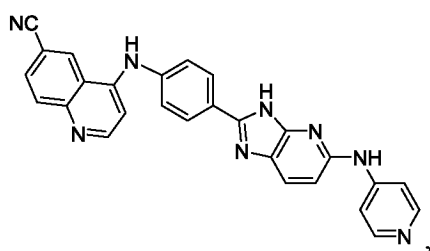
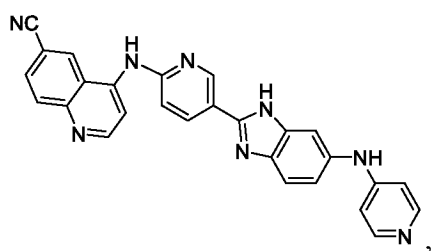
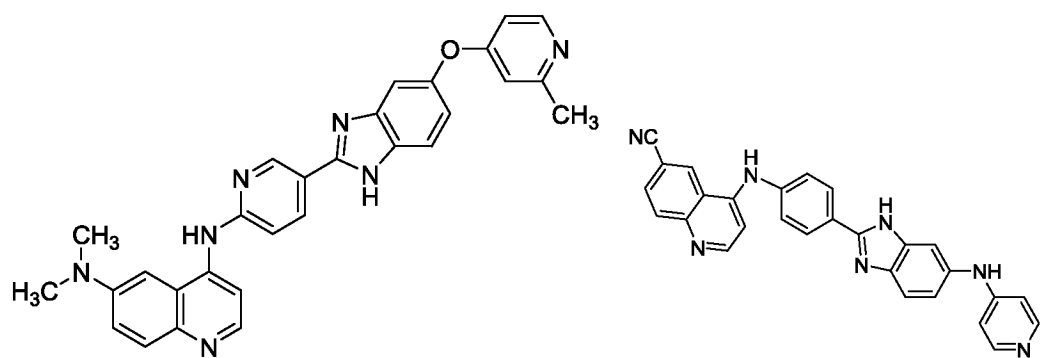
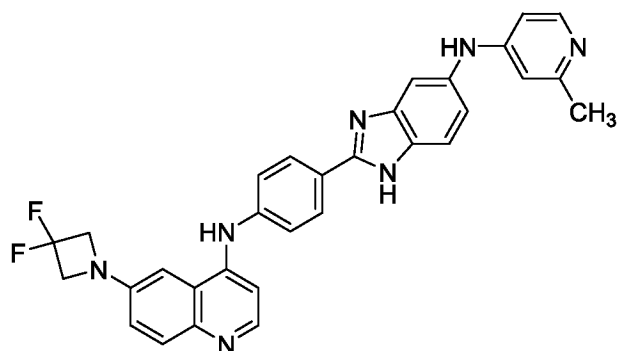
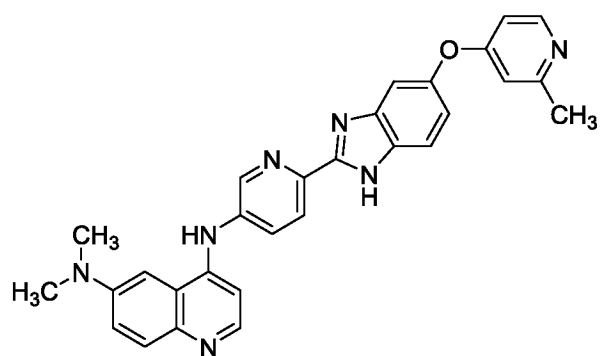
соединение с Формулой Ib представляет собой

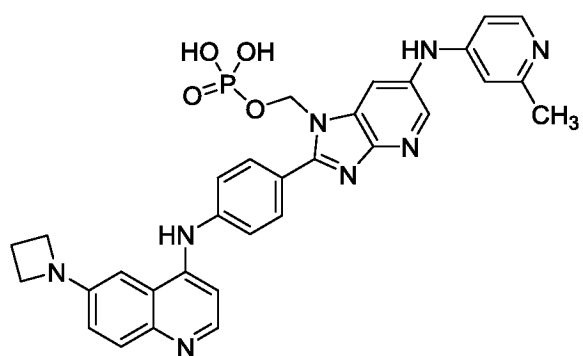
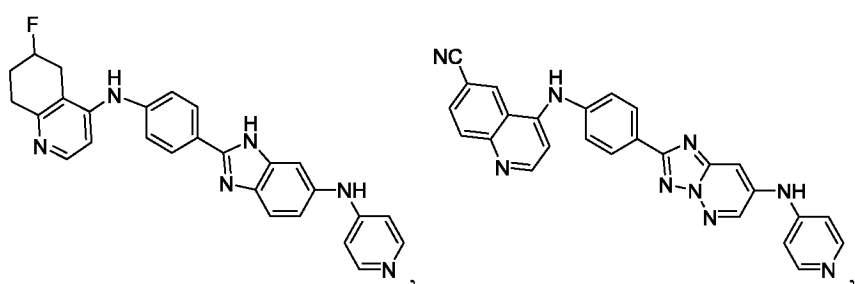
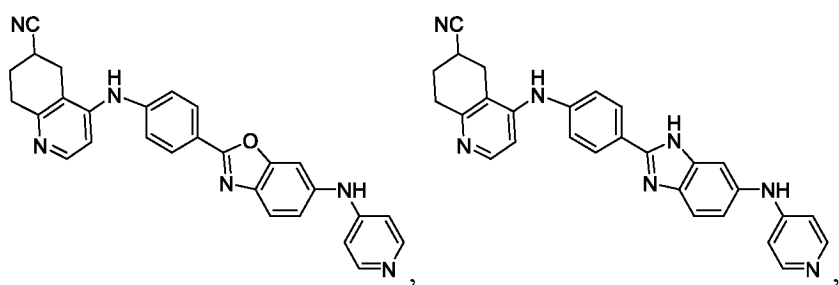
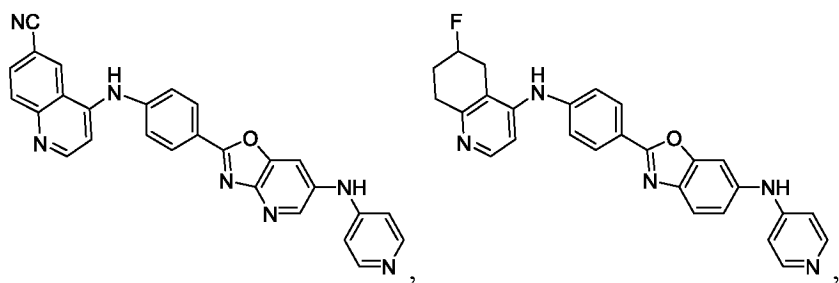
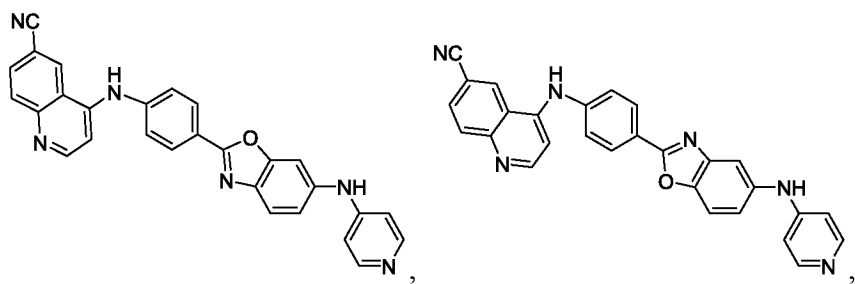
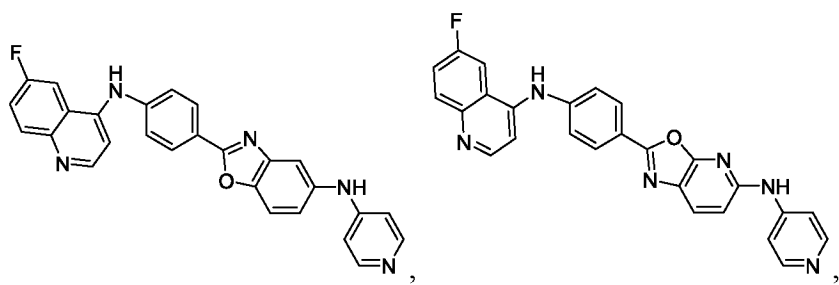


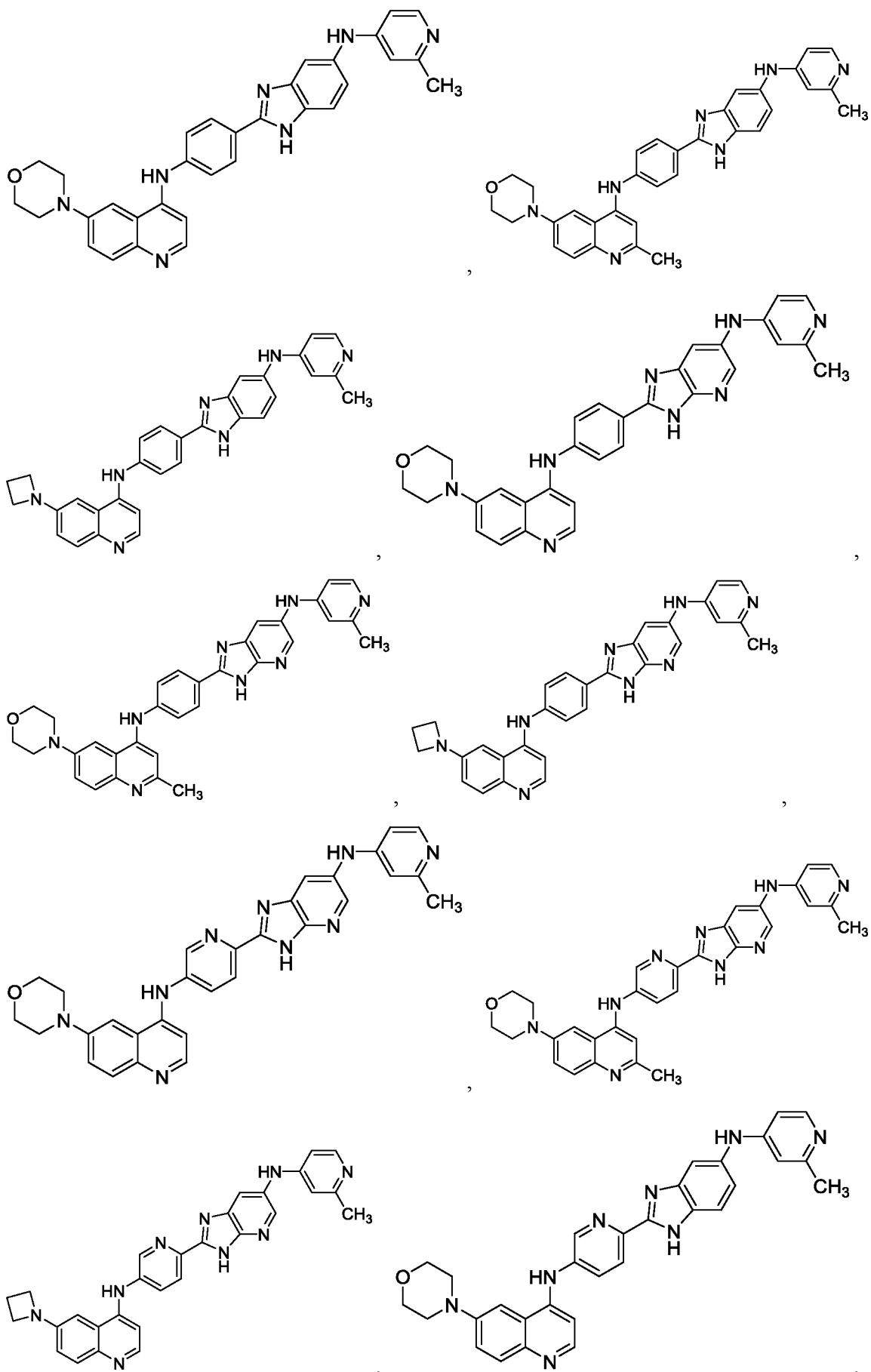


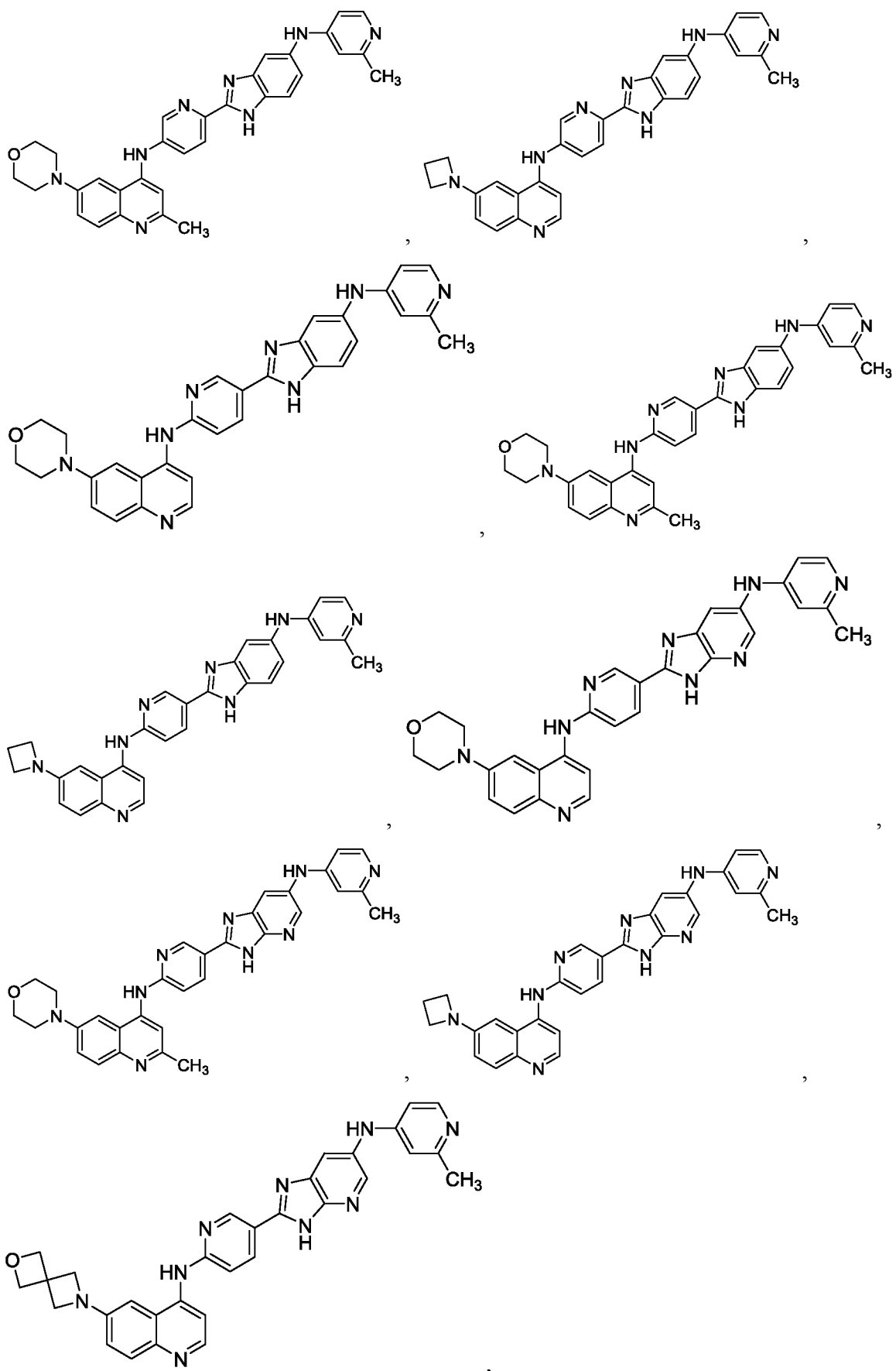


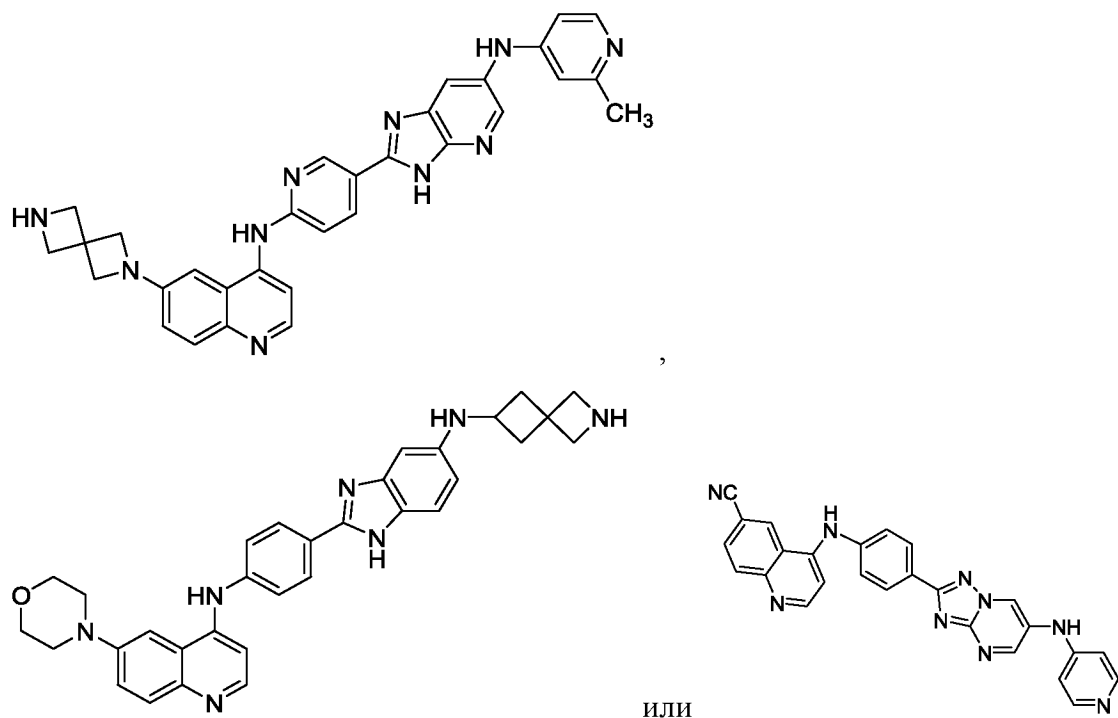






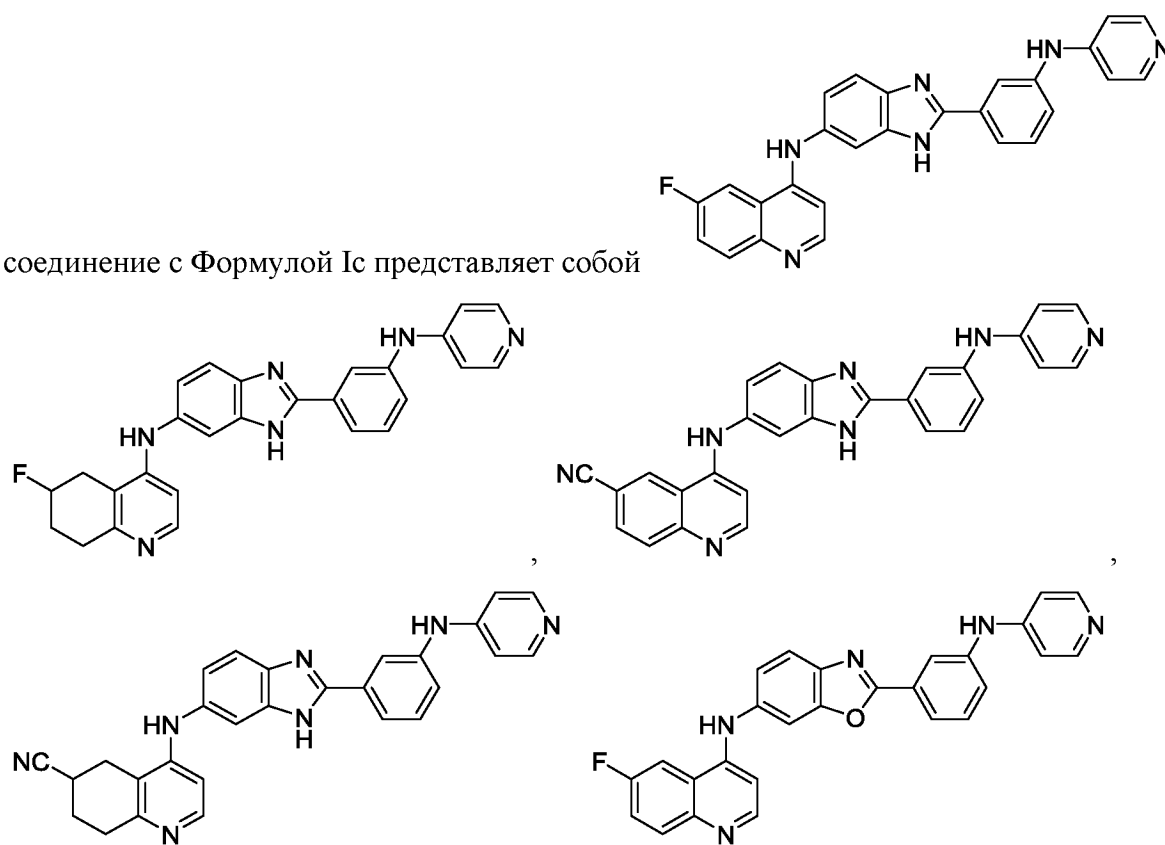


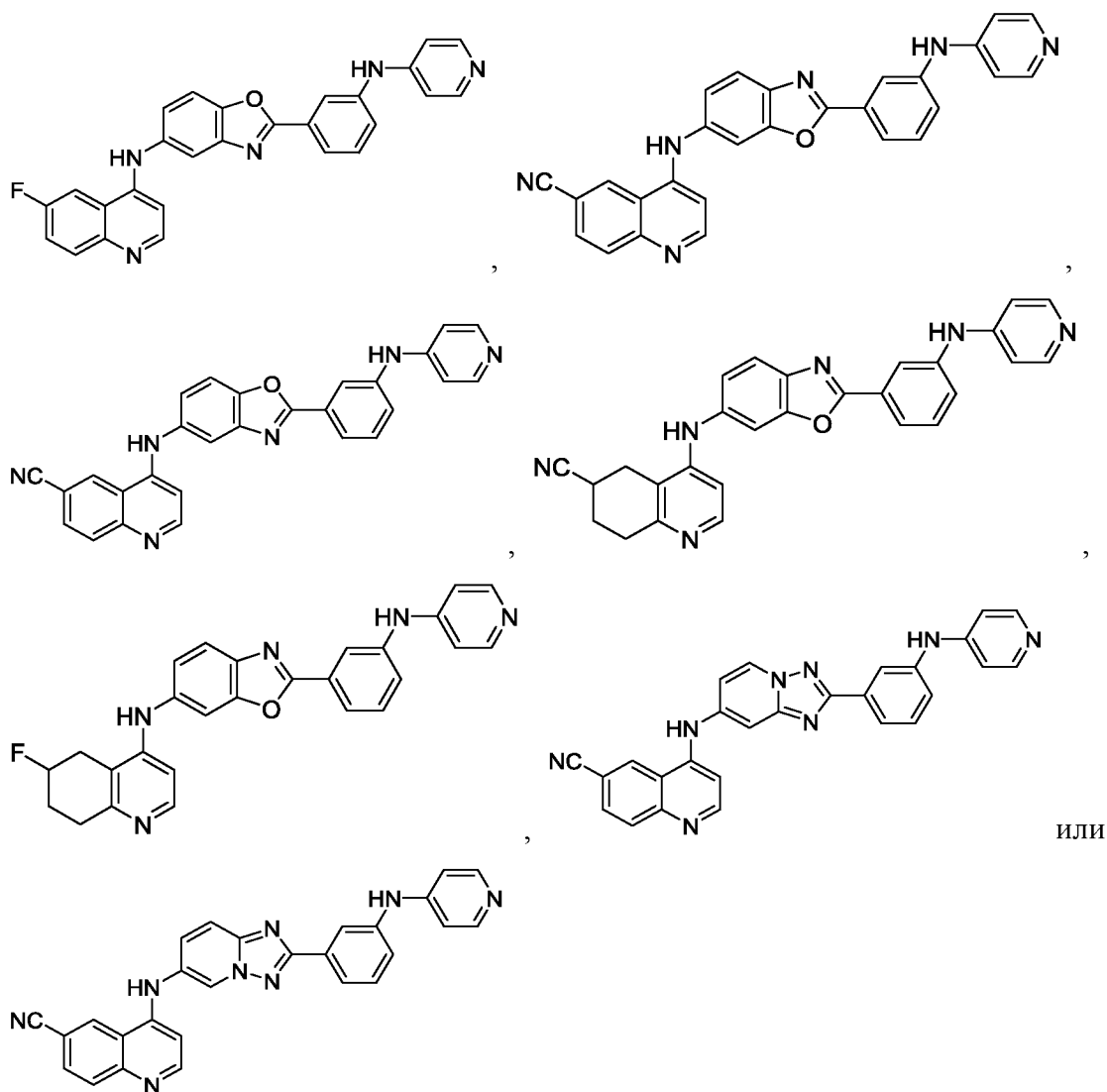




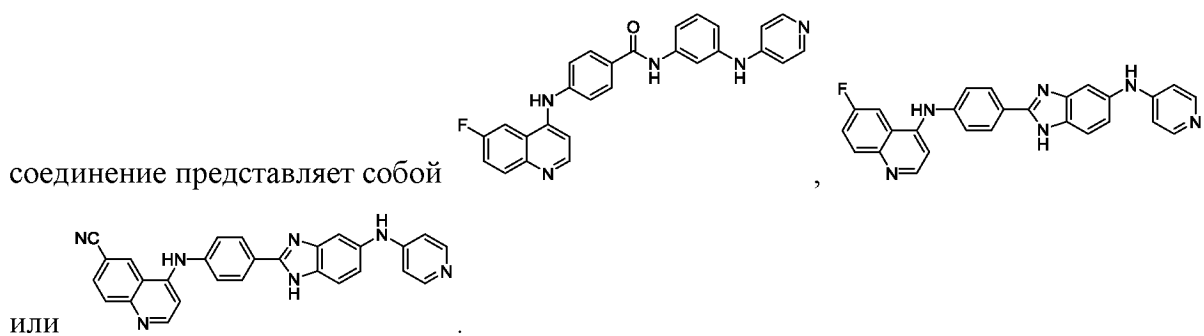
[0088] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,

соединение с Формулой Ic представляет собой





[0089] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе,



[0090] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 2-101, представленных в Примерах 2-101, соответственно.

[0091] В другом аспекте описан способ лечения заболевания нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения в соответствии с любым из раскрытых в данном документе вариантов осуществления.

[0092] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, заболевание выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, кахексии, анорексии, ожирения, связанного с ожирением осложнения, воспалительного заболевания, вызванной вирусом воспалительной реакции, синдрома войны в Персидском заливе, туберозного склероза, пигментного ретинита, отторжения трансплантата, рака, аутоиммунного заболевания, ишемического повреждения ткани, травматического повреждения ткани и их комбинации.

[0093] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание.

[0094] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, заболевания двигательных нейронов, болезни Хантингтона, вызванной ВИЧ нейродегенерации, болезни телец Леви, спинно-мышечной атрофии, прионовой болезни, спиноцеребеллярной атаксии, семейной амилоидной полинейропатии, рассеянного склероза и их комбинации.

[0095] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, заболевание представляет собой кахексию или анорексию.

[0096] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, заболевание представляет собой ожирение или связанное с ожирением осложнение.

[0097] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, связанное с ожирением осложнение выбрано из группы, состоящей из нарушения толерантности к глюкозе, стеатоза печени, дислипидемии и их комбинации.

[0098] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, заболевание представляет собой воспалительное заболевание.

[0099] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из атопического дерматита, аллергии, астмы и их комбинации.

- [0100]** В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, заболевание представляет собой вызванную вирусом воспалительную реакцию.
- [0101]** В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, вызванная вирусом воспалительная реакция представляет собой воспалительный пневмонит, вызванный тяжёлым острым респираторным синдромом (ТОРС), коронавирусное заболевание 2019 или их комбинацию.
- [0102]** В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, заболевание представляет собой синдром войны в Персидском заливе или туберозный склероз.
- [0103]** В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, заболевание представляет собой пигментный ретинит или отторжение трансплантата.
- [0104]** В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, заболевание представляет собой ишемическое повреждение ткани или травматическое повреждение ткани.
- [0105]** В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, заболевание представляет собой рак.
- [0106]** В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, рак выбран из группы, состоящей из Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы, шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, почек, печени, легких, носоглотки, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, желудка, матки, яичников и яичек.
- [0107]** В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, рак представляет собой лейкемию.
- [0108]** В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, лейкемия представляет собой Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых.
- [0109]** В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых вызван Т-клеточным лимфотропным вирусом человека.
- [0110]** В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание.

[0111] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из ахалазии, болезни Аддисона, болезни взрослых Стилла, агаммаглобулинемии, очаговой алопеции, амилоидоза, анкилозирующего спондилита, болезни с образованием антител к базальной мембране клубочков, нефрита с образованием антител к базальной мембране канальцев, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунного ангионевротического отека, аутоиммунной дисавтономии, аутоиммунного энцефаломиелита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, аутоиммунного миокардита, аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной крапивницы, аксональной и нейронной нейропатии, болезни Бало, болезни Бехчета, доброкачественного пемфигоида слизистых оболочек, буллезного пемфигоида, болезни Кастлемана, глютеневой болезни, болезни Шагаса, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита, синдрома Чарга-Стросса, эозинофильного гранулематоза, рубцового пемфигоида, синдрома Когана, болезни холодových агглютининов, врожденной блокады сердца, миокардита Коксаки, CREST-синдрома, болезни Крона, герпетиформного дерматита, дерматомиозита, болезни Девика (оптикомиелит), дискоидной волчанки, синдрома Дресслера, эндометриоза, эозинофильного эзофагита, эозинофильного фасциита, узловатой эритемы, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, синдрома Эванса, фибромиалгии, фиброзирующего альвеолита, гигантоклеточного артериита (височный артериит), гигантоклеточного миокардита, гломерулонефрита, синдрома Гудпасчера, гранулематоза с полиангиитом, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, тиреоидита Хашимото, гемолитической анемии, пурпуры Шенлейна-Геноха, пемфигоида беременных, гнойного гидраденита (инверсные угри), гипогаммаглобулинемии, IgA-нефропатии, IgG4-связанного склерозирующего заболевания, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, миозита с включенными тельцами, интерстициального цистита, ювенильного артриты, ювенильного диабета (диабет 1 типа), ювенильного миозита, болезни Кавасаки, синдрома Ламберта-Итона, лейкоцитокластического васкулита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, деревянистого конъюнктивита, IgA зависимого линейного дерматоза, волчанки, хронической болезни Лайма, болезни Менъера, микроскопического полиангиита, смешанного заболевания соединительной ткани, язвы Мурена, болезни Мухи-Габермана, мультифокальной двигательной нейропатии, рассеянного склероза,

миастении гравис, миозита, нарколепсии, неонатальной волчанки, оптикомиелита, нейтропении, глазного рубцующегося пемфигоида, неврита зрительного нерва, палиндромного ревматизма, педиатрического аутоиммунного нервно-психического расстройства, паранеопластической дегенерации мозжечка, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, синдрома Парри-Ромберга, парспланита (периферический увеит), синдрома Парсонейджа-Тернера, пемфигуса, периферической нейропатии, перивенозного энцефаломиелимита, пернициозной анемии, синдрома POEMS, узелкового полиартериита, полигландулярного синдрома типа I, полигландулярного синдрома типа II, полигландулярного синдрома типа III, ревматической полимиалгии, полимиозита, постинфарктного синдрома, постперикардитомного синдрома, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, прогестеронового дерматита, псориаза, псориатического артрита, истинной эритроцитарной аплазии, гангренозной пиодермии, болезни Рейно, реактивного артрита, рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующего полихондрита, синдрома беспокойных ног, забрюшинного фиброза, ревматической лихорадки, ревматоидного артрита, саркоидоза, синдрома Шмидта, склерита, склеродермы, синдрома Шегрена, аутоиммунитета сперматозоидов и яичек, синдрома мышечной скованности, системного бактериального эндокардита, синдрома Сусака, симпатической офтальмии, артериита Такаясу, височного артериита (гигантоклеточный артериит), тромбоцитопенической пурпуры, синдрома Толоса-Ханта, поперечного миелита, язвенного колита, недифференцированного заболевания соединительной ткани, увеита, васкулита, витилиго, болезни Фогта-Коянаги-Харада и их комбинации.

[0112] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, соединение модулирует Akt3 в иммунных клетках.

[0113] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, иммунные клетки выбраны из группы, состоящей из Т-клеток, В-клеток, макрофагов и глиальных клеток.

[0114] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, глиальные клетки представляют собой астроциты, микроглию или олигодендроциты.

[0115] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, Т-клетки представляют собой Т-регуляторные клетки.

[0116] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, соединение активирует передачу сигналов Akt3.

[0117] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, соединение ингибирует передачу сигналов Akt3.

[0118] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, соединение увеличивает активность или продуцирование Т-регуляторных клеток.

[0119] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, соединение снижает активность или продуцирование Т-регуляторных клеток.

[0120] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, способ дополнительно включает введение субъекту второго терапевтического средства.

[0121] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из пищевой добавки, химиотерапевтического средства, противовоспалительного средства, иммунодепрессанта, ингибитора холинэстеразы, антидепрессанта, анксиолитика, нейролептика, рилузола, эдаварона, агониста дофамина, ингибитора MAO B, ингибитора катехол-О-метилтрансферазы, антихолинергического средства, противосудорожного средства, тетрабеназина, карбидопа-леводопа, антиспастического средства, антитела, гибридного белка, фермента, нуклеиновой кислоты, рибонуклеиновой кислоты, антипролиферативного средства, цитотоксического средства, стимулятора аппетита, антагониста 5-HT₃, ингибитора ЦОГ-2 и их комбинации.

[0122] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, способ дополнительно включает лечение субъекта иммунотерапевтическим средством, иммуномодулятором, костимулирующим активирующим агонистом, цитокином, хемокином, хемокиновым фактором, онколитическим вирусом, биологическим препаратом, вакциной, низкомолекулярным препаратом, таргетной терапией, противовоспалительным средством, клеточной терапией, химиотерапевтическим средством или лучевой терапией.

[0123] Любой вариант осуществления, раскрытый в данном документе, может быть подходящим образом комбинирован с любым другим вариантом осуществления, раскрытым в данном документе. Явным образом предполагается использование комбинации любого из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, с

любыми другими вариантами осуществления, раскрытыми в этом документе. В частности, выбор одного или более вариантов осуществления для одной замещающей группы может быть подходящим образом комбинирован с выбором одного или более частных вариантов осуществления для любой другой замещающей группы. Такая комбинация может быть получена в любом одном или более вариантах осуществления изобретения, описанных в этом документе, или в любой формуле, описанной в этом документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0124] Изобретение описывается со ссылкой на следующие фигуры, которые представлены только с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения. На чертежах:

[0125] На фиг.1 показана оценка индуцированного образования iTреггов (FoxP3) из Т-клеток CD4 человека, обработанных соединением 5 в присутствии анти-CD3/анти-CD28/IL-2/TGF β , согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0126] На фиг.2 показана оценка индуцированного образования iTреггов (FoxP3) из Т-клеток CD4 человека, обработанных Соединениями 10 и 31 в присутствии анти-CD3/анти-CD28/IL-2/TGF β , согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0127] На фиг.3 показана оценка IL-10 в супернатантах из клеток nТреггов человека, обработанных 1 мкМ соединений 2 и 10 в течение 24 и 48 часов в присутствии стимуляции анти-CD3/анти-CD28/IL-2, согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0128] На фиг.4 показаны изменения *in vivo* в Трегах, ТМЕ и селезенке на 2-й день после внутрибрюшинной обработки (1 и 5 мг/кг) Соединениями 10 и 31 (*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; *** $p < 0,001$), согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0129] На фиг.5 показана оценка индуцированного образования iTреггов (FoxP3) из Т-клеток CD4 человека, обработанных Соединениями 46, 39, 37, 41, 44, 42 и 43 в присутствии анти-CD3/анти-CD28/IL-2/TGF β , согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0130] На фиг.6 показана оценка индуцированного образования iТрегов (FoxP3) из Т-клеток CD4 человека, обработанных Соединениями 57, 53, 54, 52 и 51 в присутствии анти-CD3/анти-CD28/IL-2/TGF β , согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе. Соединения 52, 53 и 54 оценивали при концентрациях 20 нМ, 100 нМ, 500 нМ и 1000 нМ. Соединение 51 оценивали при концентрациях 20 нМ, 100 нМ и 500 нМ.

[0131] На фиг.7 показана оценка индуцированного образования iТрегов в Т-клетках CD4 человека, обработанных Соединениями 44 и 43, согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0132] На фиг.8 показана оценка уровня белка FoxP3 в Т-клетках CD4 человека, обработанных Соединениями 44 и 43, согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0133] На фиг.9 показана оценка специфичности изоформы Akt Соединения 43 согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0134] На фиг.10 показана оценка IL-10 в супернатантах из клеток nТрегов человека, обработанных Соединениями 43 и 44 в течение 24 часов в присутствии стимуляции анти-CD3/анти-CD28/IL-2, согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0135] На фиг.11 показана оценка IL-10 в супернатантах из клеток nТрегов человека, обработанных Соединениями 43 и 44 в течение 48 часов в присутствии стимуляции анти-CD3/анти-CD28/IL-2, согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0136] На фиг.12 показаны изменения Трегов *in vivo* в селезенке мышей с 0-го по 4-й день после перорального введения (10 мг/кг) соединений 43 и 44 согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0137] На фиг.13 показаны изменения Трегов *in vivo* в селезенке мышей с 0-го по 3-й день после внутривенного введения (1 мг/кг) соединений 43 и 44 согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0138] На фиг.14 показана оценка ингибирования Трегов (нормализовано по отношению к необработанному контролю; измерения с помощью проточной цитометрии) в изолированной селезенке мышей с опухолью ТС-1 через два дня после

лечения Соединениями 10, 14, 78 и 80 путем однократного перорального введения через желудочный зонд, согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0139] На фиг.15 показана оценка ингибирования Трегов (нормализовано по отношению к необработанному контролю; измерения с помощью проточной цитометрии) в изолированной селезенке мышей с опухолью ТС-1 через два дня после лечения соединением 86 путем однократного перорального введения через желудочный зонд согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0140] На фиг.16 показана оценка активации Трегов (нормализовано по отношению к необработанному контролю; измерения с помощью проточной цитометрии) в изолированной селезенке мышей C57/Bl6 через два дня после лечения Соединениями 99, 100 и 101 путем однократного перорального введения через желудочный зонд согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0141] На фиг.17 показана оценка активации Трегов (нормализовано по отношению к необработанному контролю; измерения с помощью проточной цитометрии) в изолированной селезенке мышей C57/Bl6 через два дня после лечения Соединениями 69 и 75 путем однократного перорального введения через желудочный зонд согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе.

[0142] На фиг.18 показана оценка активации Трегов (нормализовано по отношению к необработанному контролю; измерения с помощью проточной цитометрии) в изолированной селезенке мышей C57/Bl6 через два дня после лечения (пероральное введение Соединений 71, 74 и 77, согласно одному или более вариантам осуществления, описанным в этом документе).

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0143] Следует понимать, что данное изобретение не ограничивается композициями и способами, описанными в этом документе, а также описанными экспериментальными условиями, поскольку они могут варьироваться. Также следует понимать, что используемая в этом документе терминология применяется только для целей описания некоторых вариантов осуществления и не предназначена для

ограничения, поскольку объем настоящего изобретения ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

[0144] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в этом документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Любые композиции, способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, могут быть использованы при практическом применении или тестировании настоящего изобретения.

[0145] Использование выражений в единственном числе и подобных ссылок в контексте описания заявленного изобретения (в частности в контексте формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как единственное, так и множественное число, если иное не указано в этом документе или явно не противоречит контексту.

[0146] Перечисление диапазонов значений в этом документе служит только в качестве сокращенной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон, если иное не указано в этом документе, при этом каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было указано здесь отдельно.

[0147] Использование выражения "приблизительно" предназначено для описания значений либо выше, либо ниже указанного значения в диапазоне приблизительно $\pm 10\%$. В некоторых вариантах осуществления значения могут быть как выше, так и ниже указанного значения в диапазоне приблизительно $\pm 5\%$. В некоторых вариантах осуществления значения могут быть как выше, так и ниже указанного значения в диапазоне приблизительно $\pm 2\%$. В других вариантах осуществления значения могут быть как выше, так и ниже указанного значения в диапазоне приблизительно $\pm 1\%$. Эти диапазоны предназначены для разъяснения контекста, при этом не подразумевается никаких дополнительных ограничений. Все способы, описанные в этом документе, могут быть реализованы в любом подходящем порядке, если иное не указано в этом документе или иным образом явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или вводных слов (например, "примерный", "такой как", "например", "включая, без ограничения этим"), приведенных в этом документе, предназначено только для лучшего, более ясного описания изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, если не указано иное.

[0148] Ниже приведены определения терминов, используемых в настоящем описании. Исходное определение, данное для группы или термина в данном документе, применяется к этой группе или термину во всем настоящем описании отдельно или как часть другой группы, если не указано иное. Если не указано иное, все используемые здесь технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники.

[0149] Термины "алкил" и "щелочь" относятся к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Примерные "алкильные" группы включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, т-бутил, изобутилпентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил и т.п. Термин "(C₁-C₄)алкил" относится к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 4 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, т-бутил и изобутил. "Замещенный алкил" относится к алкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примерные заместители включают, без ограничения этим, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один заместитель галогена или более заместителей галогена, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF₃ или алкильную группу, несущую CCl₃), циано, нитро, оксо (*m.e.*, =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, бициклоалкил, спироалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, 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) (связанный с молекулой через 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 каждый элемент R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый элемент R_b, R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, опционально образуют гетероцикл, и каждый элемент R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В некоторых вариантах

осуществления такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил, сами могут быть опционально замещены.

[0150] Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, предпочтительно имеющей от 2 до 12 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 10 атомов углерода в цепи, один или более из которых были заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из S, O, P и N. Примерные гетероалкилы включают, без ограничения этим, простые алкиловые эфиры, вторичные и третичные алкиламины, алкилсульфиды и т.п. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0151] Термин "алкенил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры таких групп включают в себя этенил или аллил. Термин "C₂-C₆ алкенил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, такому как этиленил, пропенил, 2-пропенил, (E)-бут-2-енил, (Z)-бут-2-енил, 2-метил(E)-бут-2-енил, 2-метил(Z)-бут-2-енил, 2,3-диметил-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 алкил" относится к алкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примерные заместители включают, без ограничения этим, одну или более из следующих групп: водород, галоген, алкил, галогенированный алкил (*m.e.*, алкильная группа, содержащая один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, таких как CF₃ или CCl₃), циано, нитро, оксо (*m.e.*, =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, бициклоалкил, спироалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, 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) (связанный с молекулой через 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 каждый элемент R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый элемент R_b, R_c и R_d независимо

представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, опционально образуют гетероцикл; и каждый элемент R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примерные заместители сами могут быть опционально замещены.

[0152] Термин "алкенил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры групп включают в себя этинил. Термин " C_2 - C_6 алкинил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, такому 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" относится к алкинилу, замещенному одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примерные заместители включают, без ограничения этим, одну или более из следующих групп: водород, галоген (*например*, один заместитель галогена или несколько заместителей галогена, образующих, в последнем случае, группы, такие как CF_3 или алкильная группа, несущая CCl_3), циано, нитро, оксо (*m.e.*, $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, бициклоалкил, спироалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$ (связанный с молекулой через 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 каждый элемент R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый элемент R_b , R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны опционально с образованием гетероцикла; и каждый элемент R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примерные заместители сами могут быть опционально замещены.

[0153] Термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода на

кольцо. "C₃-C₇ циклоалкил" относится к циклопропилу, циклобутилу, цикlopентилу, циклогексилу или циклогептилу. "Замещенный циклоалкил" относится к циклоалкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примерные заместители включают, без ограничения этим, одну или более из следующих групп: водород, галоген (*m.e.*, один заместитель галогена или несколько заместителей галогена, образующих, в последнем случае, группы, такие как CF₃ или алкильная группа, несущая CCl₃), циано, нитро, оксо (*m.e.*, =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, бициклоалкил, спироалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, 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) (связанный с молекулой через 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 каждый элемент R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый элемент R_b, R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны опционально с образованием гетероцикла; и каждый элемент R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примерные заместители сами могут быть опционально замещены. Примерные заместители также включают спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители, в частности спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами могут быть опционально замещены.

[0154] Термин "бициклоалкил" или "спироалкил" относится к соединению, содержащему по меньшей мере одно циклоалкильное кольцо, имеющее один или более общих атомов в кольце с по меньшей мере одним другим циклоалкильным кольцом. Термин "гетеробициклоалкил" или "гетероспироалкил" относится к бициклоалкильной группе, в которой по меньшей мере один, предпочтительно от 1 до 3, атомов углерода

по меньшей мере в одном кольце заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, S, O, или P. Гетероатом может занимать концевое положение или мостиковое положение (т.е. точка соединения между двумя кольцами). Примерные бициклоалкильные группы включают адамантил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.1.1]гексил, октагидропенталенил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.3.3]ундеканил, декагидронафталинил, бицикло[3.2.0]гептил, октагидро-1H-инденил, бицикло[4.2.1]нонанил и т.п. Примерные спиробициклоалкильные группы включают спиро[4.4]нонил, спиро[3.3]гептил, спиро[5.5]ундецил, спиро[3.5]нонил, спиро[4.5]децил и т.п. "Замещенный бициклоалкил", "замещенный спироалкил", "замещенный гетеробициклоалкил" и "замещенный гетероспироалкил" относятся к бициклоалкильной, спироалкильной, гетеробициклоалкильной или гетероспироалкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примерные заместители включают, без ограничения этим, одну или более из следующих групп: водород, галоген (*например*, один заместитель галогена или несколько заместителей галогена, образующих, в последнем случае, группы, такие как CF₃ или алкильная группа, несущая CCl₃), циано, нитро, оксо (*т.е.*, =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, бициклоалкил, спироалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, 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) (связанный с молекулой через 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 каждый элемент R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый элемент R_b, R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны опционально с образованием гетероцикла; и каждый элемент R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примерные заместители сами могут быть опционально замещены. Примерные заместители также включают спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители, в частности спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил,

спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкил, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами могут быть опционально замещены.

[0155] Термин "гетероциклоалкил" или "циклогетероалкил" относится к насыщенному или частично насыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, серы и кислорода, предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов в по меньшей мере одном кольце. Каждое кольцо предпочтительно является 3-10 членным, более предпочтительно 4-7 членным. Примеры подходящих гетероциклоалкильных заместителей включают, без ограничения этим, азетидинил, оксетанил, пирролидил, тетрагидрофурил, тетрагидротииофуранил, пиперидил, пиперазил, тетрагидропиранил, морфолино, 1,3-дiazепанил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил и 1,4-оксатиапанил. Группа может представлять собой концевую группу или мостиковую группу.

[0156] Термин "циклоалкенил" относится к частично ненасыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода на кольцо. Примеры таких групп включают в себя циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и т.д. "Замещенный циклоалкенил" относится к циклоалкенильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примерные заместители включают, без ограничения этим, одну или более из следующих групп: водород, галоген (*например*, один заместитель галогена или несколько заместителей галогена, образующих, в последнем случае, группы, такие как CF₃ или алкильная группа, несущая CCl₃), циано, нитро, оксо (*т.е.*, =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, бициклоалкил, спироалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, 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) (связанный с молекулой через 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 каждый элемент R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый элемент R_b, R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил,

циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N , с которым они связаны, опционально образуют гетероцикл; и каждый элемент R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примерные заместители сами могут быть опционально замещены.

Примерные заместители также включают спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители, в частности спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл и арильные заместители сами могут быть опционально замещены.

[0157] Термин "арил" относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, имеющим от 1 до 5 ароматических колец, в частности к моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. Когда они содержат два или более ароматических колец (бициклических и т.д.), ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил, фенантренил и т.п.). Термин "конденсированное ароматическое кольцо" относится к молекулярной структуре, имеющей два или более ароматических кольца, причем два соседних ароматических кольца имеют два общих атома углерода. "Замещенный арил" относится к арильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-3 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примерные заместители включают, без ограничения этим, одну или более из следующих групп: водород, галоген (*например*, один заместитель галогена или несколько заместителей галогена, образующих, в последнем случае, группы, такие как CF_3 или алкильная группа, несущая CCl_3), циано, нитро, оксо (*т.е.*, $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, бициклоалкил, спироалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $-N=S(=O)(R_a)$, $-R_aS(=O)(=NR_a)$, $S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$ (связанный с молекулой через 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 каждый элемент R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил;

каждый элемент R_b , R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, опционально образуют гетероцикл; и каждый элемент R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примерные заместители сами могут быть опционально замещены. Примерные заместители также включают в себя конденсированные циклические группы, в частности конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть опционально замещены.

[0158] Термин "биарил" относится к двум арильным группам, связанным одинарной связью. Термин "бигетероарил" относится к двум гетероарильным группам, связанным одинарной связью. Аналогично, термин "гетероарил-арил" относится к гетероарильной группе и арильной группе, связанным одинарной связью, а термин "арил-гетероарил" относится к арильной группе и гетероарильной группе, связанным одинарной связью. В некоторых вариантах осуществления количества атомов кольца в гетероарильном и/или арильном кольце используются для указания размеров арильного или гетероарильного кольца в заместителях. Например, 5,6-гетероариларил относится к заместителю, в котором 5-членный гетероарил связан с 6-членной арильной группой. Другие комбинации и размеры колец могут быть указаны сходным образом.

[0159] Термин "карбоцикл" или "углеродный цикл" относится к полностью насыщенной или частично насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в кольце, или к циклическим ароматическим углеводородным группам, имеющим от 1 до 5 ароматических кольца, в частности моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Термин "карбоцикл" включает в себя циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и арил, как определено выше. Термин "замещенный карбоцикл" относится к карбоциклу или карбоциклическим группам, замещенным одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примерные заместители включают в себя, без ограничения этим, заместители, описанные выше для замещенного циклоалкила, замещенного циклоалкенила, замещенного циклоалкинила и замещенного арила. Примерные

заместители также включают в себя спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, в частности спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами могут быть опционально замещены.

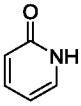
[0160] Термины "гетероцикл" и "гетероциклический" относятся к полностью насыщенным или частично или полностью ненасыщенным, включая ароматические (т.е. «гетероарильные») циклические группы (например, 3-7 членные моноциклические, 7-11 членные бициклические, или 8-16 членные трициклические кольцевые системы), которые имеют по меньшей мере один гетероатом в по меньшей мере одном кольце, содержащем атом углерода. Каждое кольцо гетероциклической группы может быть независимо насыщенным или частично или полностью ненасыщенным. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, атомов кислорода и атомов серы, причем гетероатомы азота и серы могут быть опционально окислены, а гетероатомы азота опционально могут быть кватернизованы. (Термин "гетероарил" относится к гетероарильной группе, несущей четвертичный атом азота и, следовательно, положительный заряд.) Гетероциклическая группа может быть присоединена к остальной части молекулы на любом гетероатоме или атоме углерода кольца или кольцевой системы. Примерные моноциклические гетероциклические группы включают в себя азетидинил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изохазолинил, изохазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, гексагидродиазепинил, 4-пиперидонил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, тетразолил, тетрагидросульфанил, морфолинил, тиаморфонилсульфолинил, тиаморфолинил 1,3-диоксолан, тетрагидро-1,1-диоксотииенил и т.п. Примерные бициклические гетероциклические группы включают в себя индолил, индолинил, изоиндолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотииенил,

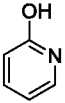
бензо[*d*][1,3]диоксолил, дигидро-2Н- бензо[*b*][1,4]оксазин, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксинил, хинуклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, бензофуразанил, дигидробензо[*d*]оксазол, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, фурлопиридинил, индазолилинил (например, фуро[2,3-*c*]пиридинил, фуро[3,2-*b*]пиридинил] или фуро[2,3-*b*]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (например, 3,4-дигидро-4-оксо-хиназолинил), триазирилазепинил, тетрагидрохинолинил и т.п. Примерные трициклические гетероциклические группы включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п. Термин "частично насыщенный бициклический гетероарил" относится к бициклическому гетероарилу, который является частично насыщенным, например, имеющим насыщенное циклоалкильное или гетероциклическое алкильное кольцо.

[0161] "Замещенный гетероцикл" и "замещенный гетероциклический" (такой как "замещенный гетероарил") относятся к гетероциклу или гетероциклическим группам, замещенным одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примерные заместители включают, без ограничения этим, одну или более из следующих групп: водород, галоген (*например*, один заместитель галогена или несколько заместителей галогена, образующих, в последнем случае, группы, такие как CF₃ или алкильная группа, несущая CCl₃), циано, нитро, оксо (*т.е.*, =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, бициклоалкил, спироалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, 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) (связанный с молекулой через 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 каждый элемент R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый элемент R_b, R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, опционально образуют гетероцикл; и каждый элемент R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примерные заместители сами могут быть опционально замещены. Примерные заместители также включают в себя

спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, в частности спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами могут быть опционально замещены.

[0162] Термин "оксо" относится к  замещающей группе, которая может быть присоединена к атому углерода в углеродном цикле или гетероцикле. Когда оксо-замещающая группа присоединена к атому углерода в кольце ароматической группы, *например*, арила или гетероарила, связи в ароматическом кольце могут быть перегруппированы для удовлетворения требования валентности. Например, пиридин с

2-оксо-замещающей группой может иметь структуру , которая также включает

его таутомерную форму .

[0163] Термин "алкиламино" относится к группе, имеющей структуру -NHR', где R' представляет собой водород, алкил или замещенный алкил, или циклоалкил, или замещенный циклоалкил, как определено в этом документе. Примеры алкиламиногрупп включают в себя, без ограничения этим, метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, циклопропиламино, н-бутиламино, т-бутиламино, неопентиламино, н-пентиламино, гексиламино, циклогексиламино и т.п.

[0164] Термин "диалкиламино" относится к группе, имеющей структуру -NRR', где R и R' каждый независимо представляют собой алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, циклоалкенил или замещенный циклоалкенил, арил или замещенный арил, или гетероцикл или замещенный гетероцикл, как определено в данном документе. R и R' могут быть одинаковыми или разными в диалкиламиновом фрагменте. Примеры диалкиламиногрупп включают в себя, без ограничения этим, диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, ди(н-пропил)амино, ди(изопропил)амино, ди(циклопропил)амино, ди(н-бутил)амино, ди(т-бутил)амино, ди(неопентил)амино, ди(н-пентил)амино, ди(гексил)амино, ди(циклогексил)амино и т.п. В некоторых вариантах осуществления

R и R' связаны с образованием циклической структуры. Полученная циклическая структура может быть ароматической или неароматической. Примеры полученной циклической структуры включают в себя, без ограничения этим, азиридилил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролил, имидазолил, 1,2,4-триазолил и тетразолил.

[0165] Термины "галоген" или "гало" относятся к хлору, бром, фтору или йоду.

[0166] Термин "замещенный" относится к вариантам осуществления, в которых молекула, молекулярный фрагмент или замещающая группа (например, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная, гетероциклическая или арильная группа или любая другая группа, раскрытая в настоящем документе) замещены одним или более заместителями, если это позволяет валентность, предпочтительно 1-6 заместителями в любой доступной точке присоединения. Примерные заместители включают, без ограничения этим, одну или более из следующих групп: водород, галоген (*например*, один заместитель галогена или несколько заместителей галогена, образующих, в последнем случае, группы, такие как CF₃ или алкильная группа, несущая CCl₃), циано, нитро, оксо (*m.e.*, =O), CF₃, OCF₃, алкил, галогензамещенный алкил, циклоалкил, бициклоалкил, спироалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, 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) (связанный с молекулой через 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 каждый элемент R_a независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; каждый элемент R_b, R_c и R_d независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, опционально образуют гетероцикл; и каждый элемент R_e независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В вышеупомянутых примерных заместителях такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил, сами могут быть опционально замещены. Термин "опционально замещенный" относится к вариантам осуществления, в которых молекула, молекулярный фрагмент или замещающая группа (*например*, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная,

гетероциклическая или арильная группа или любая другая группа, раскрытая в настоящем документе) может или не может быть замещены одним или более указанными выше заместителями.

[0167] Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями имеет атомы водорода, достаточные для насыщения валентностей.

[0168] Соединения согласно настоящему изобретению могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Подразумевается, что ссылка на соединение по настоящему изобретению включает ссылку на его соли, если не указано иное. Термин "соль(соли)", используемый в этом документе, обозначает кислые и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, когда соединение по настоящему изобретению содержит как основной фрагмент, такой как, без ограничения этим, пиридин или имидазол, так и кислотный фрагмент, такой как, без ограничения этим, карбоновую кислоту или фенол, цвиттер-ионы ("внутренние соли") могут быть образованы и включены в термин "соль(соли)" в контексте этого документа. Фармацевтически приемлемые (*m.e.* нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, хотя другие соли также могут быть использованы, *например*, на этапах выделения или очистки, которые можно использовать во время приготовления. Соли соединений по настоящему изобретению могут быть образованы, например, за счет реакции описанного в данном документе соединения с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде, с последующей лиофилизацией.

[0169] Соединения по настоящему изобретению, содержащие основной фрагмент, такой как, без ограничения этим, аминовое или пиридиновое, или имидазольное кольцо, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Примерные кислотно-аддитивные соли включают ацетаты (например, образующиеся с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой; например, трифторуксусная кислота), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогоптанаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептанаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды,

гидроксиэтансульфонаты (например, 2-гидроксиэтансульфонаты), лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты (например, 2-нафталинсульфонаты), нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, фенилпропионаты (например, 3-фенилпропионаты), фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (например, образующиеся с серной кислотой), сульфонаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и т.п.

[0170] Соединения по настоящему изобретению, содержащие кислотный фрагмент, такой как, без ограничения этим, фенол или карбоновая кислота, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими основаниями. Примерные основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такие как бензатины, дициклогексиламины, гидрабамины. (образованные с N,N - бис(дегидроабиетил)этилендиамином), N-метил-D-глюкамины, N-метил-D-гликамиды, трет-бутиламины и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п.

Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), галогениды с длинной цепью (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и другие.

[0171] В данном документе также рассматриваются пролекарства и сольваты соединений согласно изобретению. Используемый в данном документе термин "пролекарство" означает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому превращению посредством метаболических или химических процессов с получением соединения по настоящему изобретению или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений по настоящему изобретению включают в себя, например, гидраты.

[0172] Соединения по настоящему изобретению и их соли или сольваты могут существовать в их таутомерной форме (например, как амид или иминол). Все эти таутомерные формы рассматриваются в данном документе как часть настоящего изобретения. В контексте этого документа любая изображенная структура соединения включает ее таутомерные формы.

[0173] Все стереоизомеры данных соединений (например, те, которые могут существовать, из-за асимметричных атомов углерода, в различных заместителях), включая энантиомерные формы и диастереомерные формы, входят в объем настоящего изобретения. Отдельные стереоизомеры соединений согласно изобретению могут, например, по существу не содержать других изомеров (*например*, в виде чистого или по существу чистого оптического изомера, обладающего определенной активностью), или могут быть смешаны, например, в виде рацематов или со всеми другими, или другими выбранными, стереоизомерами. Хиральные центры по настоящему изобретению могут иметь конфигурацию *S* или *R*, как определено в Рекомендациях 1974 года Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC). Рацемические формы могут быть разделены физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов любым подходящим способом, включая, без ограничения, обычные способы, такие как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

[0174] Соединения по настоящему изобретению после их получения предпочтительно выделяют и очищают для получения композиции, содержащей количество по весу, равное или большее 90 %, например, равное или большее 95 %, равное или большее 99 % соединений ("по существу чистые" соединения), которые затем используют или формируют, как описано в настоящем документе. Такие "по существу чистые" соединения по настоящему изобретению также рассматриваются в данном документе как часть настоящего изобретения.

[0175] Рассматриваются все конфигурационные изомеры соединений по настоящему изобретению либо в смеси, либо в чистой или по существу чистой форме. Определение соединений по настоящему изобретению охватывает как цис-(*Z*), так и транс-(*E*) изомеры алкенов, а также цис- и транс- изомеры циклических углеводородных или гетероциклических колец.

[0176] Во всем описании группы и их заместители могут быть выбраны для получения стабильных фрагментов и соединений.

[0177] Определения конкретных функциональных групп и химических терминов описываются более подробно в данном документе. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Справочник по химии и физике, 75-е изд., внутренняя обложка, причем конкретные функциональные группы обычно определяются так, как описано в этом документе. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в книге «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999).

[0178] Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение рассматривает все такие соединения, включая цис- и транс- изомеры, R- и S- энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, как входящие в объем изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Подразумевается, что все такие изомеры, а также их смеси включены в настоящее изобретение.

[0179] В соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы изомерные смеси, содержащие любое из различных соотношений изомеров. Например, если объединяются только два изомера, то в настоящем изобретении рассматриваются смеси, содержащие соотношения изомеров 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, или 100:0. Специалисту в данной области техники понятно, что аналогичные отношения предполагаются для более сложных смесей изомеров.

[0180] Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые соединения, идентичные соединениям, раскрытым в этом документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, которые обычно встречаются в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как, соответственно, ^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 . Соединения по настоящему изобретению или энантиомер, диастереомер, таутомер или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, содержащие вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов,

входят в объем настоящего изобретения. Некоторые изотопно-меченые соединения по настоящему изобретению, например, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , могут быть использованы в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотоп трития, *т.е.* ^3H , и углерод-14, *т.е.* ^{14}C , в частности предпочтительны из-за простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, *т.е.* ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения в живом организме или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Соединения, меченные изотопами, обычно могут быть получены путем проведения процедур, раскрытых на схемах и/или в приведенных ниже примерах, путем замены реагента, не меченого изотопом, легкодоступным меченым изотопом реагентом.

[0181] Если, например, требуется конкретный энантиомер соединения по настоящему изобретению, его можно получить путем асимметричного синтеза или путем получения хирального вспомогательного вещества, при этом полученную диастереомерную смесь разделяют и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых требуемых энантиомеров. Как альтернатива, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, то диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением образованных таким образом диастереомеров путем фракционной кристаллизации или с помощью хроматографических средств, хорошо известных в данной области техники, и последующим выделением чистых энантиомеров.

[0182] Следует понимать, что описанные в данном документе соединения могут быть замещены любым количеством заместителей или функциональных фрагментов. Как правило, термин "замещенный", независимо от того, предшествует он термину "опционально" или нет, и заместители, содержащиеся в формулах по настоящему изобретению, относятся к замещению водородных радикалов в данной структуре радикалом определенного заместителя. Когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, заместитель может быть либо тем же самым, либо другим в каждом положении. В контексте этого документа предполагается, что термин

"замещенный" включает в себя все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают в себя ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, а также ароматические и неароматические заместители органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Кроме того, данное изобретение никоим образом не ограничено допустимыми заместителями органических соединений. Комбинации заместителей и переменных, предусмотренных данным изобретением, предпочтительно являются теми, которые приводят к образованию стабильных соединений, пригодных для лечения, например, пролиферативных нарушений. В контексте этого документа термин "стабильный" предпочтительно относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для изготовления, и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы его можно было обнаружить, и предпочтительно в течение достаточного периода времени, чтобы его можно было использовать для целей, подробно описанных в данном документе.

[0183] В контексте этого документа термины "рак" и, эквивалентно, "опухоль" относятся к состоянию, в котором аномально реплицирующиеся клетки хозяина присутствуют у субъекта в поддающемся обнаружению количестве. Рак может быть злокачественным или незлокачественным раком. Рак или опухоли включают в себя, без ограничения этим, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (в том числе вызванный Т-клеточным лимфотропным вирусом (HTLV-1) человека), рак желчевыводящих путей; рак мозга; рак молочной железы; рак шейки матки; хориокарциному; рак толстой кишки; рак эндометрия; рак пищевода; рак желудка; внутриэпителиальные новообразования; лейкозы; лимфомы; рак печени; рак легкого (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный); меланому; нейробластомы; рак ротовой полости; рак яичников; панкреатический рак; рак простаты; рак прямой кишки; почечный (почечный) рак; саркомы; рак кожи; рак яичек; рак щитовидной железы; а также другие карциномы и саркомы. В контексте этого документа термин "лимфома" относится к раку лимфатической системы или раку крови, который развивается из лимфоцитов. Рак может быть первичным или метастатическим. Заболевания,

отличные от рака, могут быть связаны с мутационным чередованием компонента сигнальных путей Ras, и раскрытое в данном документе соединение может быть использовано для лечения этих нераковых заболеваний. Такие нераковые заболевания могут включать в себя: нейрофиброматоз; синдром леопарда; синдром Нунана; синдром Легиуса; синдром Костелло; сердечно-лицевой-кожный синдром; наследственный фиброматоз десен 1 типа; аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; и капиллярную мальформацию-артериовенозную мальформацию.

[0184] В контексте этого документа термин "эффективное количество" относится к любому количеству, которое необходимо или достаточно для достижения или стимулирования требуемого результата. В некоторых случаях эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Терапевтически эффективное количество представляет собой любое количество, необходимое или достаточно для стимуляции или достижения требуемого биологического ответа у субъекта. Эффективное количество для любого конкретного применения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как заболевание или состояние, подвергаемое лечению, конкретное вводимое средство, размер субъекта или тяжесть заболевания или состояния. Специалист в данной области техники может эмпирически определить эффективное количество конкретного средства без необходимости ненужных экспериментов.

[0185] В контексте этого документа термин "субъект" относится к позвоночному животному. В одном варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее или вид млекопитающих. В одном варианте осуществления субъектом является человек. В других вариантах осуществления субъект представляет собой позвоночное животное, отличное от человека, включая, помимо прочего, приматов, лабораторных животных, домашний скот, скаковых лошадей, домашних животных и не домашних животных.

[0186] В контексте этого документа термин "иммунная клетка" относится к клеткам врожденной и приобретенной иммунной системы, включая, без ограничения этим, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, глиальные клетки (например, астроциты, микроглию и олигодендроциты), моноциты, макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты, включая В-клетки, Т-клетки и NK-клетки.

[0187] В контексте этого документа термин "обычные Т-клетки" представляет собой Т-лимфоциты, которые экспрессируют рецептор $\alpha\beta$ Т-клеток ("TCR"), а также корецептор CD4 или CD8. Обычные Т-клетки присутствуют в периферической крови, лимфатических узлах и тканях. См. статью Roberts and Girardi, «Conventional and Unconventional T Cells», *Clinical and Basic Immunodermatology*, pp. 85-104, (Gaspari and Tyting (ed.)), Springer London (2008), полностью включенную в настоящий документ посредством ссылки. В контексте этого документа "нетрадиционные Т-клетки" представляют собой лимфоциты, которые экспрессируют TCR $\gamma\delta$ и обычно могут находиться в эпителиальной среде, такой как кожа, желудочно-кишечный тракт или мочеполовой тракт. Другая подгруппа нетрадиционных Т-клеток представляет собой инвариантную естественную киллерную Т-клетку ("NKT"), которая обладает фенотипическими и функциональными способностями обычной Т-клетки, а также признаками естественных киллерных клеток (например, цитолитической активностью). См. *id.* В контексте этого документа регуляторные Т-клетки ("Треги") представляют собой субпопуляцию Т-клеток, которые модулируют иммунную систему, поддерживают толерантность к собственным антигенам, устраняют аутоиммунные заболевания и иным образом подавляют иммуностимулирующие или активирующие ответы других клеток. Треги бывают разных форм, наиболее изученными из которых являются те, которые экспрессируют CD4, CD25 и Foxp3. В контексте этого документа "природный Treg" или "nTreg" относится к Трегу или клеткам, которые развиваются в тимусе. В данном контексте термин "индуцированный Treg" или "iTreg" относится к Трегу или клеткам, которые развиваются из зрелых CD4⁺ обычных Т-клеток вне тимуса.

[0188] "Активность" Akt3 относится к биологической функции белка Akt3. Биоактивность может быть увеличена или уменьшена за счет увеличения или уменьшения активности базальных уровней белка, увеличения или уменьшения авидности базальных уровней белка, количества белка, соотношения Akt3 по отношению к одной или более другим изоформам Akt (например, белок Akt1 или Akt2), увеличения или уменьшения уровней экспрессии белка (включая увеличение или уменьшение экспрессии мРНК Akt3), или их комбинации. Например, биодоступный белок Akt3 представляет собой белок, который обладает киназной активностью и может связываться с субстратом Akt3 и фосфорилировать его. Белок

Akt3, который не является биодоступным, включает белок Akt3, который неправильно локализован или неспособен связываться с субстратами Akt и фосфорилировать их.

[0189] В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения селективно модулируют Akt3 по сравнению с Akt1 и Akt2. В некоторых вариантах осуществления любое из раскрытых соединений не модулирует Akt1 и Akt2 в статистически значимой степени. В других вариантах осуществления модуляция Akt3 раскрытыми соединениями приблизительно в 5, 10, 15, 50, 100, 1000 или 5000 раз больше, чем их модуляции Akt1 и/или Akt2.

[0190] В контексте этого документа термин "пептид" или "полипептид" относится к цепи аминокислот любой длины, независимо от модификации (например, фосфорилирования или гликозилирования). Эти термины включают белки и их фрагменты. Полипептиды могут быть "экзогенными", что означает, что они являются "гетерологичными", т.е. чужеродными для используемой клетки-хозяина, например полипептид человека, продуцируемый бактериальной клеткой. Полипептиды раскрыты в данном документе как последовательности аминокислотных остатков. Эти последовательности записываются слева направо в направлении от amino-конца к карбокси-концу. В соответствии со стандартной номенклатурой, последовательности аминокислотных остатков обозначаются трехбуквенным или однобуквенным кодом, как показано ниже: аланин (Ala, A), аргинин (Arg, R), аспарагин (Asn, N), аспарагиновая кислота (Asp, D), цистеин (Cys, C), глутамин (Gln, Q), глутаминовая 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).

[0191] Термин "стимулировать экспрессию" означает воздействовать на экспрессию, например, индуцировать экспрессию или активность, или индуцировать повышенную/большую экспрессию или активность по сравнению с нормальными, здоровыми контрольными пробами.

[0192] Термины "иммуноактивирующий ответ", "активирующий иммунный ответ" и "иммуностимулирующий ответ" относятся к ответу, который инициирует, индуцирует, усиливает или увеличивает активацию или эффективность врожденного или адаптивного иммунитета. Такие иммунные ответы включают, например, развитие полезного гуморального (опосредованного антителами) и/или клеточного

(опосредованного антиген-специфическими Т-клетками или продуктами их секреции) ответа, направленного против пептида у пациента-реципиента. Такой ответ может быть активным ответом, индуцированным введением иммуногена, или пассивным ответом, индуцированным введением антитела или примированных Т-клеток.

Клеточный иммунный ответ вызывается презентированием полипептидных эпитопов в сочетании с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I или класса II для активации антиген-специфических CD4⁺ Т-хелперных клеток и/или CD8⁺ цитотоксических Т-клеток. Ответ может также включать активацию моноцитов, макрофагов, NK-клеток, базофилов, дендритных клеток, астроцитов, клеток микроглии, эозинофилов, активацию или рекрутирование нейтрофилов или других компонентов врожденного иммунитета. Наличие клеточно-опосредованного иммунологического ответа может быть определено с помощью анализов пролиферации (CD4⁺ Т-клетки) или анализов цитотоксических Т-лимфоцитов ("ЦТЛ"). Относительные вклады гуморального и клеточного ответов в защитный или терапевтический эффект иммуногена могут быть определены путем отдельного выделения антител и Т-клеток из иммунизированного сингенного животного и измерения защитного или терапевтического эффекта у второго субъекта.

[0193] Термины "супрессивный иммунный ответ" и "иммуносупрессивный ответ" относятся к ответу, который снижает или предотвращает активацию или эффективность врожденного или адаптивного иммунитета.

[0194] Термин "иммунная толерантность" относится к любому механизму, с помощью которого потенциально повреждающий иммунный ответ предотвращается, подавляется или переключается на неповреждающий иммунный ответ (см. Bach, et al., N. Eng. J. Med., 347:911-920 (2002)).

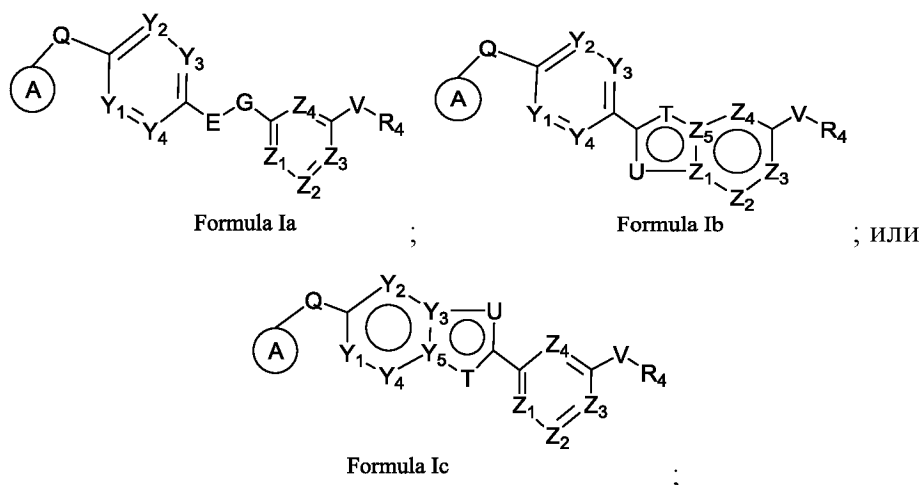
[0195] Термины "иммуногенное средство" или "иммуноген" относятся к средству, способному индуцировать иммунологический ответ против самого себя при введении млекопитающему, опционально в сочетании с адъювантом.

Соединения

[0196] В одном аспекте описано соединение с Формулой Ia, Ib или Ic в качестве модулятора Akt3. Заявители неожиданно обнаружили, что раскрытые в данном документе соединения модулируют активность Akt3, например, активируют или

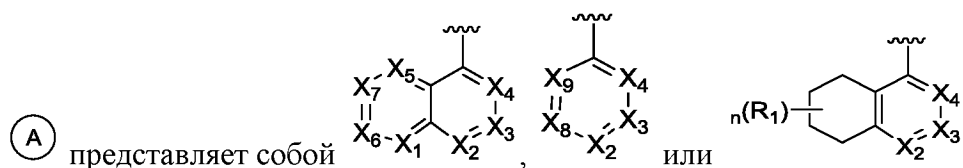
ингибируют активность Akt3 и/или последующие события, в зависимости от структуры и их замещений.

[0197] В одном аспекте описано соединение с Формулой Ia, Ib или Ic в качестве модулятора Akt3.



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:



каждый элемент X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 и X_9 независимо представляет собой CR_1 или N;

R_1 выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$,

$R_aN=S=O$, $R_aN=S=O$, $N(R_a)_2$, $N(R_a)_2$ и частично насыщенного бициклического гетероарила , опционально замещенного одним или более (C_1-C_6) алкилами, галогенированными (C_1-C_6) алкилами, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$;

причем (C_3-C_7) циклоалкил, (C_4-C_{10}) бициклоалкил, (C_3-C_7) гетероциклоалкил, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкил, (C_4-C_{10}) гетероспироалкил, арил и гетероарил в R_1 каждый

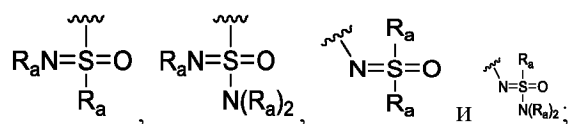
опционально замещены одним или более (C₁-C₆)алкилами, галогенированными (C₁-C₆)алкилами, галогенами, -OR_a, -CN или -N(R_a)₂;

n - целое число от 0 до 4, где позволяет валентность;

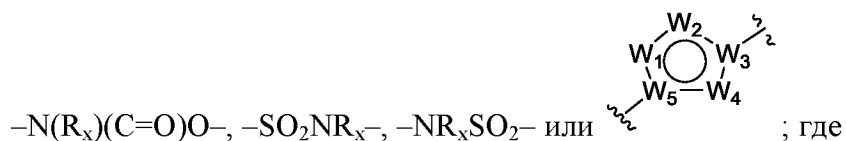
Q представляет собой C(R_a)₂, O, NR_a, N(C=O)R_a или NSO₂R_a;

Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ и Y₅ каждый независимо представляют собой N или CR₂, где позволяет валентность;

R₂ выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)галогеналкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₂-C₆)галогеналкинила, (C₃-C₇)циклоалкила, (C₄-C₁₀)бициклоалкила, (C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкила, (C₄-C₁₀)гетероспироалкила, галогенированного (C₃-C₇)гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -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- представляет собой -(C=O)NR_x-, -NR_x(C=O)-, -N(R_x)(C=O)N(R_x)-, -O(C=O)N(R_x)-,



каждый элемент R_x независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, арил или гетероарил; или где R_x и Y₃, R_x и Y₄, R_x и Z₁ или R_x и Z₄ вместе образуют опционально замещенный 5-6-членный гетероцикл;

W₁, W₂, W₃, W₄, и W₅ каждый независимо представляют собой CR₆, N или NR₆, где позволяет валентность;

каждый элемент R₆ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)галогеналкила;

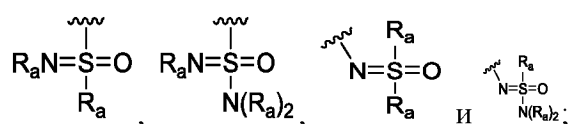
каждый элемент T независимо представляет собой O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a, где позволяет валентность;

каждый элемент U независимо представляет собой O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a, где позволяет валентность;

каждый элемент R_b независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 и Z_5 каждый независимо представляют собой N или CR_3 , где позволяет валентность;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$,

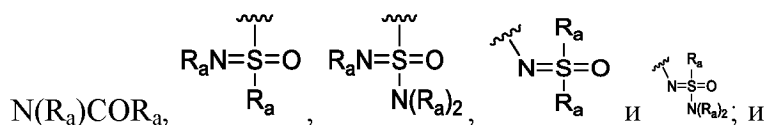


V отсутствует, $C(R_a)_2$, NR_a , $N(C=O)R_a$, NSO_2R_a или O;

R_4 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, арила и гетероарила, каждый из которых опционально замещен одним или более R_5 ;

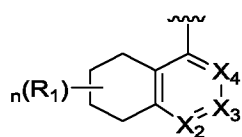
или, как альтернатива, V и R_4 вместе образуют (C_3-C_7) гетероциклоалкил или (C_4-C_{10}) гетероспироалкил;

каждый элемент R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$,

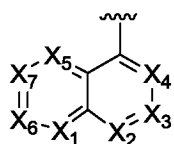


каждый элемент R_a независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_3-C_7) циклоалкил, арил или гетероарил или два R_a вместе образуют 4-6-членное кольцо, опционально замещенное галогеном или (C_1-C_6) алкилом.

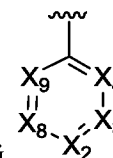
[0198] В некоторых вариантах осуществления $\textcircled{A}$ представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления $\textcircled{A}$ представляет собой



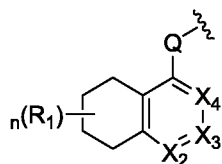
. В некоторых вариантах осуществления (A) представляет собой



[0199] В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой $C(R_a)_2$, O или NR_a . В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой NR_a . В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой NCH_3 или NCH_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой $N(C=O)R_a$ или NSO_2R_a . В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой $N(C=O)H$. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой $N(C=O)CH_3$ или $N(C=O)CH_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой NSO_2H . В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой NSO_2CH_3 или $NSO_2CH_2CH_3$.

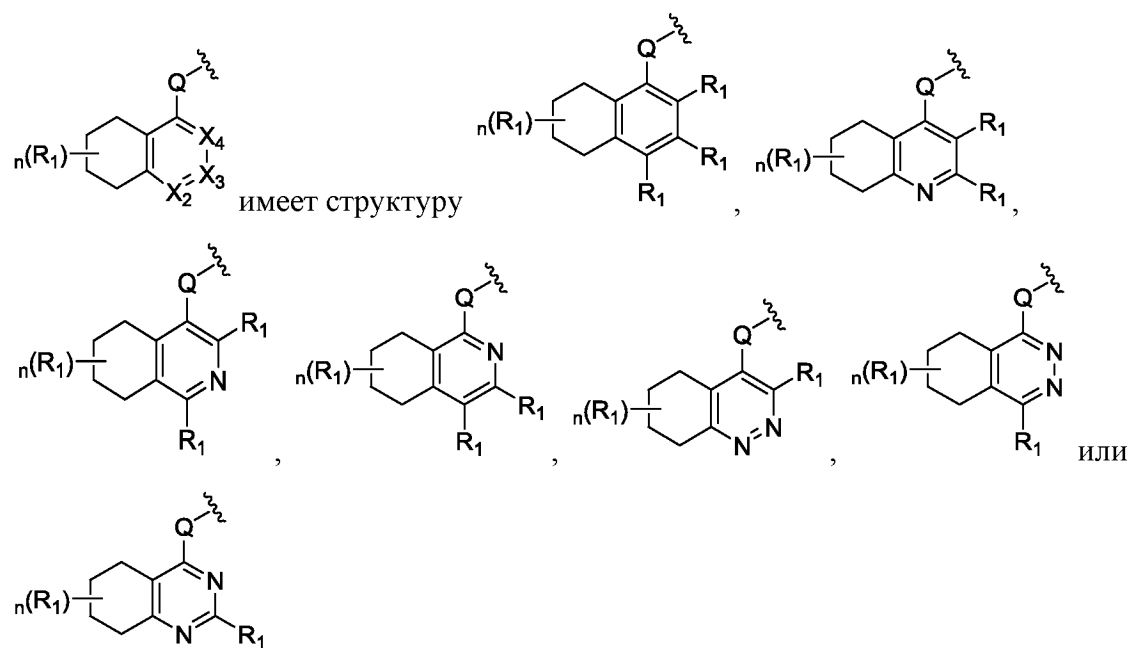
[0200] В некоторых вариантах осуществления n равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления n равен 0. В некоторых вариантах осуществления n равен 1. В некоторых вариантах осуществления n равен 2. В некоторых вариантах осуществления n равен 3. В некоторых вариантах осуществления n равен 4.

[0201] В некоторых вариантах осуществления (A) представляет собой

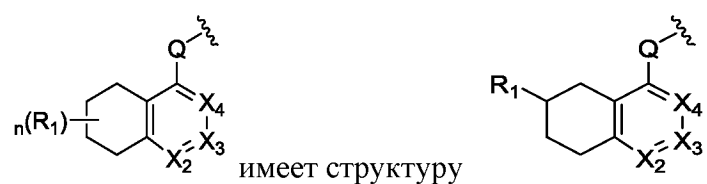


. В некоторых вариантах осуществления X_2 , X_3 , и X_4 каждый независимо представляют собой CR_1 или N. В некоторых вариантах осуществления X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CR_1 . В некоторых вариантах осуществления X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH. В некоторых вариантах осуществления один из X_2 , X_3 , и X_4 представляет собой N, и остальные представляют собой CR_1 . В некоторых вариантах осуществления один из X_2 , X_3 и X_4 представляет собой N, и остальные представляют собой CH. В некоторых вариантах осуществления два из X_2 , X_3 , и X_4 представляют собой N, и остальные представляют собой CR_1 . В некоторых вариантах осуществления два из X_2 , X_3 , и X_4 представляют собой N, и остальные представляют собой CH.

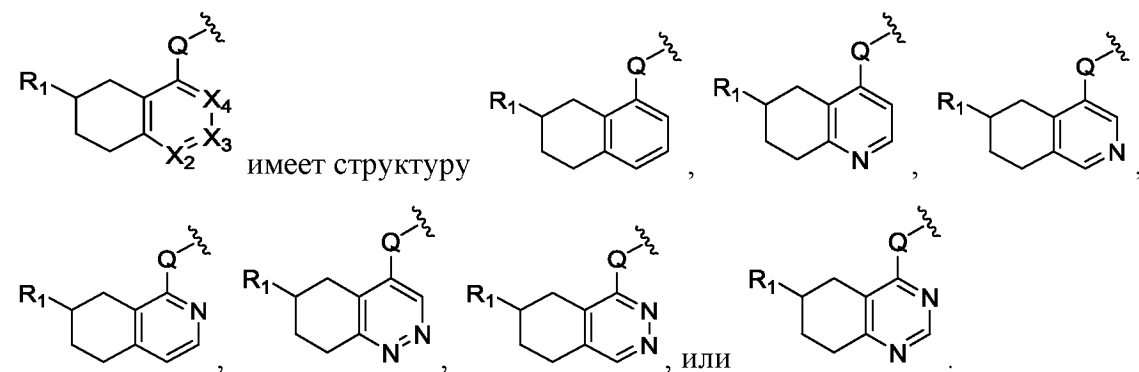
[0202] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



[0203] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



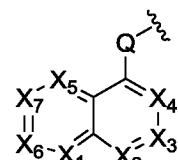
[0204] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



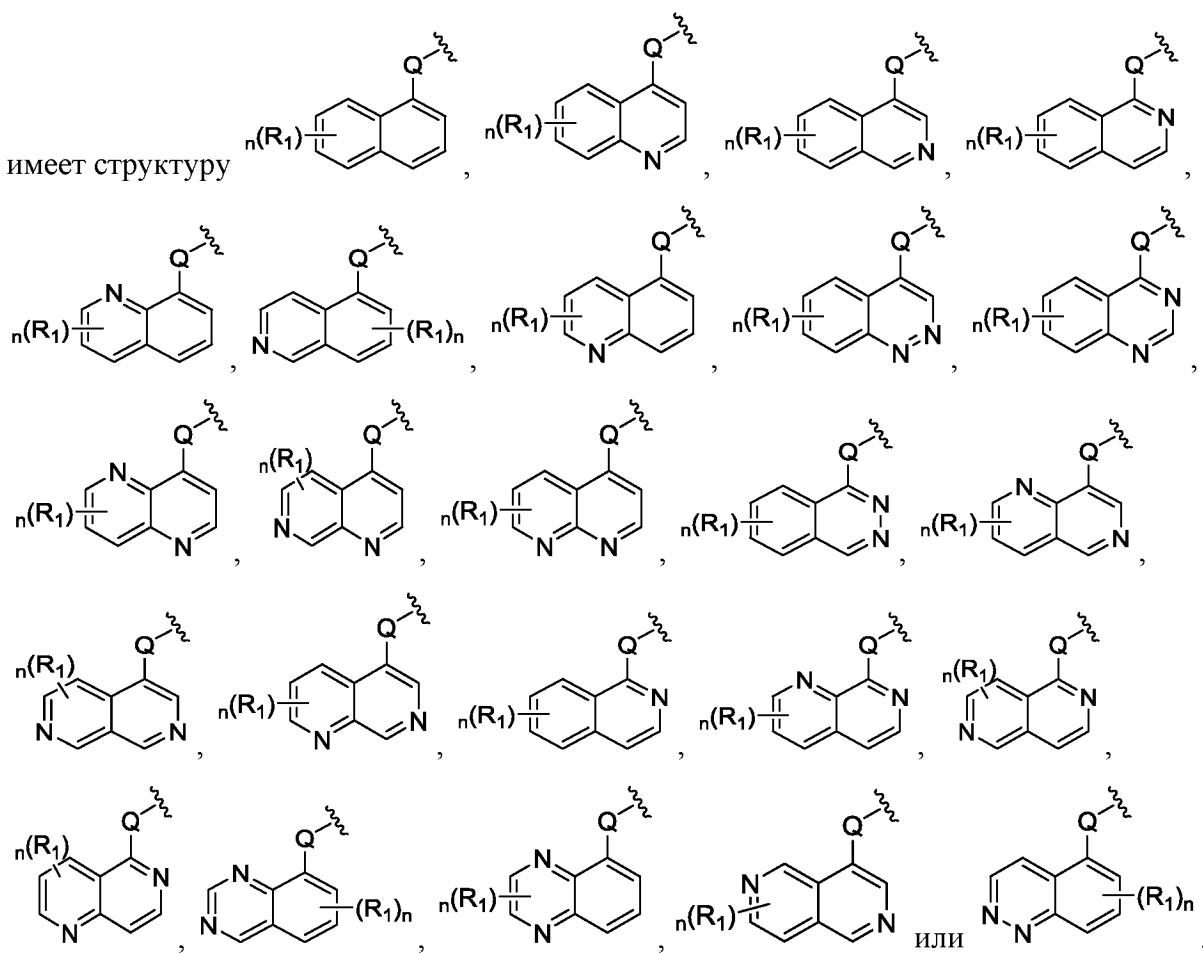
[0205] В некоторых вариантах осуществления $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ и X_7 каждый независимо представляют собой CR_1 или N. В некоторых вариантах осуществления $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ и X_7 представляют собой CR_1 . В некоторых вариантах осуществления $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$, и X_7 каждый независимо представляют собой CH или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления один из $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$, и X_7 представляет собой N, и остальные представляют собой CR_1 . В некоторых вариантах осуществления один из $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$, и X_7 представляет собой N, и остальные

собой CH или CCH₃. В некоторых вариантах осуществления четыре из X₂, X₃, X₄, X₈ и X₉ представляют собой N, и один представляет собой CR₁. В некоторых вариантах осуществления четыре из X₂, X₃, X₄, X₈ и X₉ представляют собой N, и один представляет собой CH или CCH₃.

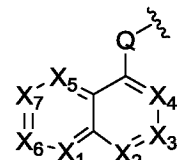
[0207] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



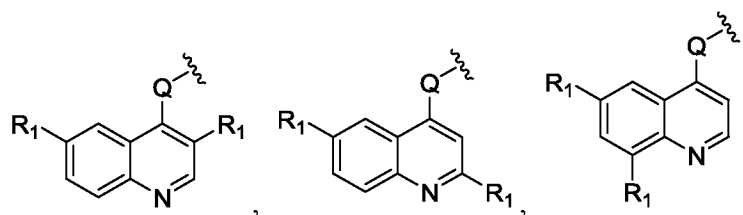
имеет структуру

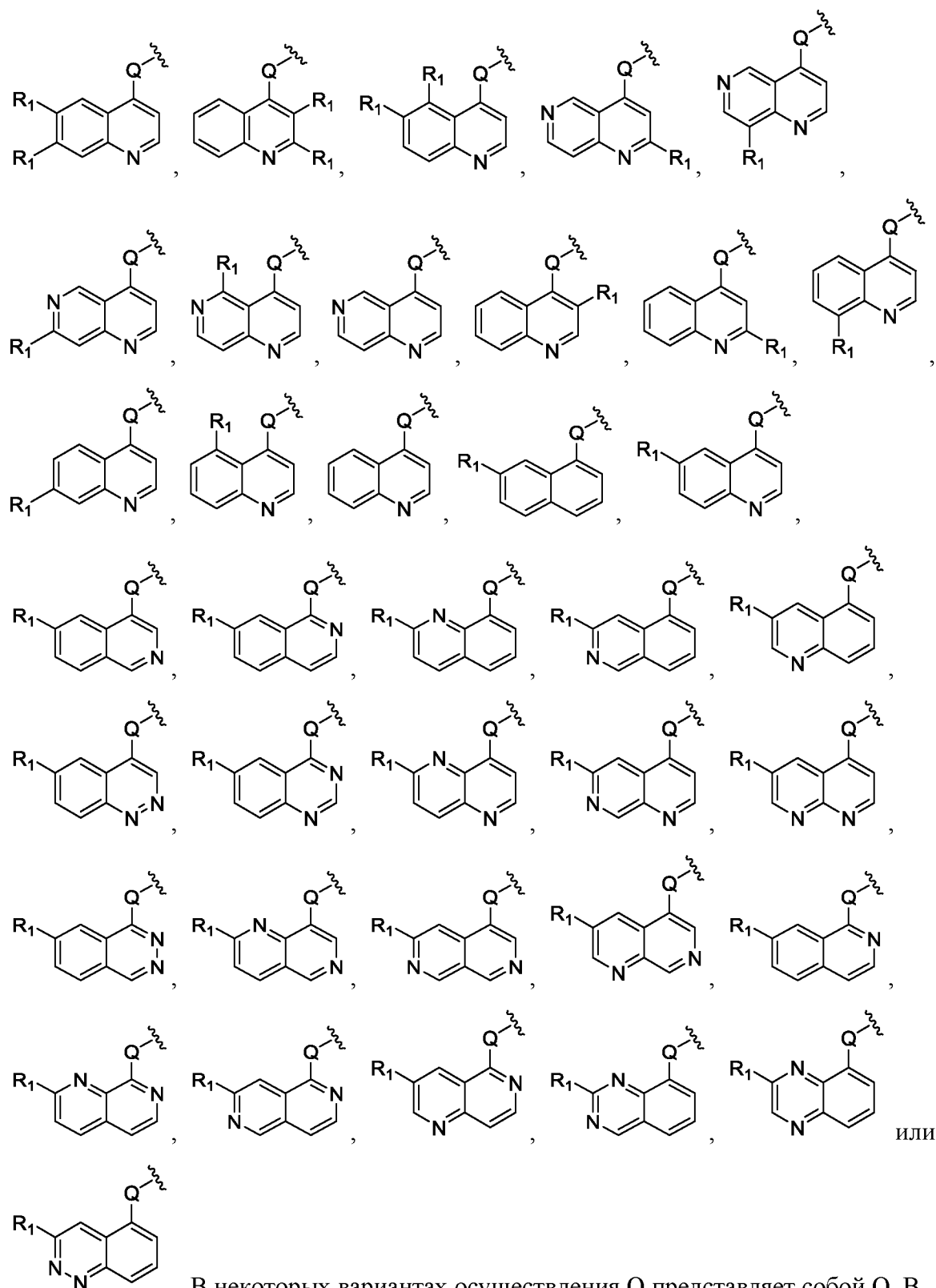


[0208] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



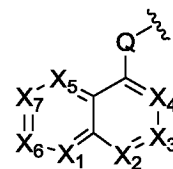
имеет структуру



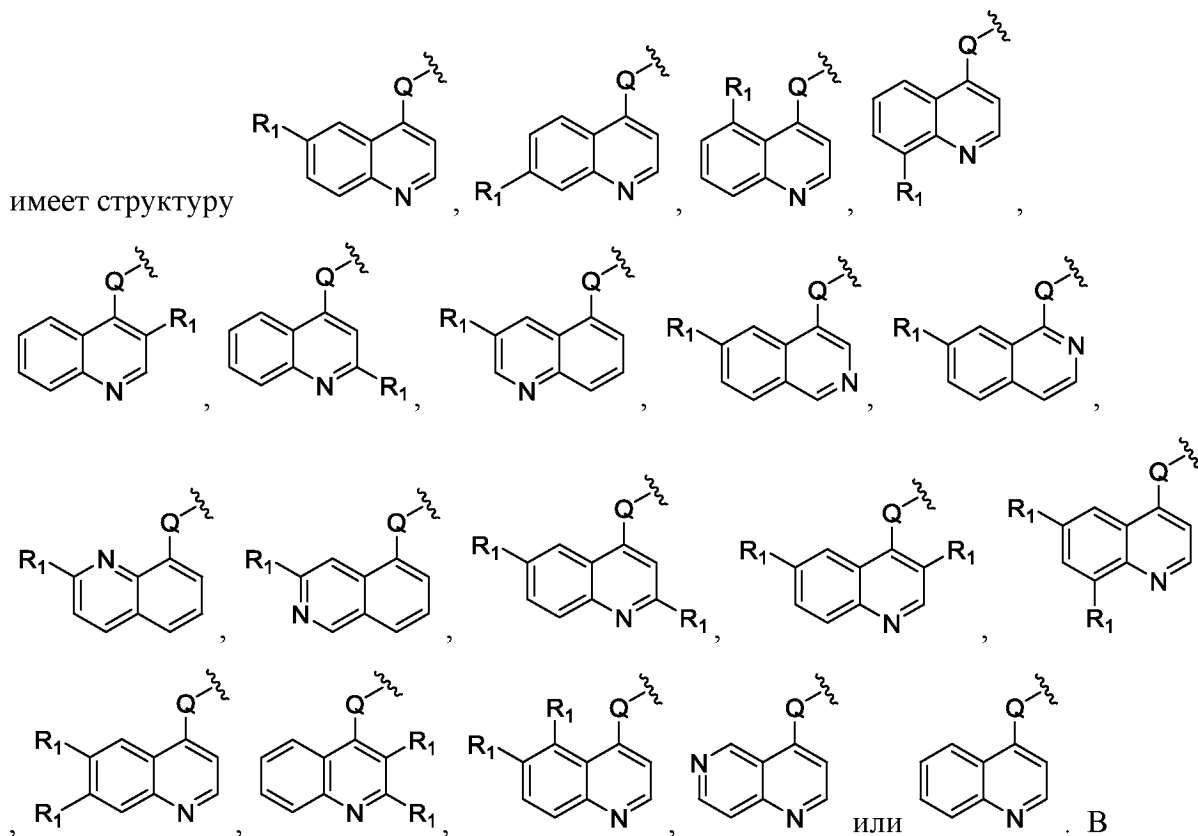


В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой NR_a , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$ или NSO_2R_a . В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой NCH_3 или NCH_2CH_3 .

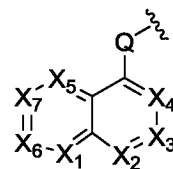
[0209] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



имеет структуру

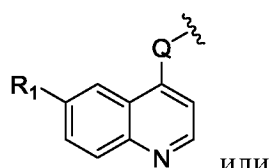


некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

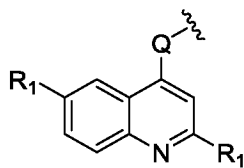


имеет

структуру



или



. В некоторых вариантах

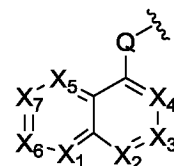
осуществления Q представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Q

представляет собой NR_a , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$ или NSO_2R_a . В некоторых вариантах

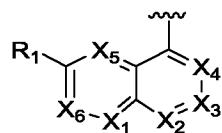
осуществления Q представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Q

представляет собой NCH_3 или NCH_2CH_3 .

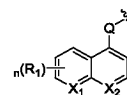
[0210] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



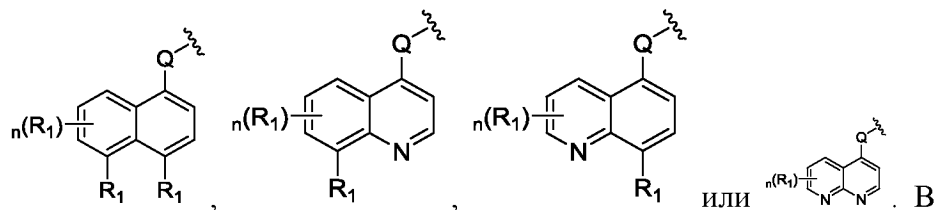
имеет структуру.



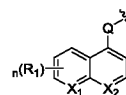
[0211] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



имеет структуру

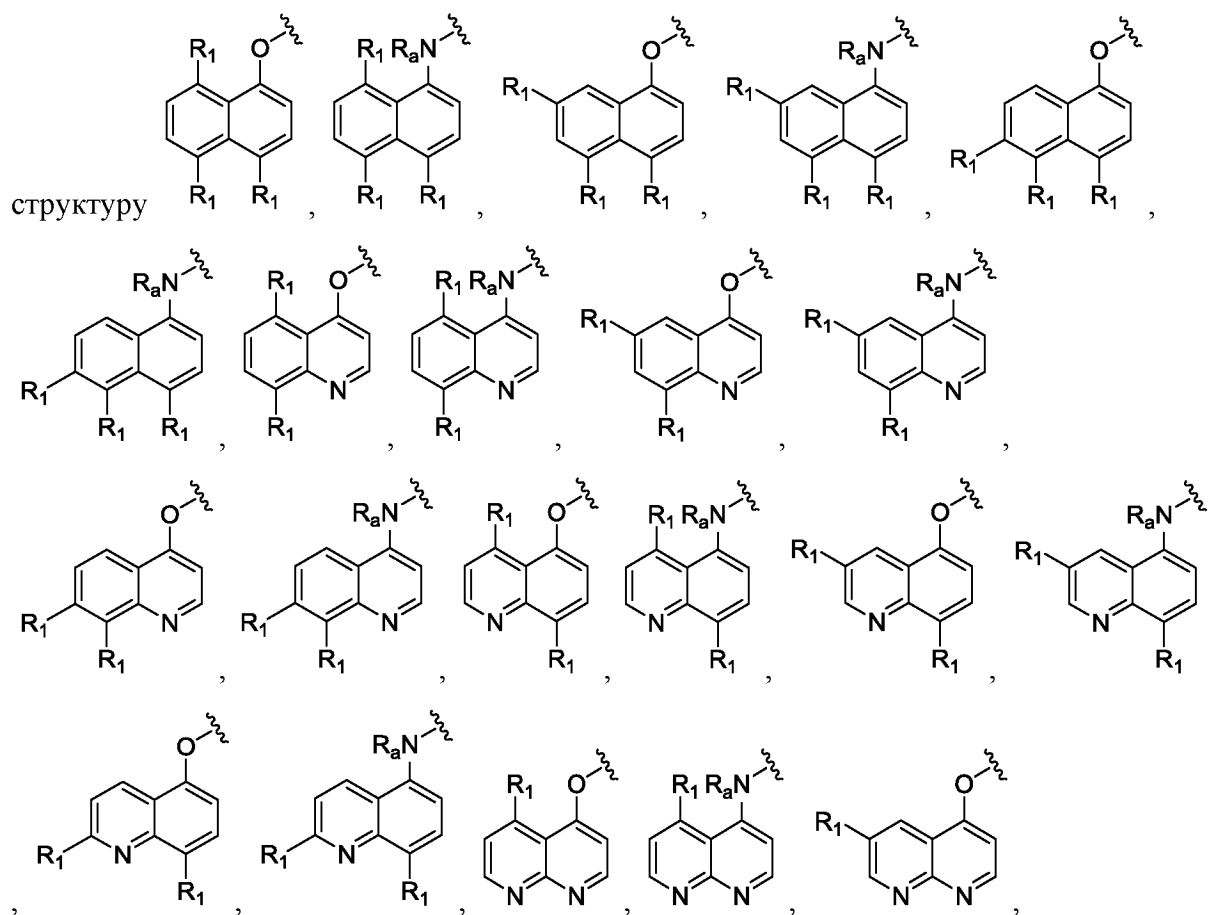


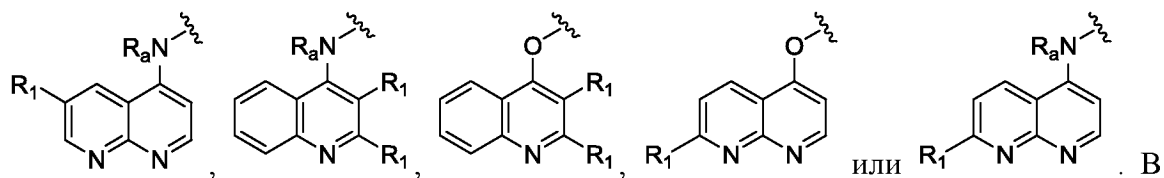
некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

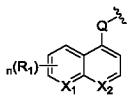


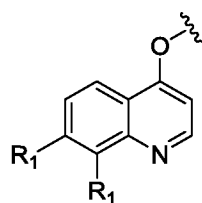
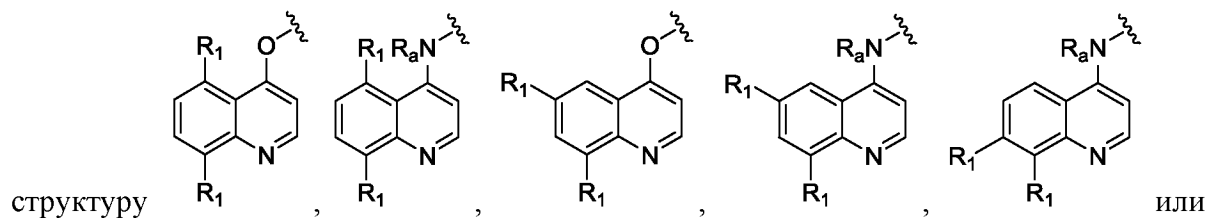
имеет

структуру

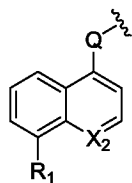
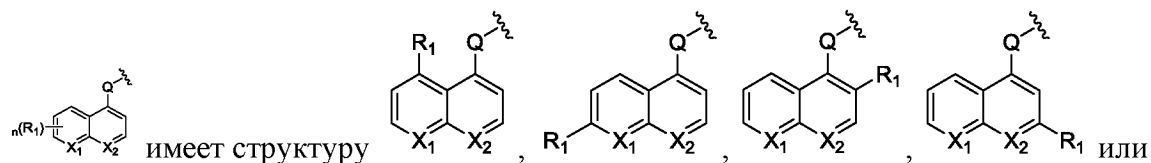




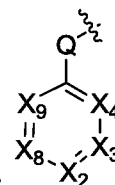
некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  имеет



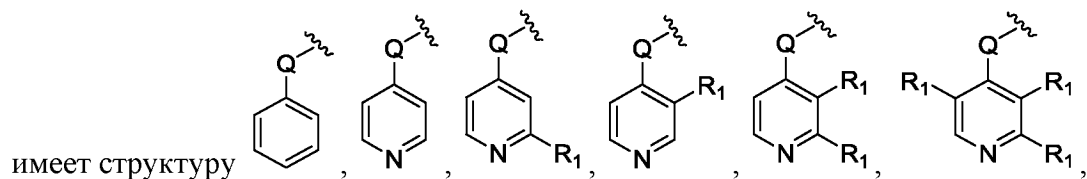
В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

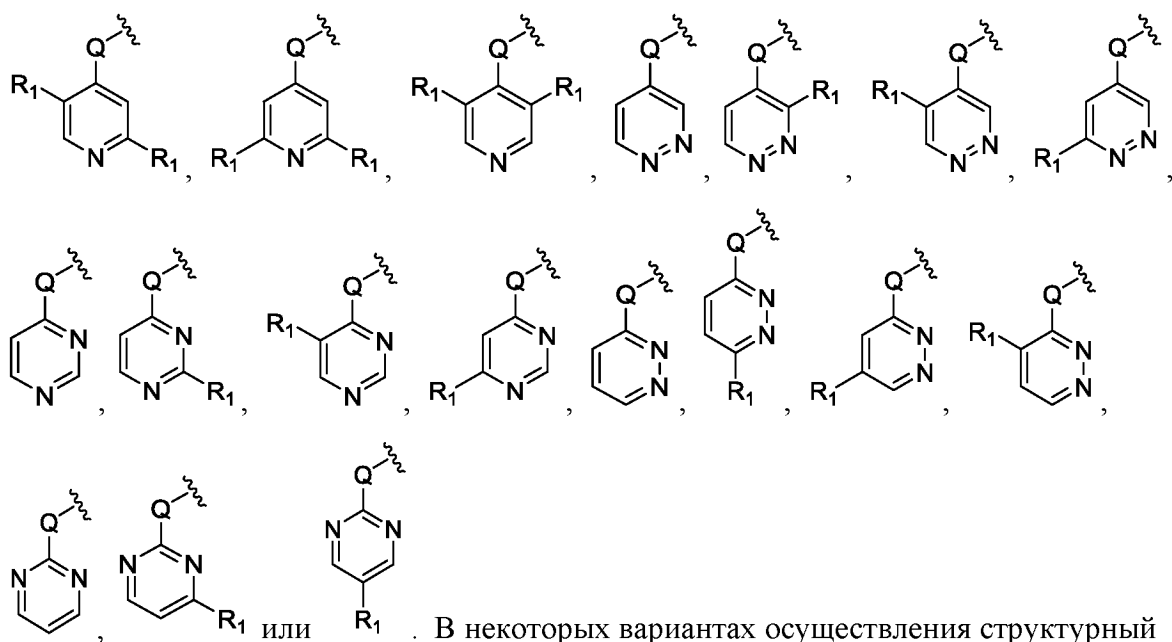


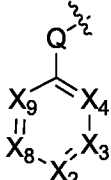
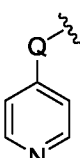
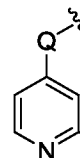
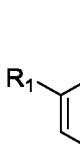
В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



[0212] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



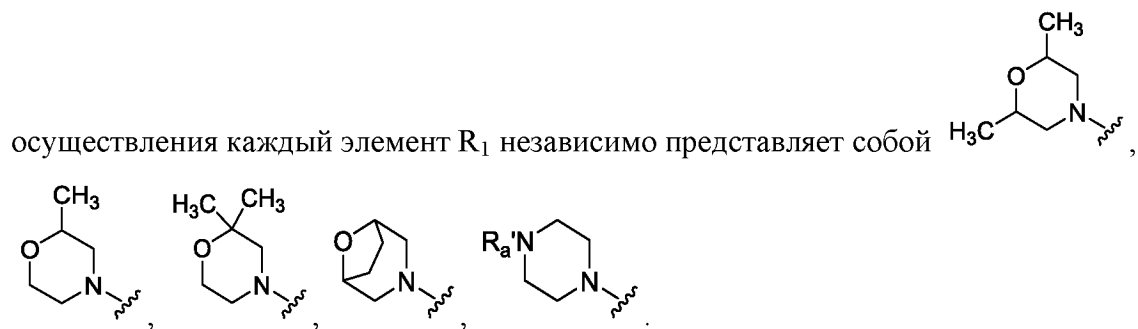
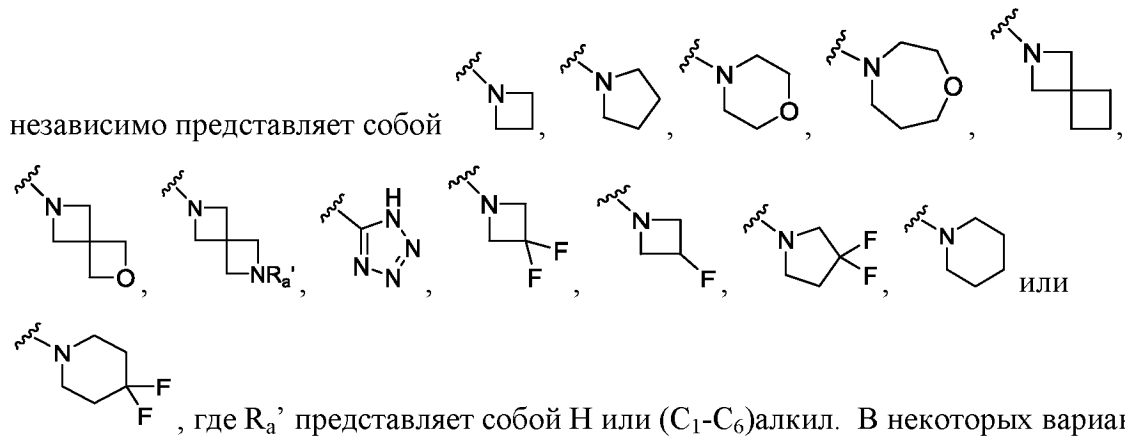
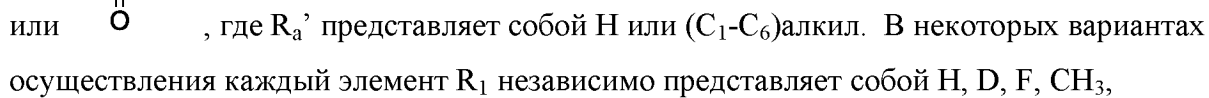


фрагмент  имеет структуру  ,  ,  или  . В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой NR_a, N(C=O)R_a или NSO₂R_a. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой NCH₃ или NCH₂CH₃.

[0213] В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R₁ независимо выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)галогеналкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₂-C₆)галогеналкинила, (C₃-C₇)циклоалкила, (C₄-C₁₀)бициклоалкила, (C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкила, (C₄-C₁₀)гетероспироалкила, галогенированного (C₃-C₇)гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -OR_a, -N(R_a)₂, -COR_a, -CO₂R_a, CON(R_a)₂, -CN, -NC, NO₂, N₃, -SO₂R_a, -SO₂N(R_a)₂, и -N(R_a)SO₂R_a; причем (C₃-C₇)циклоалкил, (C₄-C₁₀)бициклоалкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкил, (C₄-C₁₀)гетероспироалкил, арил и гетероарил каждый опционально замещены одним или более (C₁-C₆)алкилами. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R₁ независимо выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)галогеналкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₂-C₆)галогеналкинила, (C₃-C₇)циклоалкила, (C₄-C₁₀)бициклоалкила, (C₃-C₇)гетероциклоалкила и (C₄-

C₁₀)гетеробициклоалкила; причем (C₃-C₇)циклоалкил, (C₄-C₁₀)бициклоалкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил и (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкил каждый опционально замещены одним или более (C₁-C₆)алкилами. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R₁ независимо выбран из группы, состоящей из (C₄-C₁₀)гетероспироалкила, галогенированного (C₃-C₇)гетероциклоалкила, арила и гетероарила; причем (C₄-C₁₀)гетероспироалкил, арил и гетероарил каждый опционально замещены одним или более (C₁-C₆)алкилами. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R₁ независимо выбран из группы, состоящей из -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 и -N(R_a)SO₂R_a. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R₁ независимо выбран из группы,

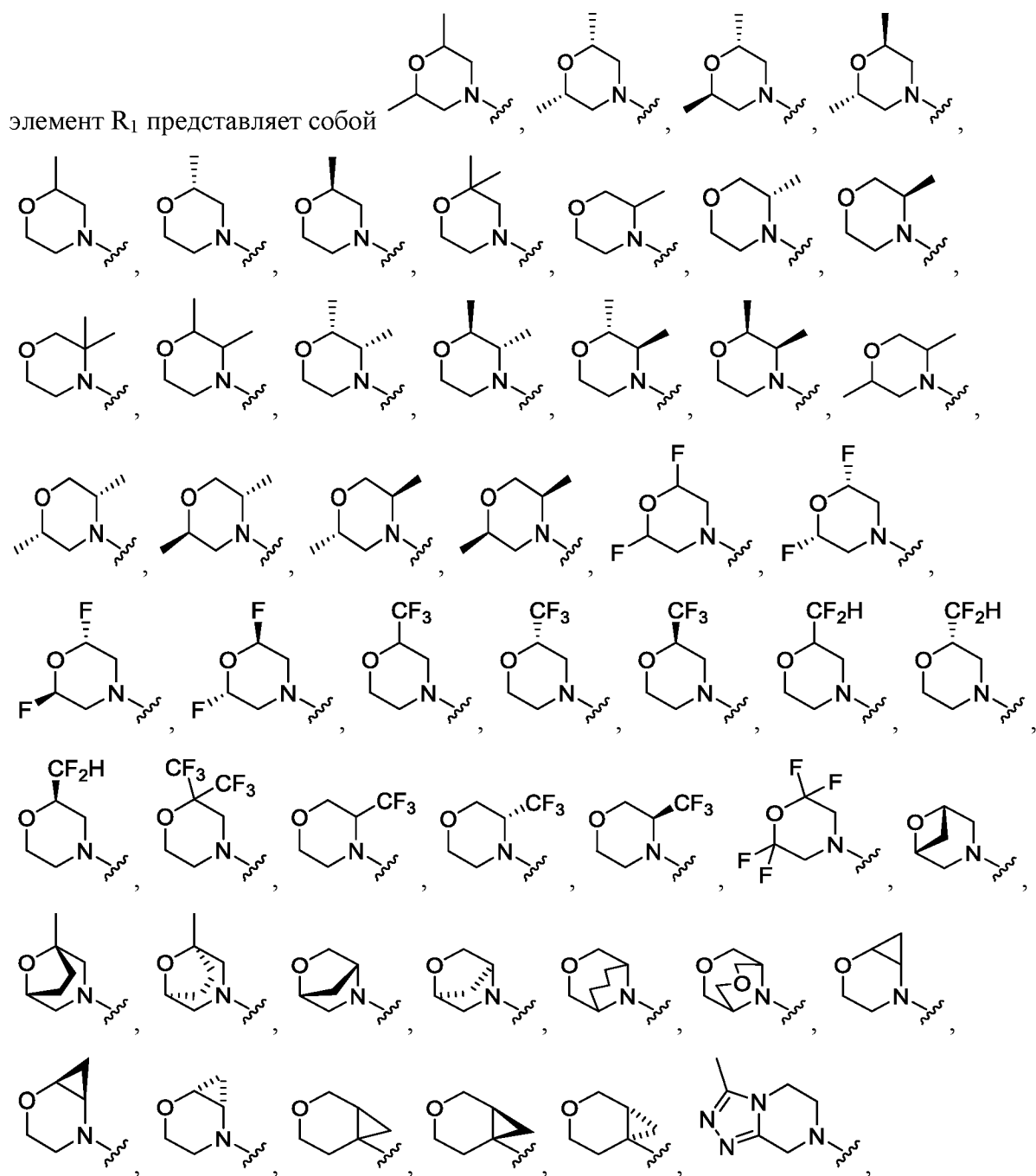
состоящей из $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{R}_a\text{N}=\text{S}=\text{O} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{R}_a\text{N}=\text{S}=\text{O} \\ | \\ \text{N(R}_a)_2 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{N}=\text{S}=\text{O} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}$ и $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{N}=\text{S}=\text{O} \\ | \\ \text{N(R}_a)_2 \end{array}$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R₁ независимо представляет собой H, D, галоген, OR_a, N(R_a)₂, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₄-C₁₀)гетероспироалкил, галогенированный (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₁-C₆)алкинил, арил, (C₄-C₁₀)бициклоалкил, -CN, -NC, N₃, NO₂, COR_a, CO₂R_a, CON(R_a)₂, -SO₂R_a или -SO₂N(R_a)₂; причем (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₄-C₁₀)гетероспироалкил, арил и (C₄-C₁₀)бициклоалкил каждый опционально замещены одним или более (C₁-C₆)алкилами. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R₁ независимо представляет собой H, D, галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₄-C₁₀)гетероспироалкил, галогенированный (C₃-C₇)гетероциклоалкил, N(R_a)₂ или -CN; причем (C₃-C₇)гетероциклоалкил и (C₄-C₁₀)гетероспироалкил каждый опционально замещены одним или более (C₁-C₆)алкилами. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R₁ независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкинил, арил, (C₄-C₁₀)бициклоалкил, -SO₂R_a или -SO₂N(R_a)₂; причем арил и (C₄-C₁₀)бициклоалкил каждый опционально замещены одним или более (C₁-C₆)алкилами. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R₁ представляет собой (C₄-C₁₀)гетероспироалкил, опционально замещенный одним или более (C₁-C₆)алкилами. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R₁ представляет собой галогенированный (C₃-C₇)гетероциклоалкил, опционально замещенный одним или более (C₁-C₆)алкилами. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R₁ независимо представляет собой H, D, F, Cl, Br, CH₃, OCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂,

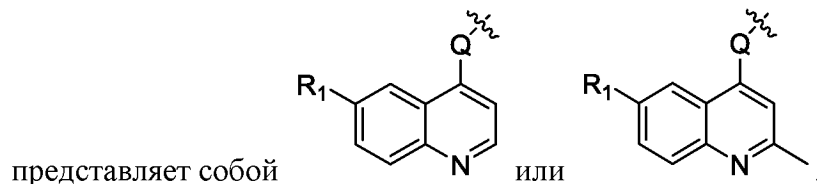
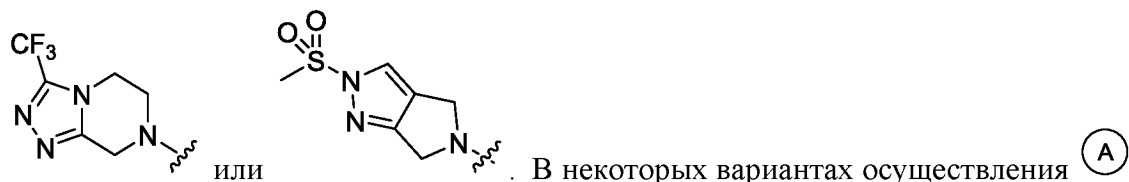


[0214] В некоторых вариантах осуществления (C₃-C₇)циклоалкил, (C₄-C₁₀)бициклоалкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкил, (C₄-C₁₀)гетероспироалкил, арил и гетероарил в R₁ каждый опционально замещены одним или более галогенами, -OR_a, -CN или -N(R_a)₂.

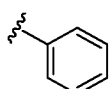
[0215] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой частично насыщенный бициклический гетероарил, опционально замещенный одним или более (C_1-C_6) алкилами, галогенированными (C_1-C_6) алкилами, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

элемент R_1 представляет собой





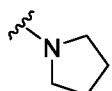
[0216] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой H, D или галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой OCH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой NH_2 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой $NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой $N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет

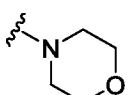
собой  . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент

R_1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

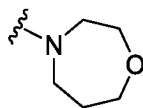
один элемент R_1 представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой  . В

некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент

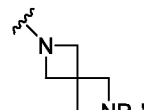
R_1 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

мере один элемент R_1 представляет собой



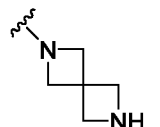
. В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой



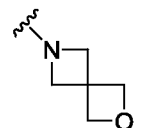
R_a' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления по

меньшей мере один элемент R_1 представляет собой

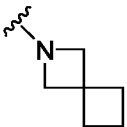


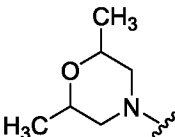
. В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой

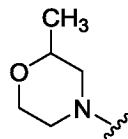


в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет

собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

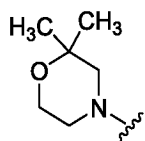
элемент R_1 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой



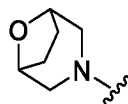
. В некоторых

вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой



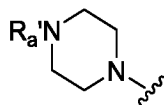
. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1

представляет собой



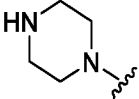
. В некоторых вариантах осуществления по меньшей

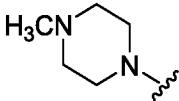
мере один элемент R_1 представляет собой

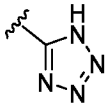


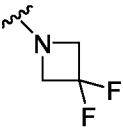
, причем R_a' представляет собой

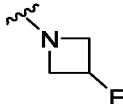
H или (C_1-C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

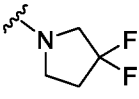
элемент R_1 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

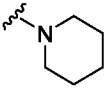
меньшей мере один элемент R_1 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой

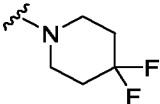
. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей

мере один элемент R_1 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет

собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент

R_1 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

меньшей мере один элемент R_1 представляет собой $\text{---}\equiv\text{H}$, $\text{---}\equiv\text{CH}_3$ или

$\text{---}\equiv\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент

R_1 представляет собой $\text{---}\equiv\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей

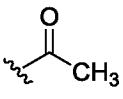
мере один элемент R_1 представляет собой $\text{---}\equiv\text{CH}_3$. В некоторых вариантах

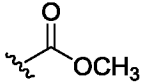
осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой $\text{---}\equiv\text{CF}_3$. В

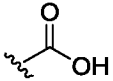
некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет

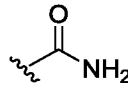
собой $-\text{CN}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1

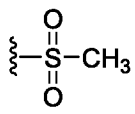
представляет собой $-\text{NC}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

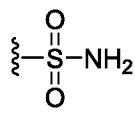
один элемент R_1 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой

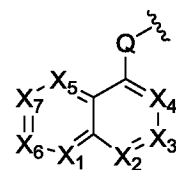
. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой NO_2 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой N_3 . В некоторых вариантах

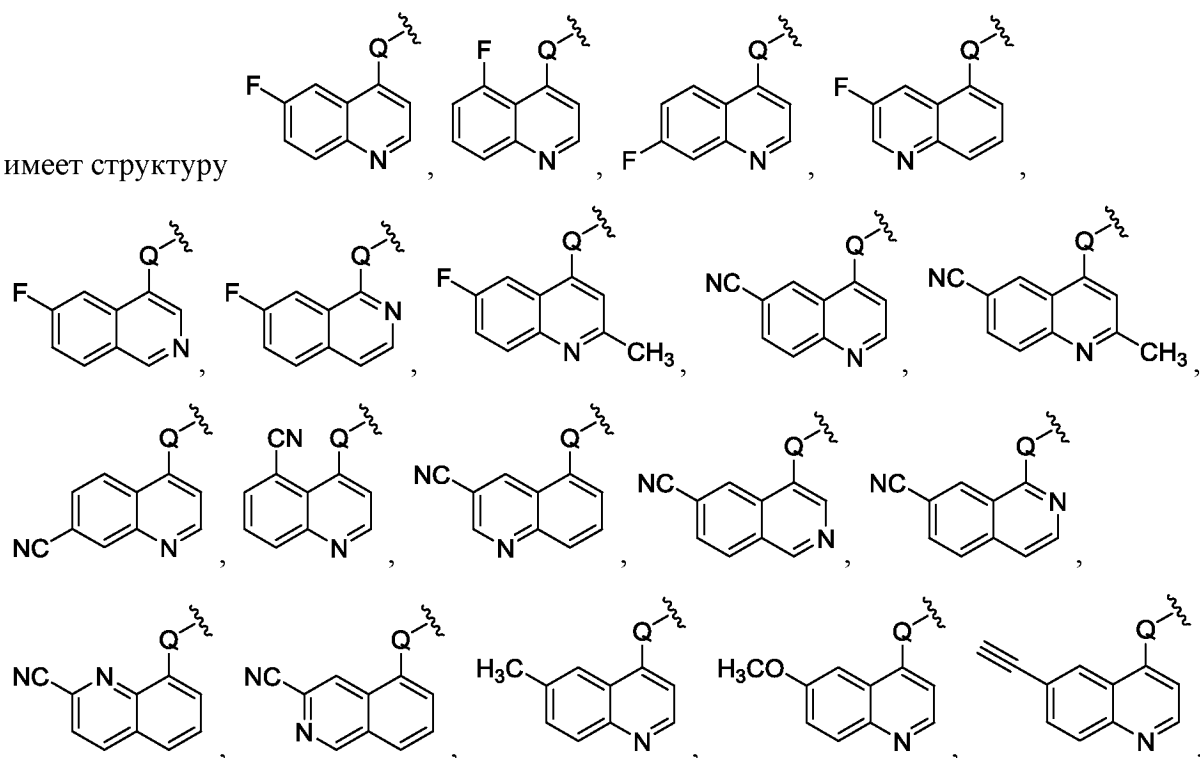
осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_1 представляет собой

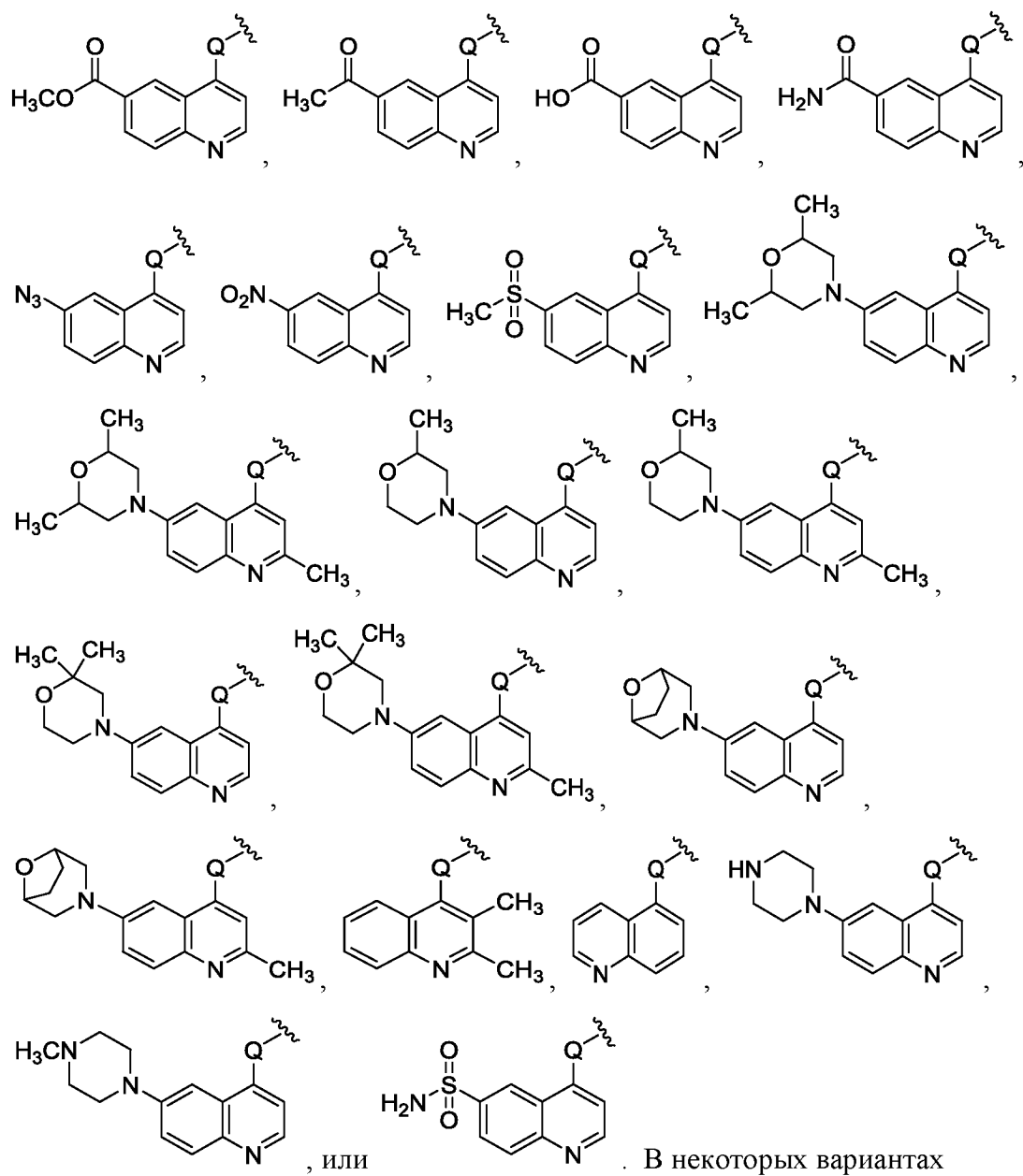
соединением .

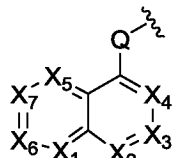
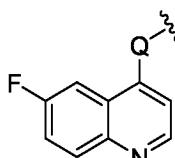
[0217] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

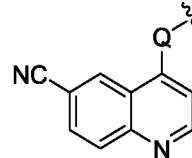
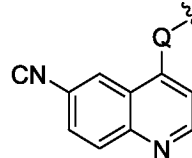


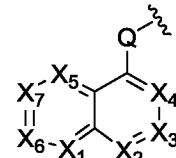
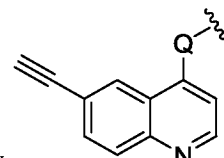
имеет структуру

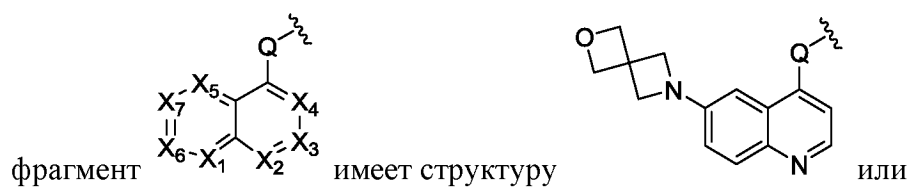
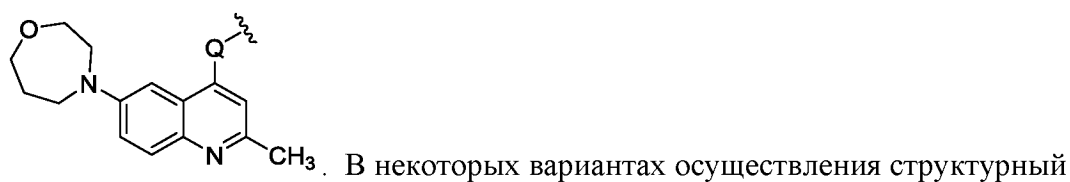
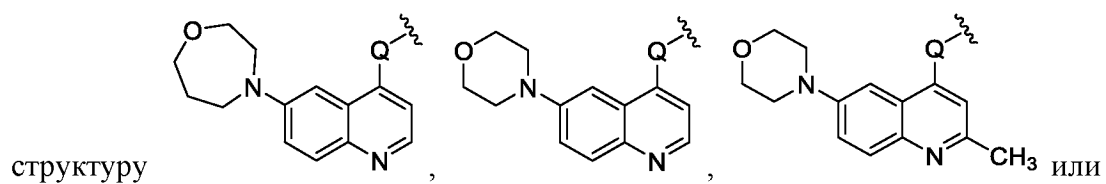
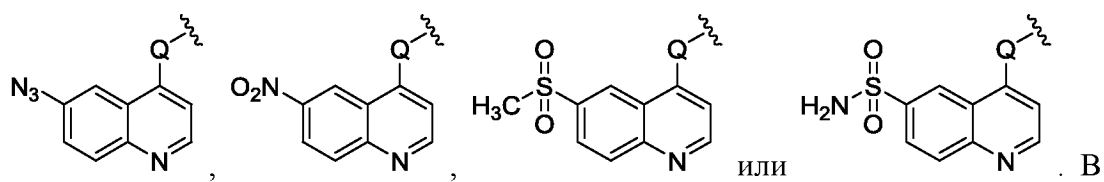
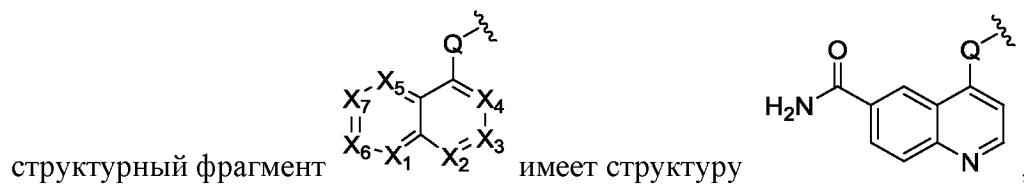
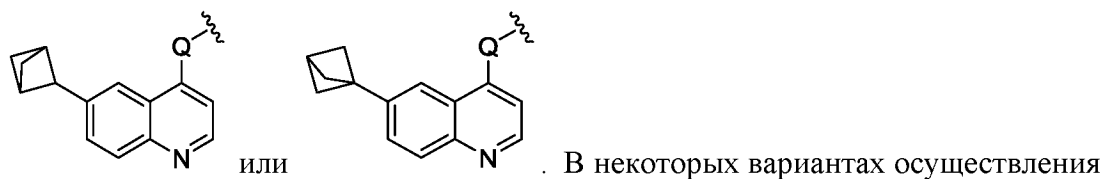
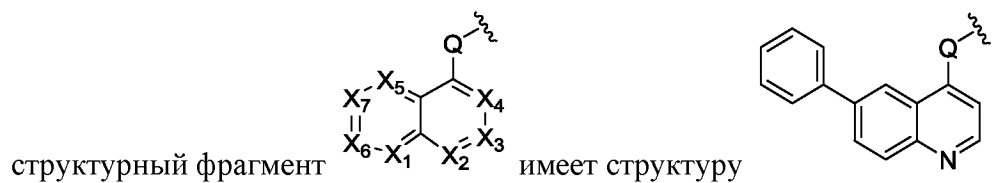
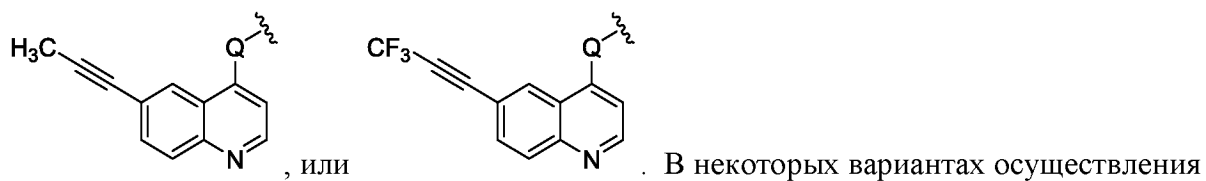


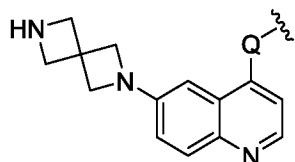


осуществления структурный фрагмент  имеет структуру .

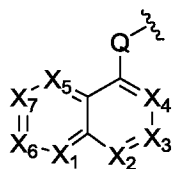
или  или  . В некоторых вариантах осуществления

структурный фрагмент  имеет структуру .

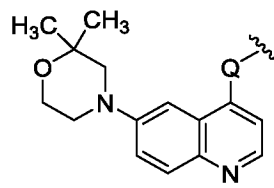
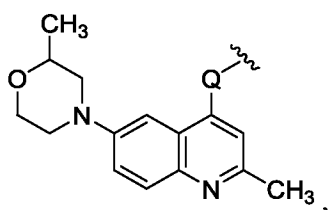
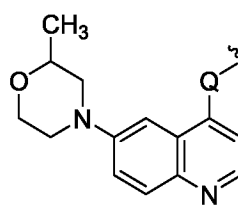
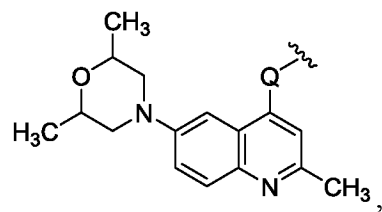
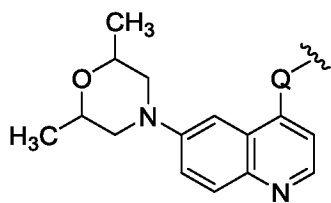




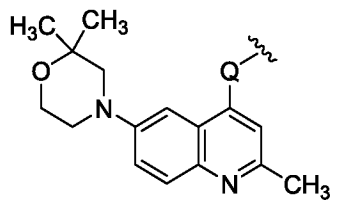
. В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



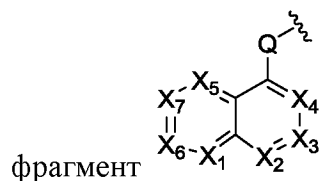
имеет структуру



или

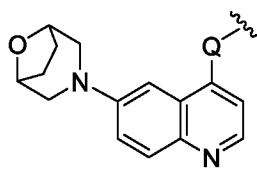


. В некоторых вариантах осуществления структурный

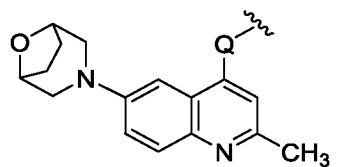


фрагмент

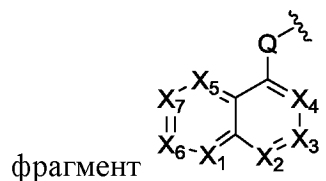
имеет структуру



или

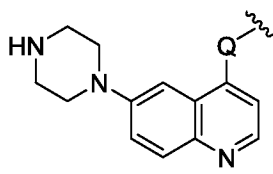


. В некоторых вариантах осуществления структурный

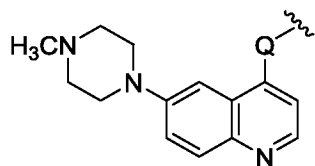


фрагмент

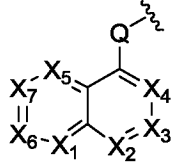
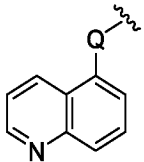
имеет структуру

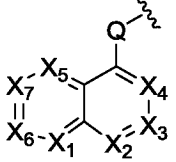
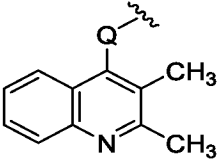


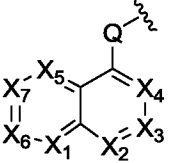
или

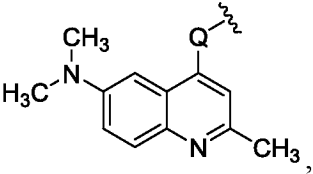
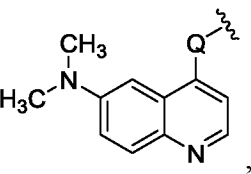
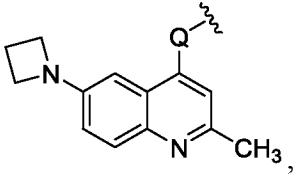
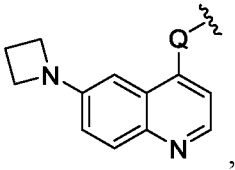
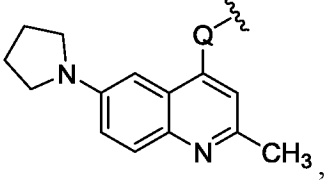
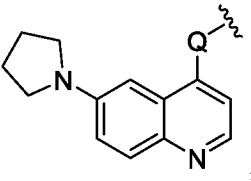
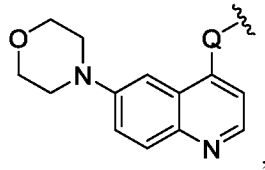
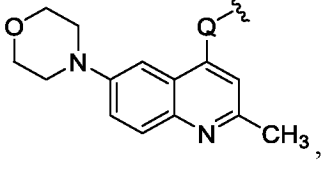
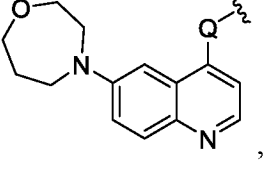
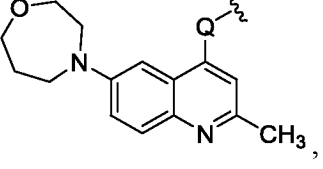
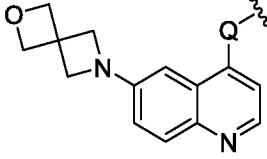
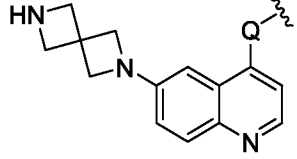


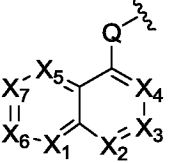
. В некоторых вариантах осуществления структурный

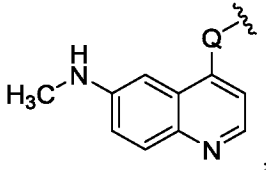
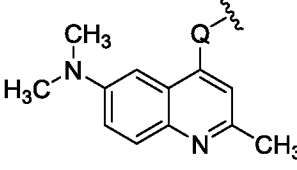
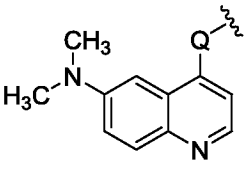
фрагмент  имеет структуру . В некоторых вариантах

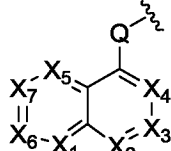
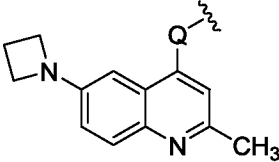
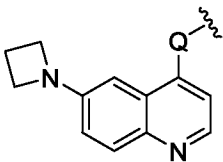
осуществления структурный фрагмент  имеет структуру .

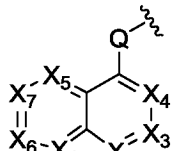
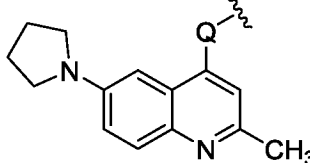
[0218] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент 

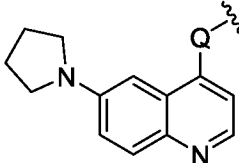
имеет структуру , , , , , , , , , , ,  или , где Q представляет собой O или NH.

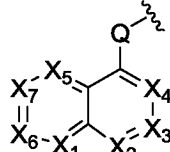
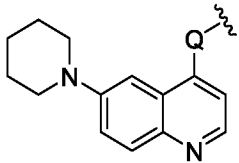
В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  имеет

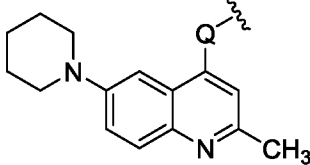
структуру ,  или , где Q представляет собой O или NH. В некоторых вариантах осуществления структурный

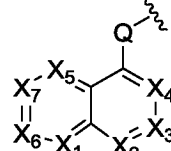
фрагмент  имеет структуру  или , где Q представляет собой O или NH. В некоторых вариантах осуществления

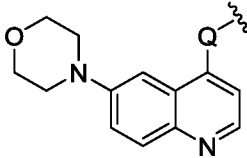
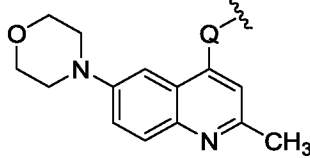
структурный фрагмент  имеет структуру  или

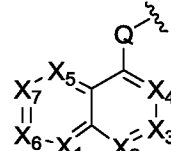
, где Q представляет собой O или NH. В некоторых вариантах

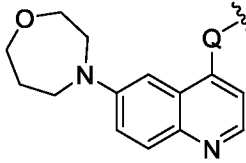
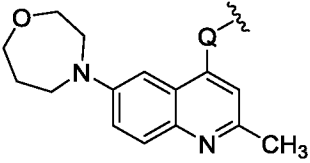
осуществления структурный фрагмент  имеет структуру 

или , где Q представляет собой O или NH. В некоторых

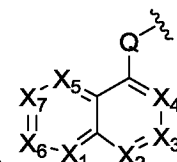
вариантах осуществления структурный фрагмент  имеет структуру

 или , где Q представляет собой O или NH.

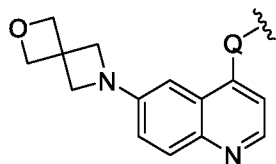
В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  имеет

структуру  или , где Q представляет собой O

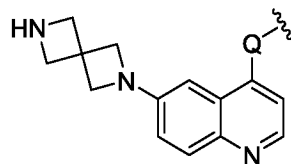
или NH. В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



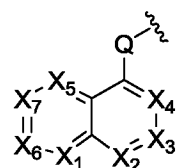
имеет структуру



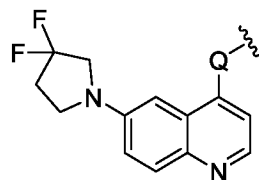
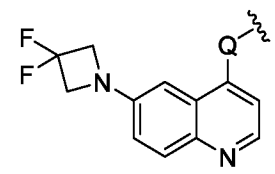
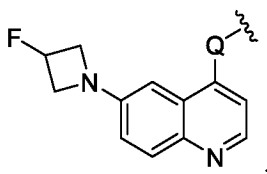
или



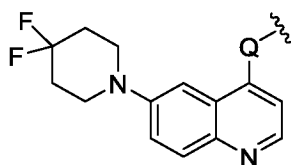
, где Q представляет собой O или NH. В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



имеет структуру

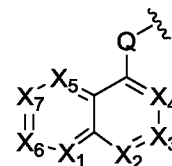


или

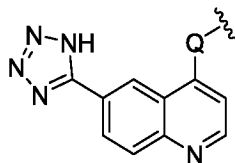


, где Q представляет собой O или NH. В

некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



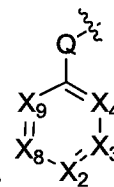
имеет



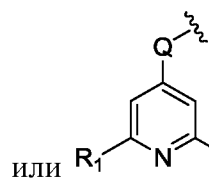
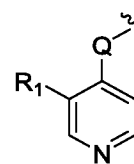
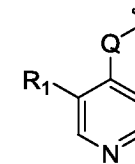
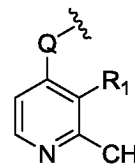
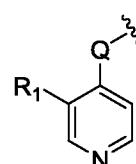
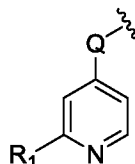
структуру

, где Q представляет собой O или NH.

[0219] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

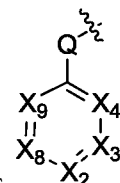


имеет структуру

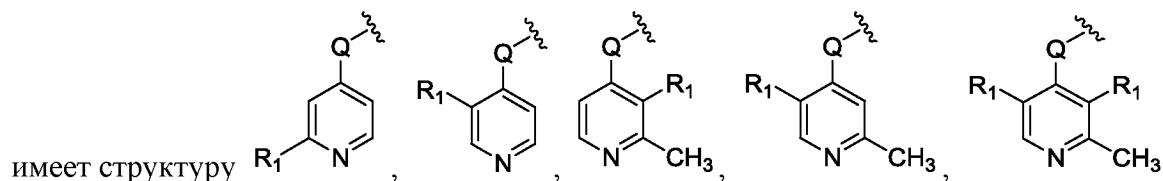


или R_1 представляет собой H, где Q представляет собой O или NH, и R_1 представляет собой H,

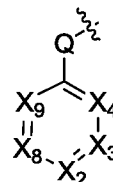
(C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, галогенированный (C₃-C₇)гетероциклоалкил



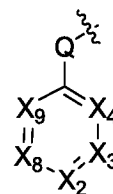
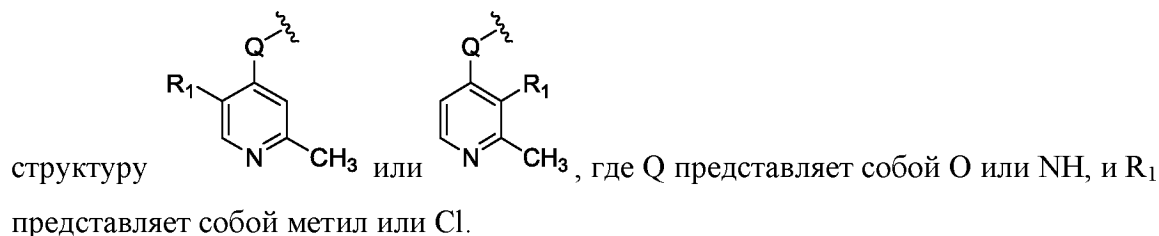
или галоген. В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



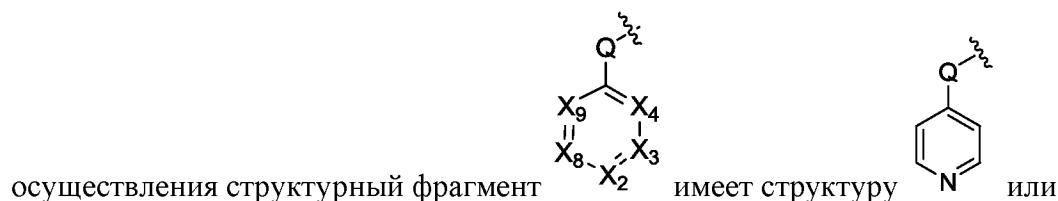
или , где Q представляет собой O или NH, и R₁ представляет собой H, D, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, F, Cl или Br.

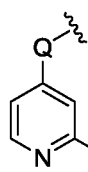


В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент имеет



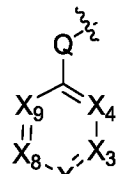
[0220] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



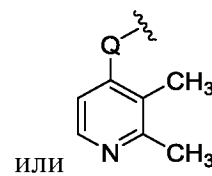
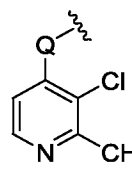
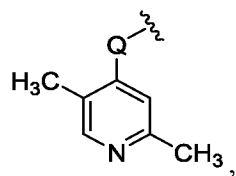
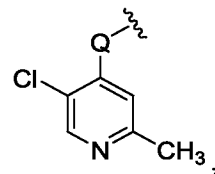


, где Q представляет собой O или NH. В некоторых вариантах

осуществления структурный фрагмент

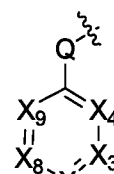


имеет структуру

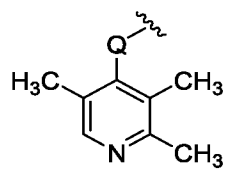


или , где Q представляет собой O или NH. В

некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

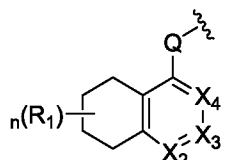


имеет структуру

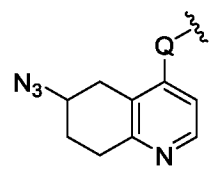
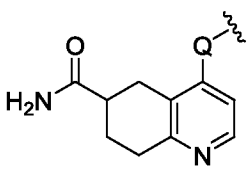
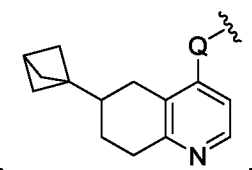
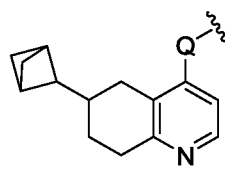
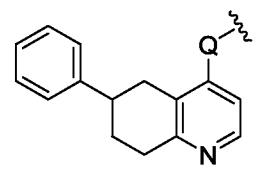
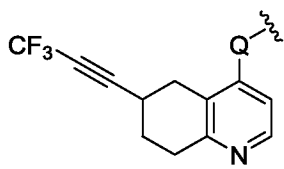
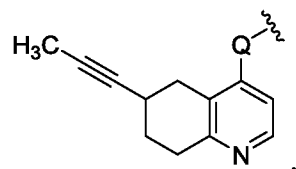
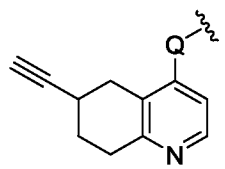
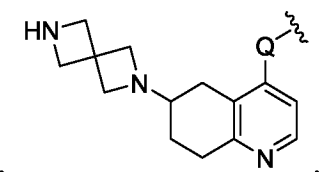
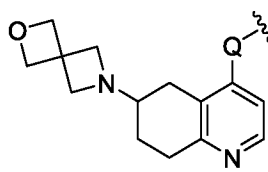
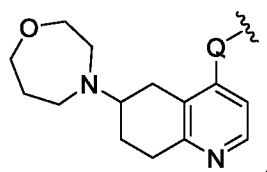
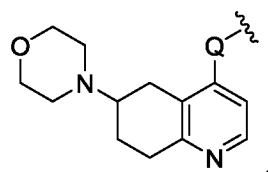
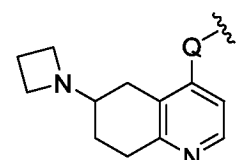
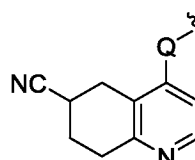
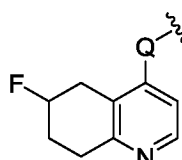


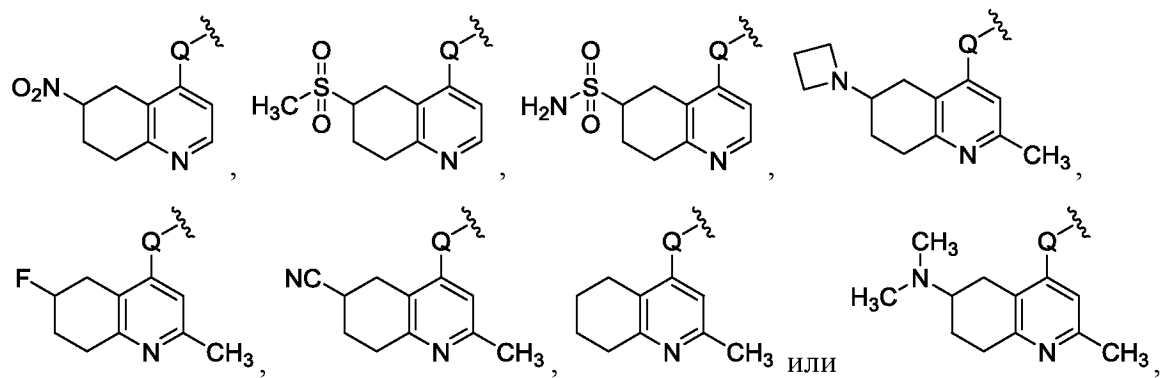
, где Q представляет собой O или NH.

[0221] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

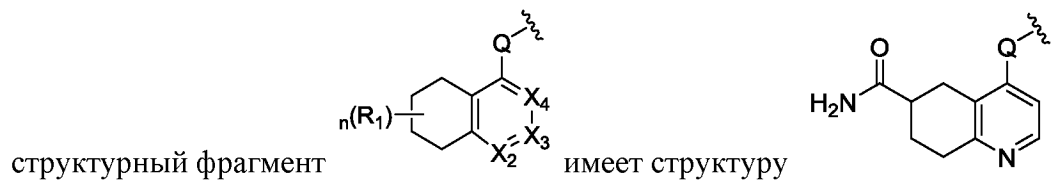
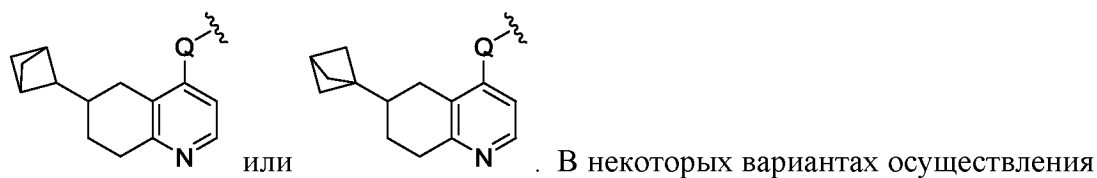
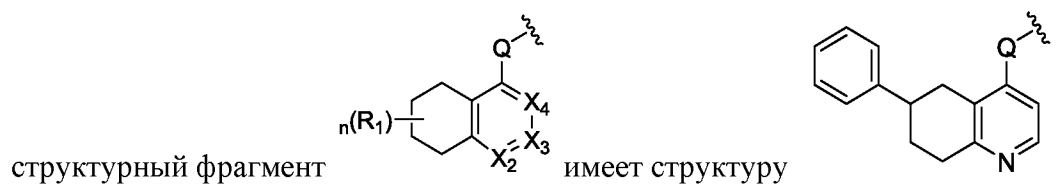
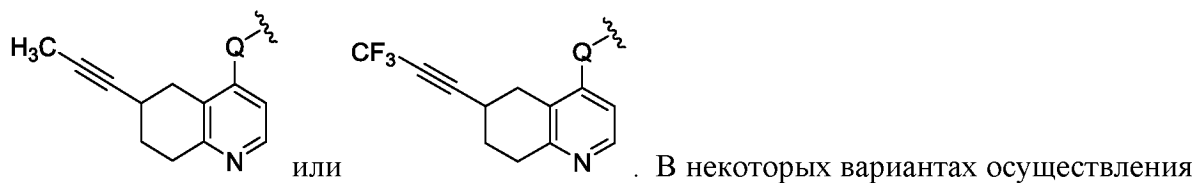
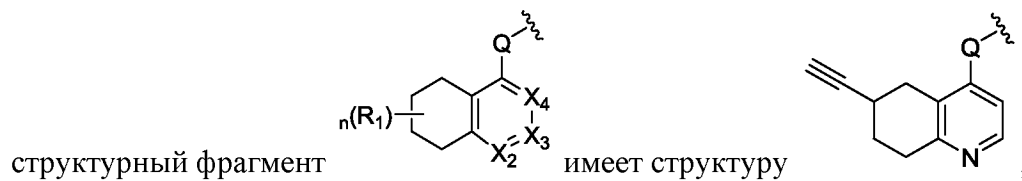
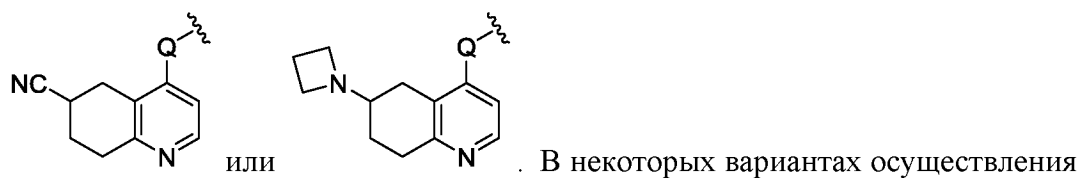
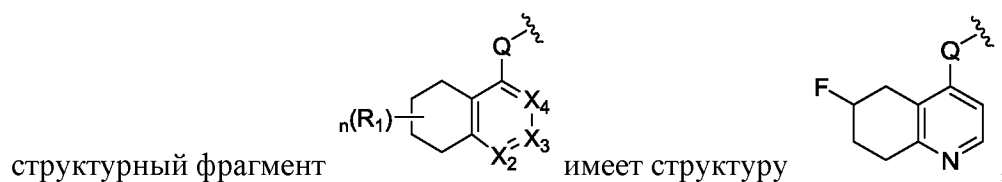


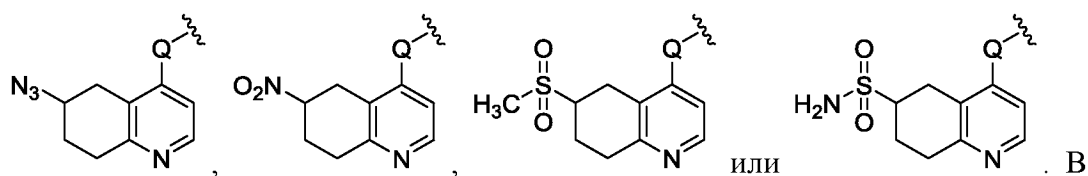
имеет структуру



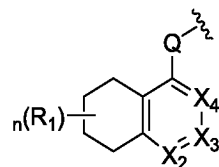


где Q представляет собой O или NH. В некоторых вариантах осуществления



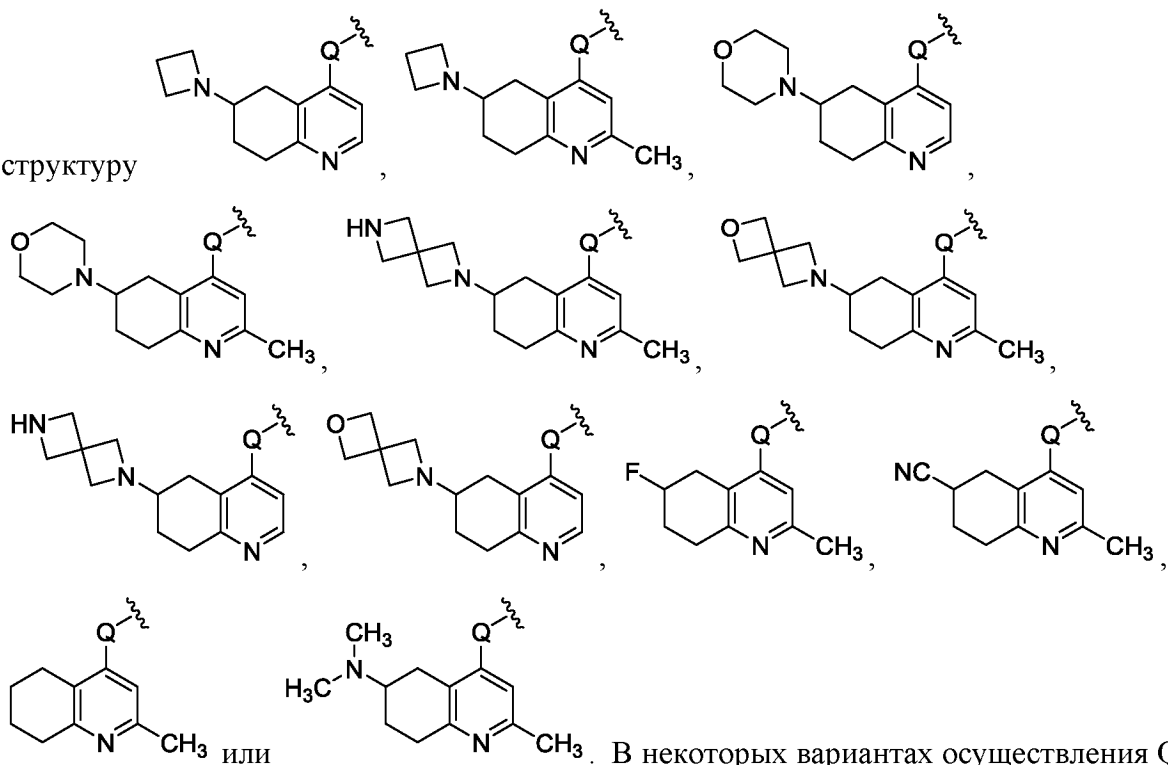


некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



имеет

структуру



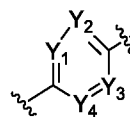
представляет собой O или NH.

[0222] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру с Формулой Ia.

[0223] В некоторых вариантах осуществления Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 каждый независимо представляют собой CR_2 или N. В некоторых вариантах осуществления Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 каждый представляют собой CR_2 . В некоторых вариантах осуществления Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 каждый представляют собой CH. В некоторых вариантах осуществления Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 каждый представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления один из Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 и Y_5 представляет собой CR_2 , и остальные представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления один из Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , и Y_5 представляет собой CH и остальные представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления два из Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 и Y_5 представляют собой

CR_2 , и остальные представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления два из Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 и Y_5 представляют собой CH и остальные представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления три из Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 и Y_5 представляют собой CR_2 , и два из Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 и Y_5 представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления три из Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 и Y_5 представляют собой CH, и два из Y_1, Y_2, Y_3, Y_4 и Y_5 представляют собой N.

[0224] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



имеет структуру

или

В некоторых вариантах

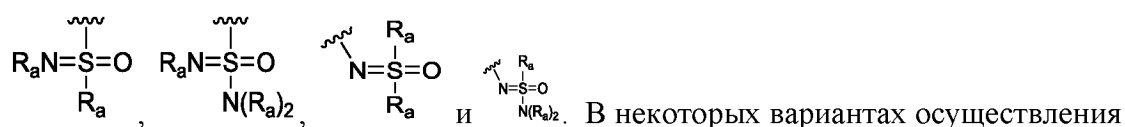
осуществления структурный фрагмент

имеет структуру

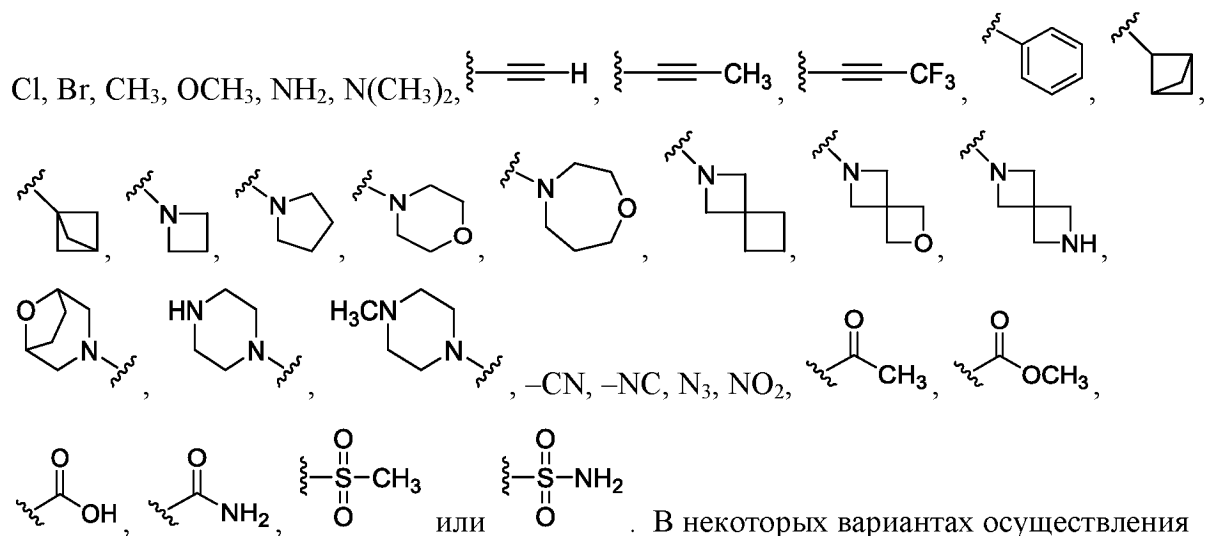
или

[0225] В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ и $-N(R_a)SO_2R_a$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_2 независимо выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила и (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила. В некоторых вариантах

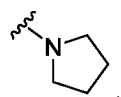
осуществления каждый элемент R_2 независимо выбран из группы, состоящей из (C₄-C₁₀)гетероспироалкила, галогенированного (C₃-C₇)гетероциклоалкила, арила и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_2 независимо выбран из группы, состоящей из $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ и $-N(R_a)SO_2R_a$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_2 независимо выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_2 независимо представляет собой H, D, галоген, OR_a , $N(R_a)_2$, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, (C₁-C₆)алкинил, арил, (C₄-C₁₀)бициклоалкил, $-CN$, $-NC$, 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 каждый элемент R_2 независимо представляет собой H, D, галоген, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)гетероциклоалкил, $N(R_a)_2$ или $-CN$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_2 независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкинил, арил, (C₄-C₁₀)бициклоалкил, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_2 независимо представляет собой H, D, F,

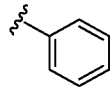


В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_2 независимо представляет собой H, D, F, CH₃, N(CH₃)₂,  или



[0226] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой H, D или галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой H. В некоторых вариантах

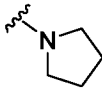
осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой OCH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой NH_2 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой $N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах

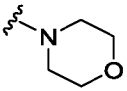
осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой

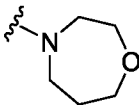
с собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент

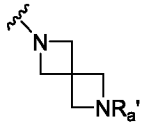
R_2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей

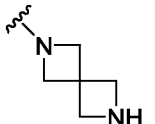
мере один элемент R_2 представляет собой . В некоторых вариантах

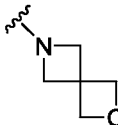
осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой

с собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

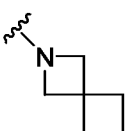
элемент R_2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

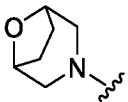
меньшей мере один элемент R_2 представляет собой  $NR_{a'}$, где $R_{a'}$ представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

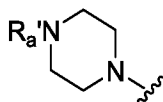
один элемент R_2 представляет собой . В некоторых вариантах

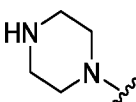
осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой . В

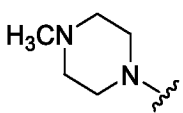
некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет

собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

элемент R_2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

меньшей мере один элемент R_2 представляет собой , где R_a' представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

один элемент R_2 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой . В

некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой $\xi \equiv \text{H}$, $\xi \equiv \text{CH}_3$ или $\xi \equiv \text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления

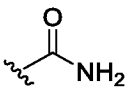
по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой $\xi \equiv \text{H}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой

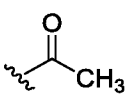
$\xi \equiv \text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой $\xi \equiv \text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления по

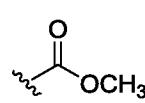
меньшей мере один элемент R_2 представляет собой $-\text{CN}$. В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой $-\text{NC}$. В

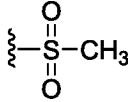
некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет

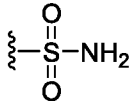
собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

элемент R_2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

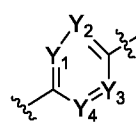
меньшей мере один элемент R_2 представляет собой . В некоторых вариантах

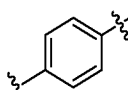
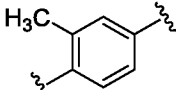
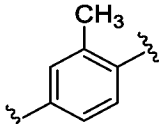
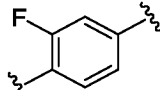
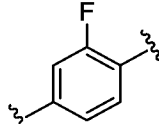
осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой NO_2 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой N_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

элемент R_2 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

меньшей мере один элемент R_2 представляет собой .

[0227] В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкила, $-\text{N}(\text{R}_a)_2$, NO_2 , и $-\text{OR}_a$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_2 независимо представляет собой H, галоген, CH_3 , CF_3 , OH, NH_2 , $-\text{NHCH}_3$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой $-\text{N}(\text{R}_a)_2$, NO_2 или $-\text{OR}_a$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой H, CH_3 , OH, NH_2 , или галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_2 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой H или CH_3 .

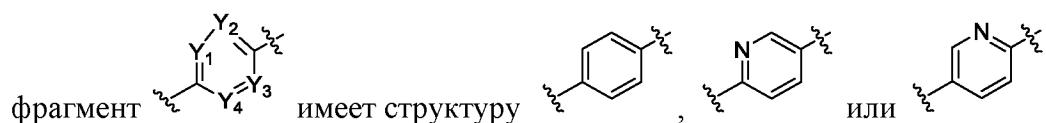
[0228] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент 

имеет структуру , , , , ,

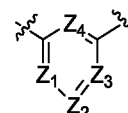


или

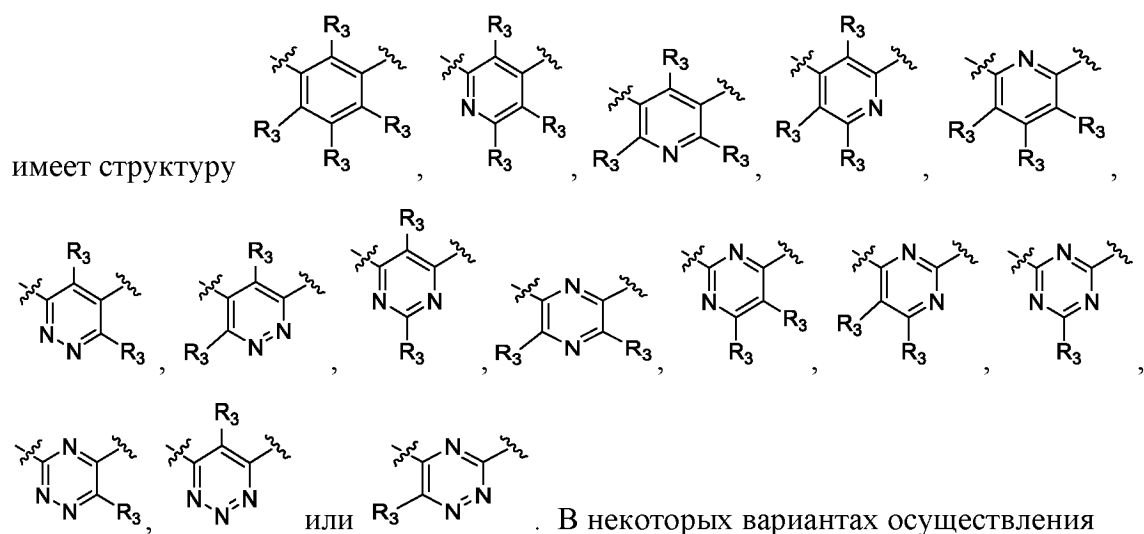
. В некоторых вариантах осуществления структурный

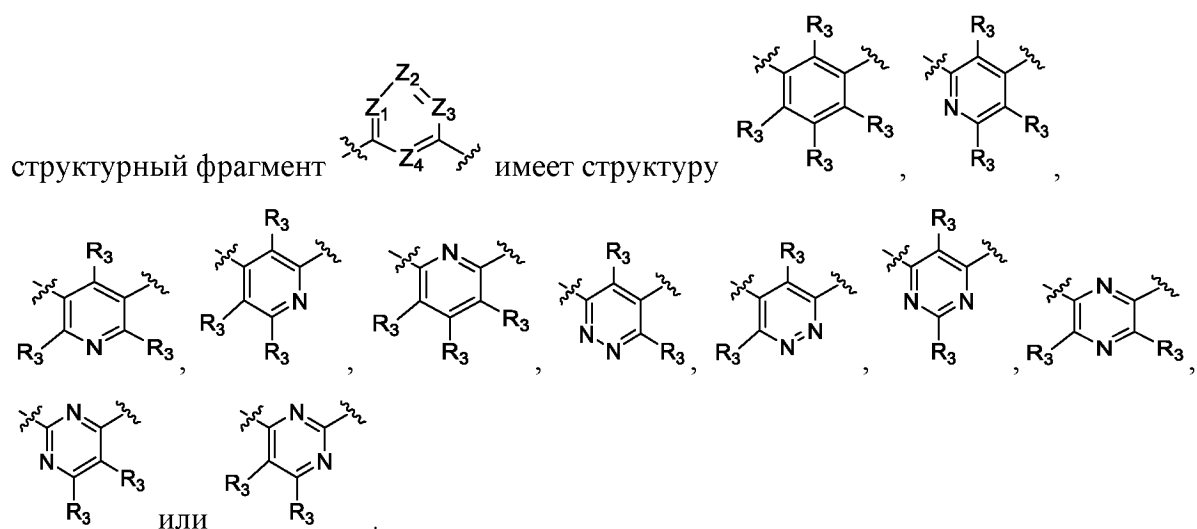


[0229] В некоторых вариантах осуществления Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 каждый независимо представляют собой CR_3 или N. В некоторых вариантах осуществления Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 каждый независимо представляют собой CR_3 . В некоторых вариантах осуществления Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , и Z_5 каждый независимо представляют собой CH. В некоторых вариантах осуществления Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 каждый представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления один из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 представляет собой CR_3 , и остальные представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления один из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 представляет собой CH, и остальные представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления два из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 представляют собой CR_3 , и остальные представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления два из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 представляют собой CH, и остальные представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления три из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 представляют собой CR_3 , и два представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления три из Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 представляют собой CH, и два представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления Z_4 представляет собой N, и Z_1 , Z_2 и Z_3 , и Z_5 представляют собой CR_3 .

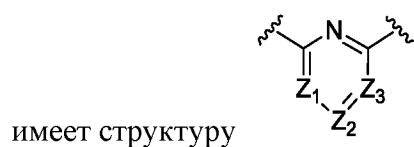
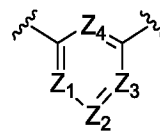


[0230] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

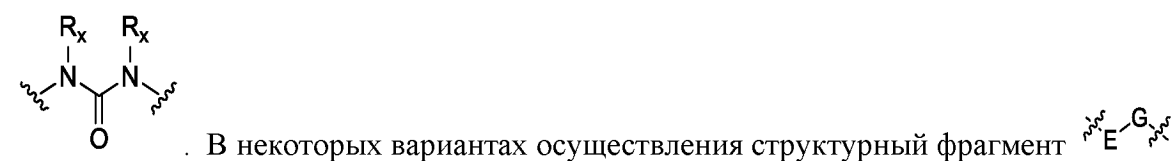
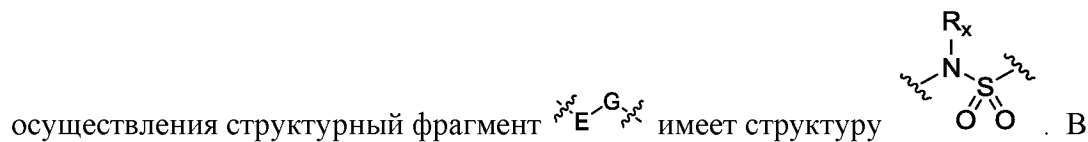
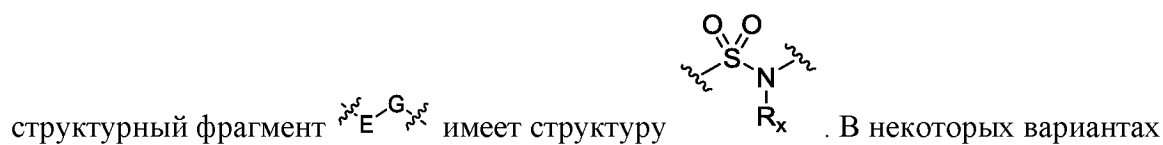
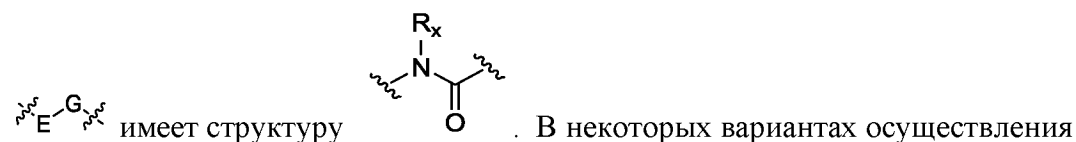
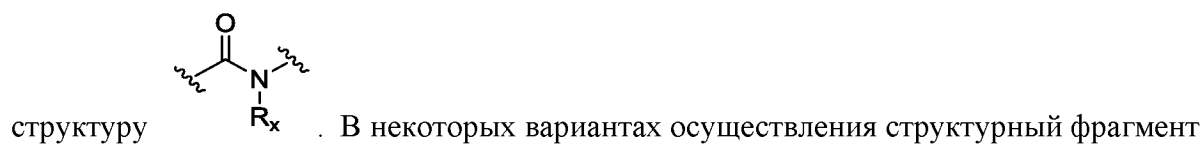


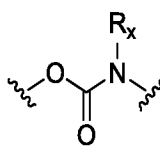


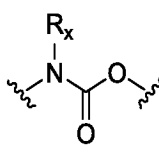
[0231] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

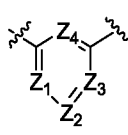
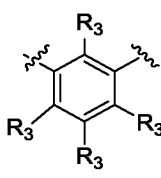
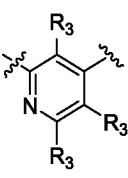
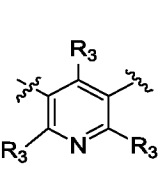
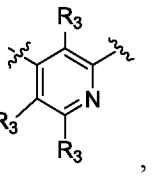
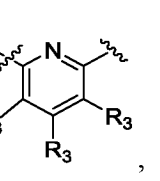
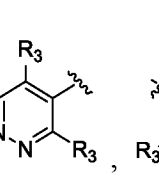
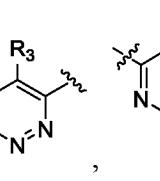
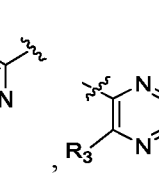
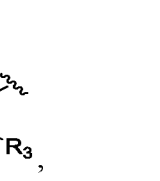
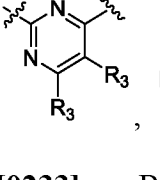
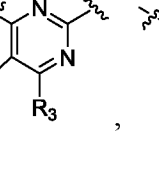
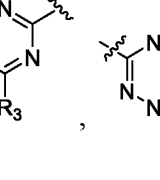
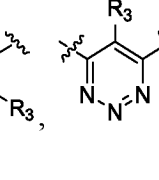
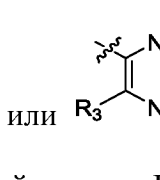
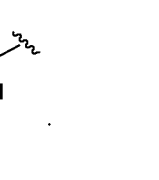
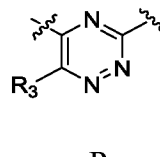


[0232] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  имеет



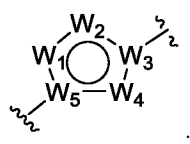
имеет структуру . В некоторых вариантах осуществления структурный

фрагмент  имеет структуру . В этих вариантах осуществления

структурный фрагмент  имеет структуру , , , , , , , , , , , , , , , , , или .

[0233] В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_x независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, арил или гетероарил; или при этом R_x и Y_2 , R_x и Y_3 , R_x и Z_1 или R_x и Z_4 вместе образуют опционально замещенный 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_x независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_x независимо представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R_x и Y_2 вместе образуют опционально замещенный 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_x и Y_3 вместе образуют опционально замещенный 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_x и Z_1 вместе образуют опционально замещенный 5-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_x и Z_4 вместе образуют опционально замещенный 5-6-членный гетероцикл.

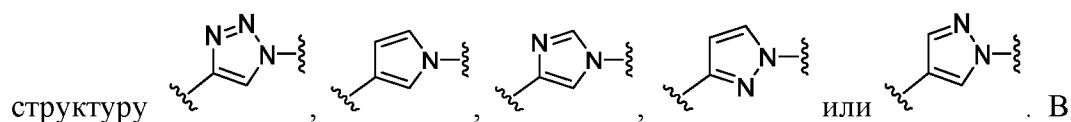
[0234] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  имеет

структуру .

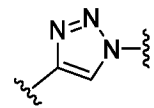
[0235] В некоторых вариантах осуществления W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 каждый независимо представляют собой CR_6 , N, или NR_6 , где позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления один из W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 представляют собой N или NR_6 , и остальные представляют собой C или CR_6 , где позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления два из W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 представляют собой N или NR_6 , и остальные представляют собой C или CR_6 , где позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления три из W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 представляют собой N или NR_6 , и два представляют собой C или CR_6 , где позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления один из W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 представляют собой N, и остальные представляют собой C или CR_6 , где позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления два из W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 представляют собой N, и остальные представляют собой C или CR_6 , где позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления три из W_1, W_2, W_3, W_4 и W_5 представляют собой N, и два представляют собой C или CR_6 , где позволяет валентность.

[0236] В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_6 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_6 независимо выбран из группы, состоящей из H, F, CH_3 и CH_2CH_3 .

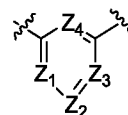
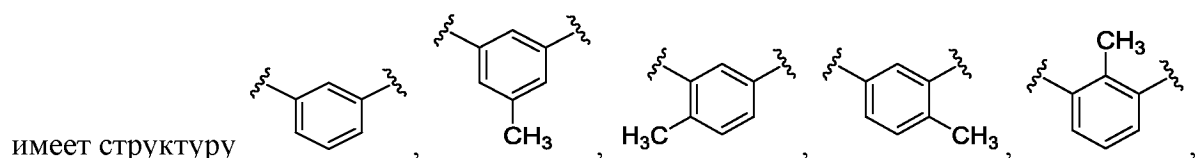
[0237] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент $\text{---}E-G\text{---}$ имеет

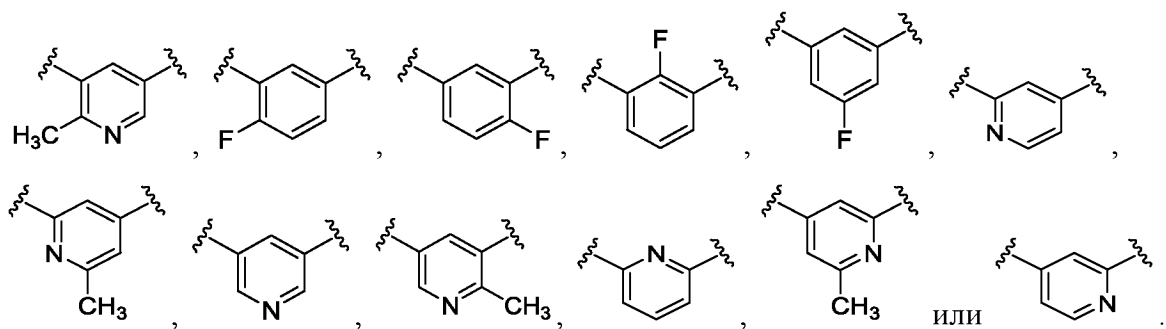


некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент $\text{---}E-G\text{---}$ имеет структуру

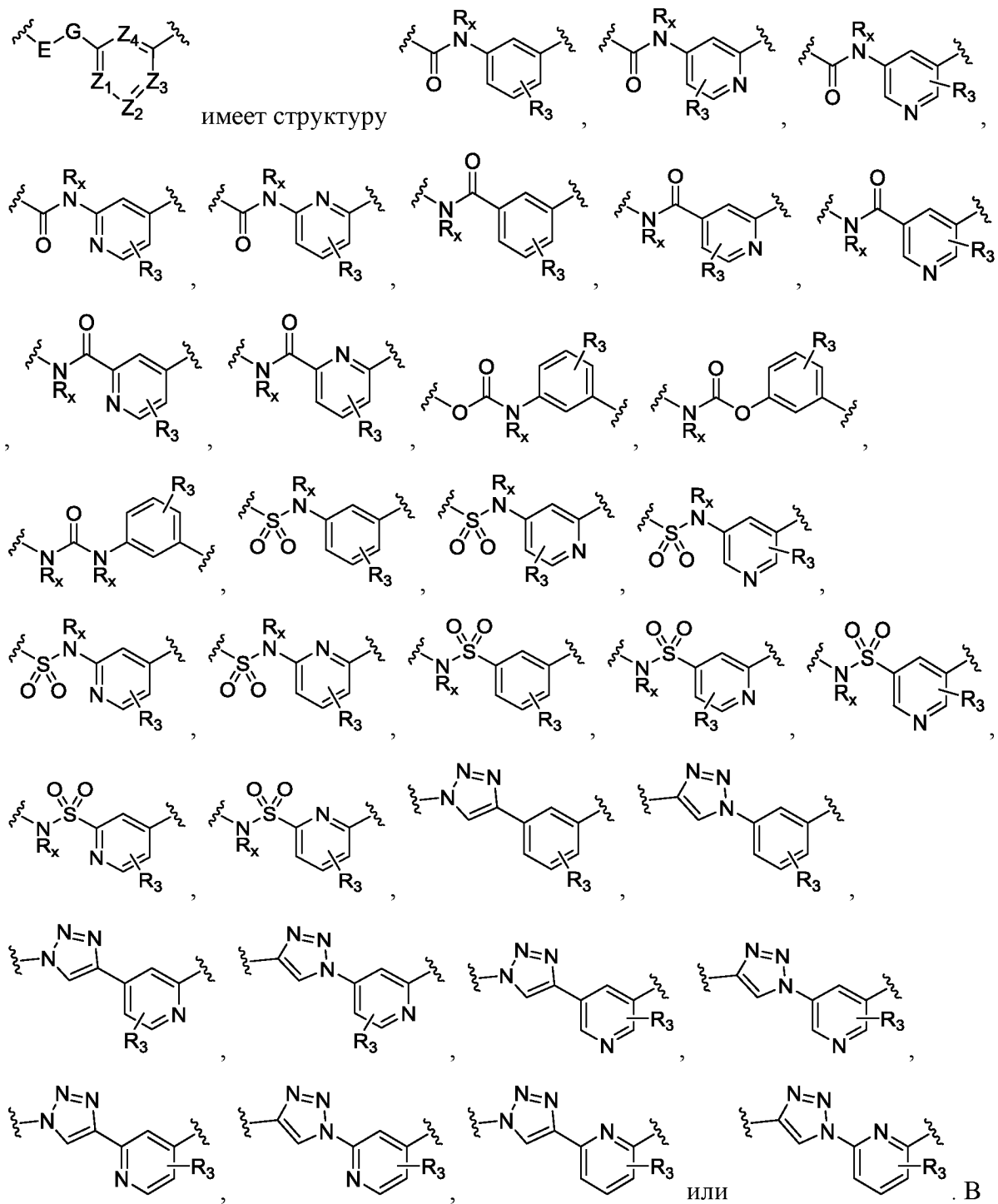


[0238] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



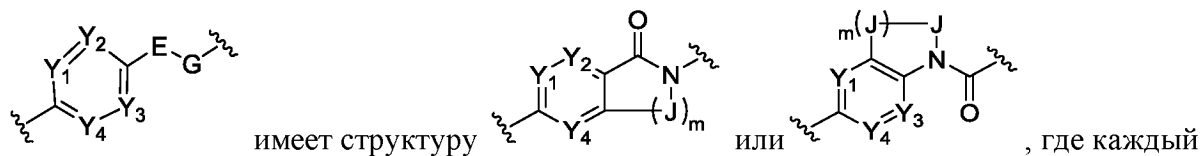


[0239] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



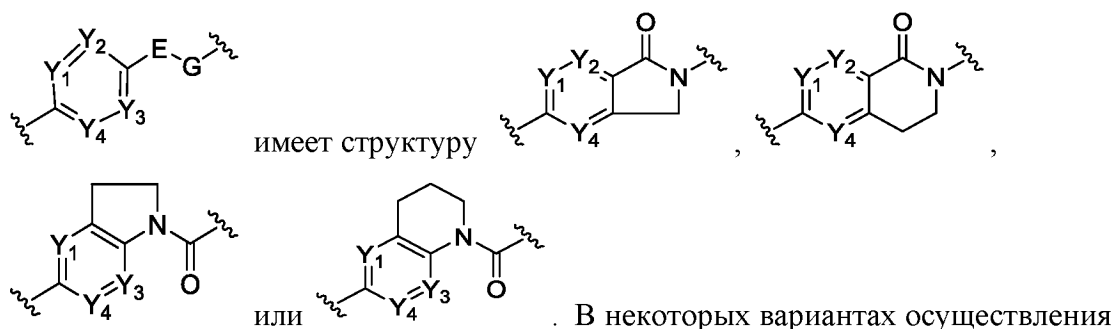
некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой H, CH_3 , OH, галоген или NH_2 . В некоторых вариантах осуществления R_x представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 .

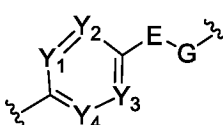
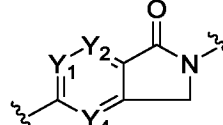
[0240] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

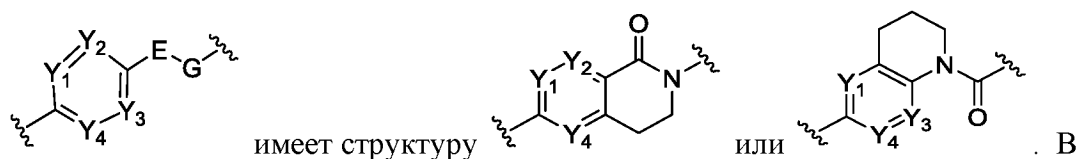
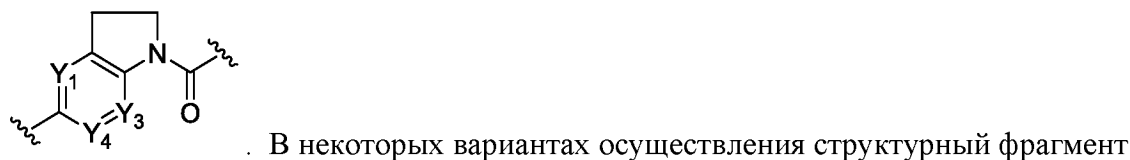


элемент m независимо представляет собой 1 или 2, J представляет собой $C(R_y)_2$, и каждый элемент R_y независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, OH, $O(C_1-C_6)$ алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления m равен 1. В некоторых вариантах осуществления m равен 2. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_y независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_y независимо представляет собой OH, $O(C_1-C_6)$ алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_y представляет собой H.

[0241] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



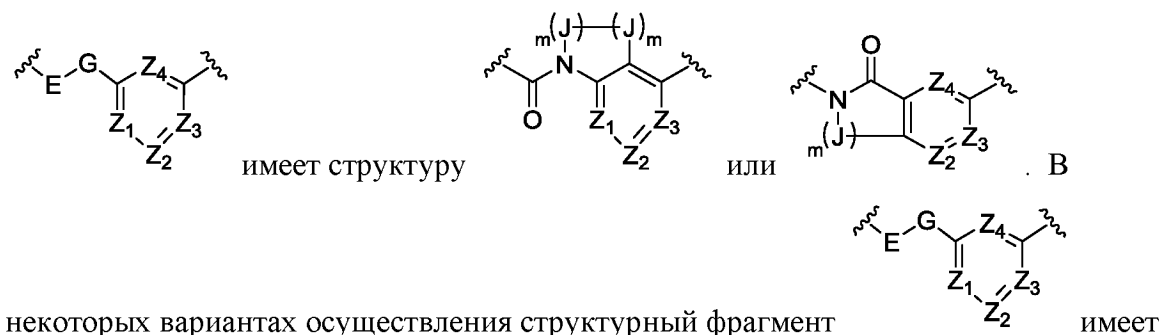
структурный фрагмент  имеет структуру  или .



некоторых вариантах осуществления Y_1 , Y_2 , Y_3 и Y_4 каждый независимо представляют

собой N, CH, CCH₃ или CF. В некоторых вариантах осуществления Y₁, Y₂, Y₃ и Y₄ каждый независимо представляют собой N или CH.

[0242] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



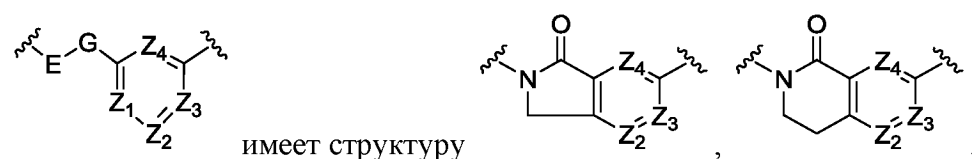
структуру

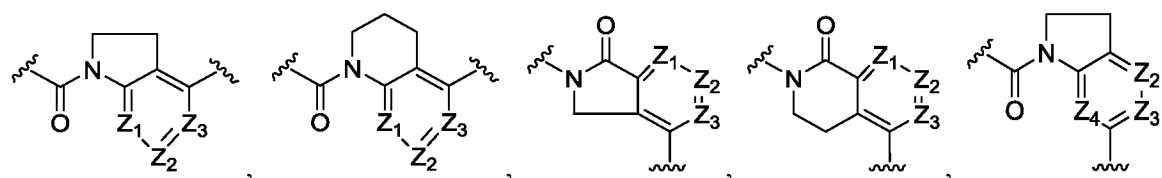
или

. В этих вариантах осуществления

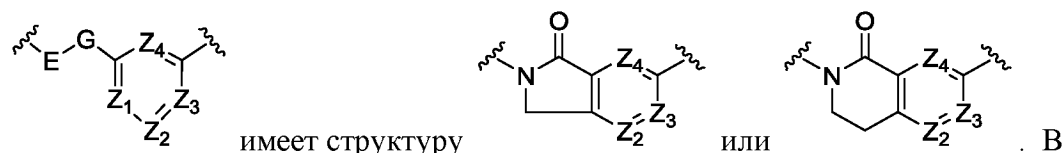
каждый элемент m независимо представляет собой 1 или 2, J представляет собой C(R_z)₂, и каждый элемент R_z независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, OH, O(C₁-C₆)алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления m равен 1. В некоторых вариантах осуществления m равен 2. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_z независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_z независимо представляет собой OH, O(C₁-C₆)алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_z представляет собой H.

[0243] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент





или . В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент имеет

структуру или . В некоторых вариантах

осуществления структурный фрагмент имеет структуру

или . В некоторых вариантах осуществления

структурный фрагмент имеет структуру или

. В некоторых вариантах осуществления Z_1 , Z_2 , Z_3 и Z_4 каждый

независимо представляют собой N, CH, CCH₃ или CF. В некоторых вариантах

осуществления Z_1 , Z_2 , Z_3 , и Z_4 каждый независимо представляют собой N или CH.

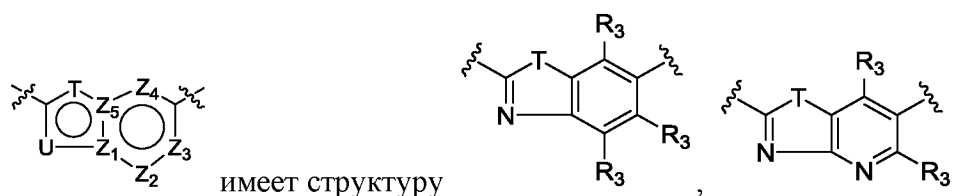
[0244] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру с Формулой Ib.

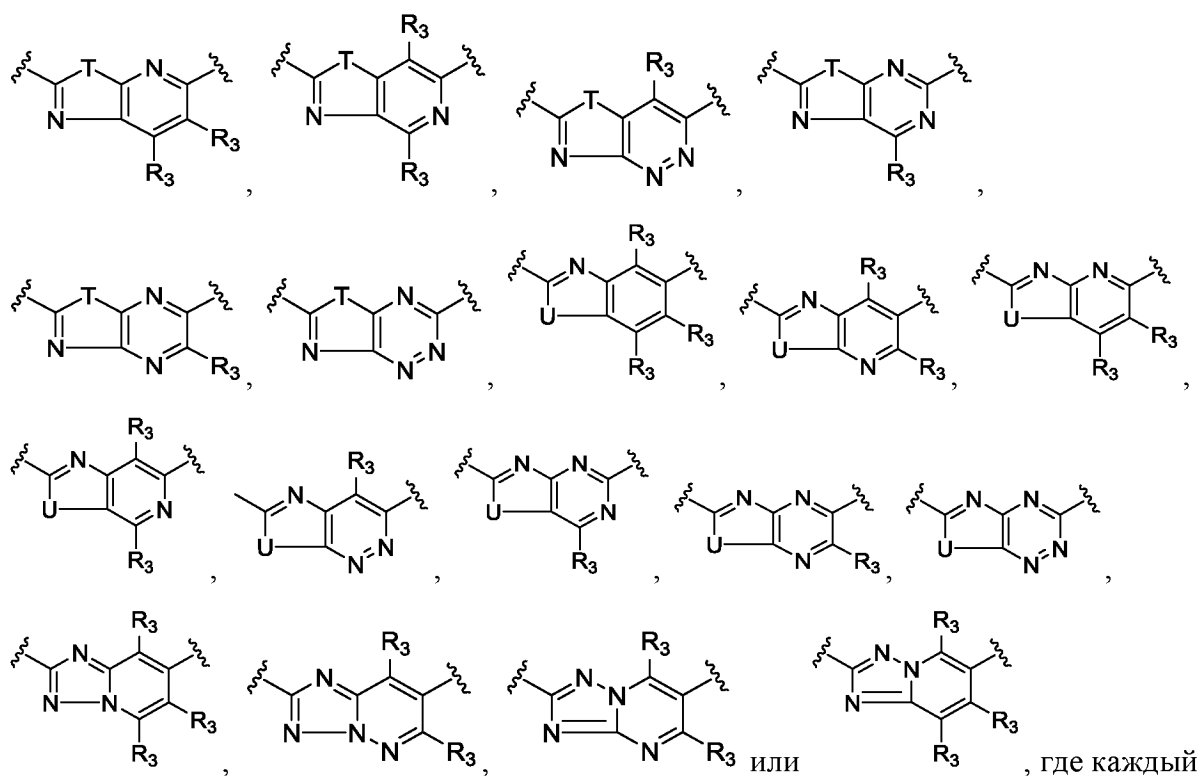
[0245] В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $N(C=O)R_a$ или NSO_2R_a . В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $N(C=O)Me$ или $N(C=O)Et$. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой NSO_2Me или NSO_2Et . В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой О или NR_a . В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой О. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой NR_a . В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой NCH_3 или NCH_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой $NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$.

[0246] В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $N(C=O)R_a$ или NSO_2R_a . В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $N(C=O)Me$ или $N(C=O)Et$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой NSO_2Me или NSO_2Et . В некоторых вариантах осуществления U представляет собой О или NR_a . В некоторых вариантах осуществления U представляет собой О. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой NR_a . В некоторых вариантах осуществления U представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой NCH_3 или NCH_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$.

[0247] В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_b независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_b независимо представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_b независимо представляет собой H или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_b представляет собой H.

[0248] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

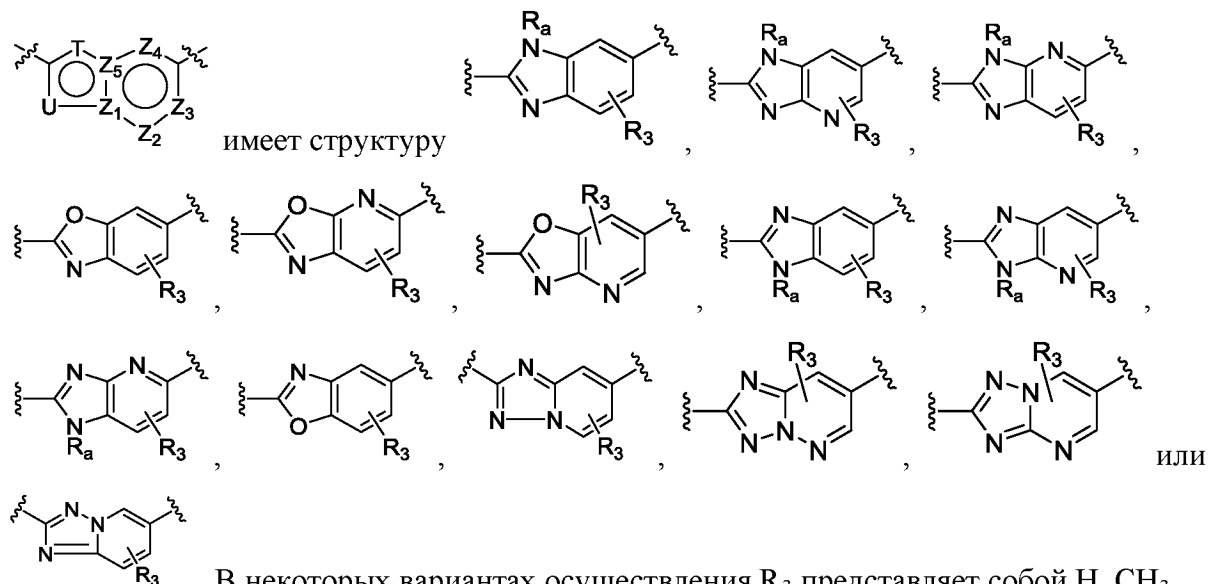




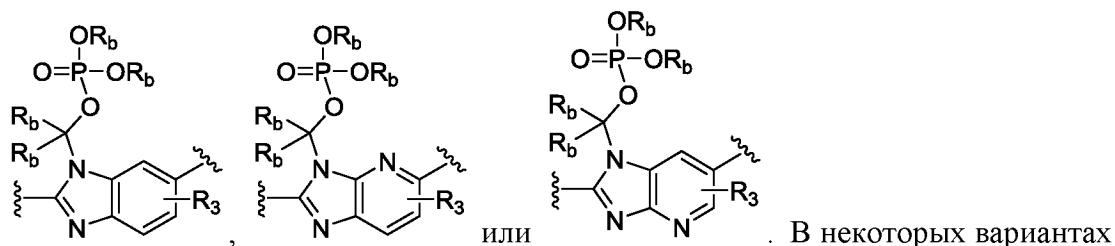
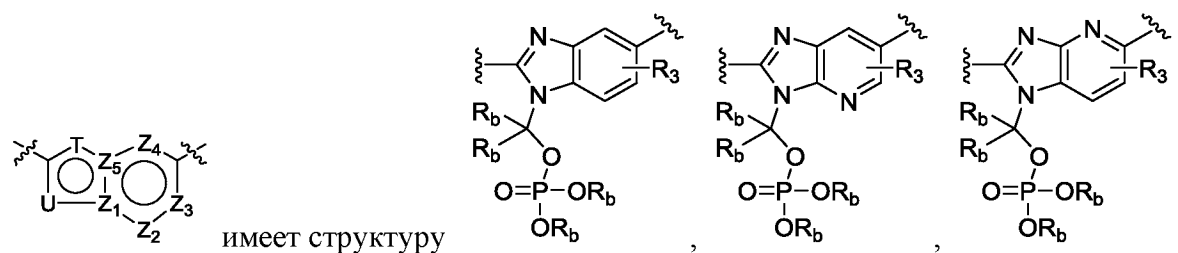
элемент Т и U независимо представляет собой O, N, NR_a, N(C=O)R_a,

NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a, где позволяет валентность.

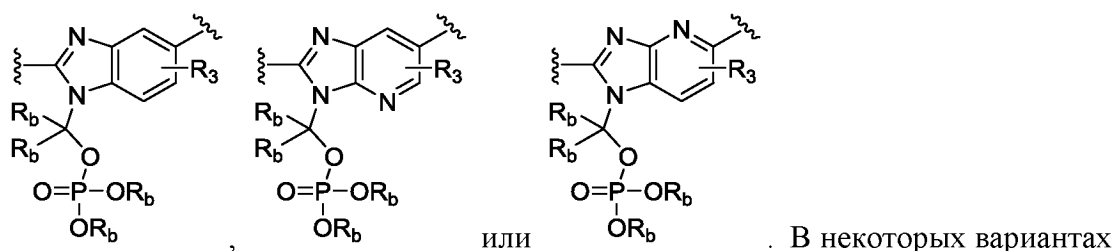
[0249] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



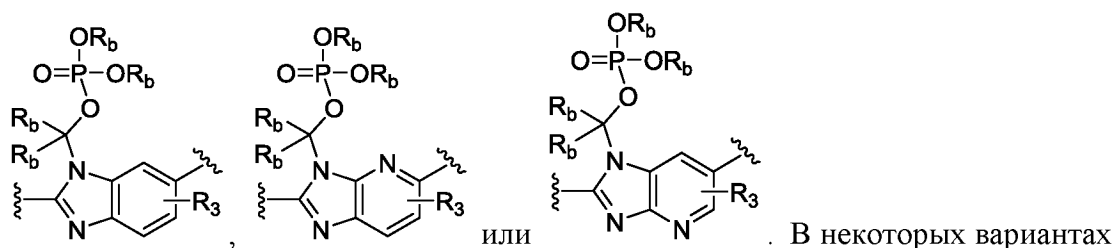
[0250] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



осуществления структурный фрагмент



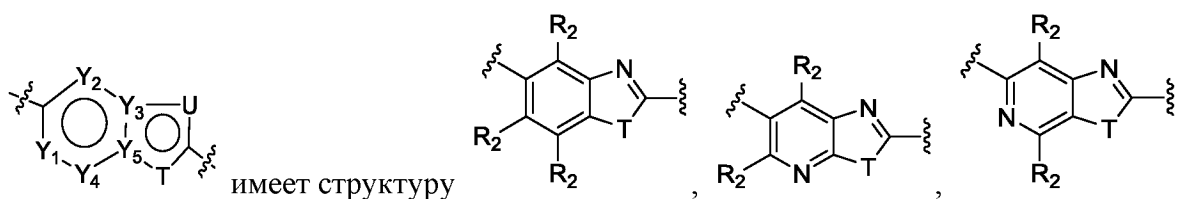
осуществления структурный фрагмент

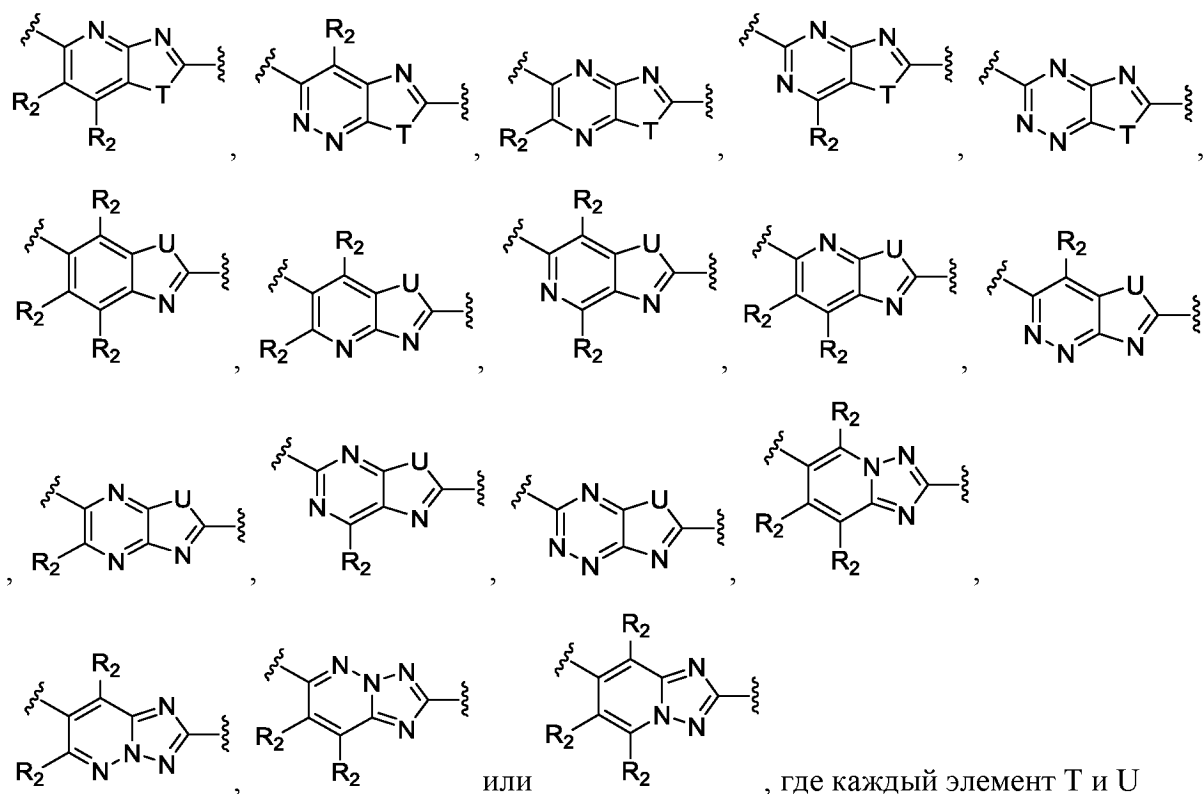


осуществления каждый элемент R_b независимо представляет собой Н или CH_3 .

[0251] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру с
Формулой Ic.

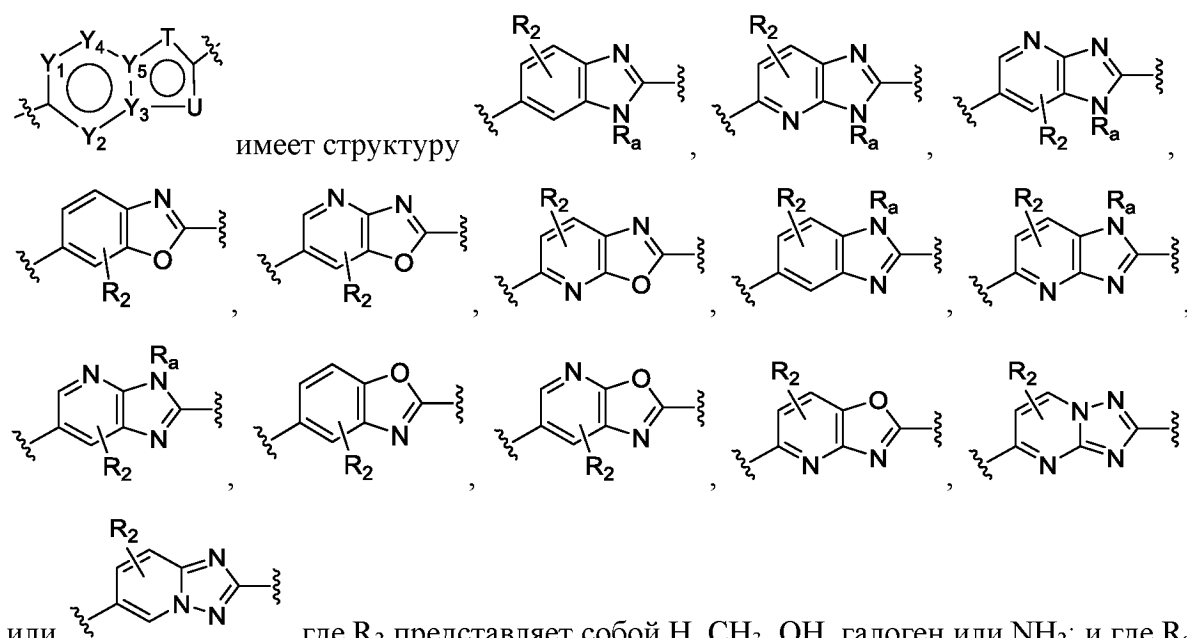
[0252] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент





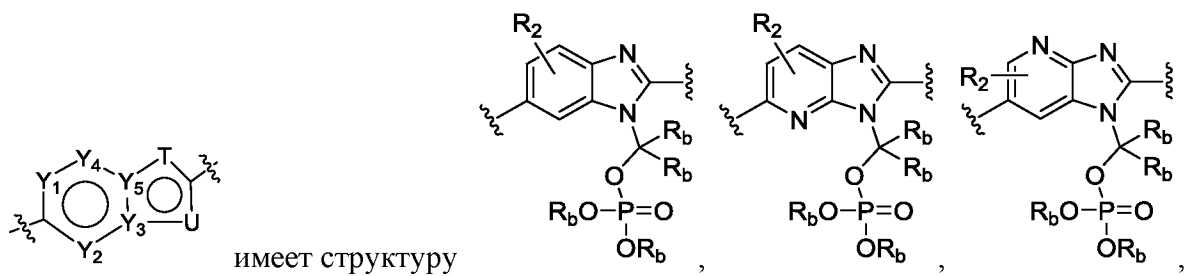
независимо представляет собой O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a, где позволяет валентность.

[0253] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент

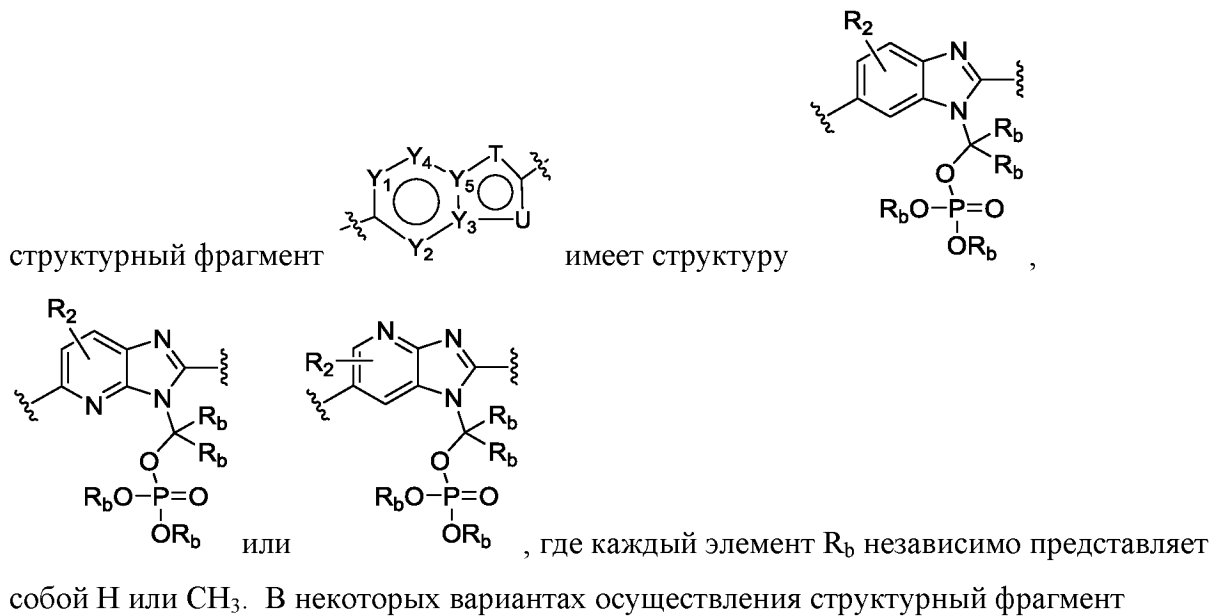


представляет собой H, CH₃ или CH₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления R₃ представляет собой H, CH₃, OH, галоген или NH₂. В некоторых вариантах осуществления R_a представляет собой H, CH₃ или CH₂CH₃.

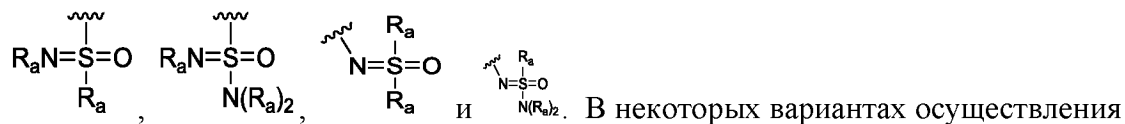
[0254] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



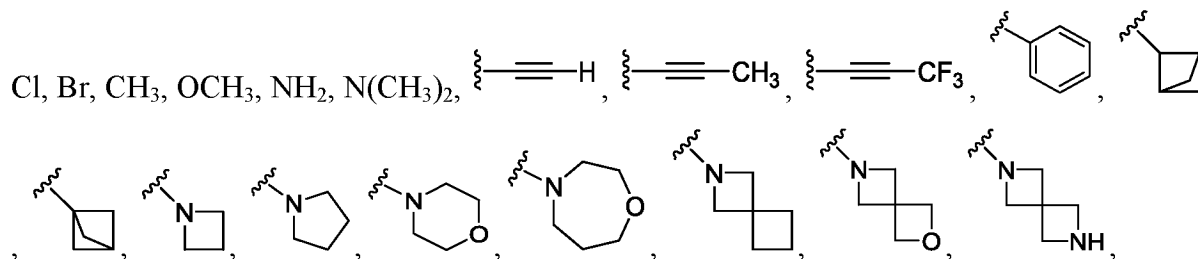
независимо представляет собой Н или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления



[0255] В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_3 независимо выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ и $-N(R_a)SO_2R_a$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_3 независимо выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила и (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_3 независимо выбран из группы, состоящей из (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, арила и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_3 независимо выбран 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 каждый элемент R_3 независимо выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_3 независимо представляет собой H, D, галоген, OR_a , $N(R_a)_2$, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) гетероциклоалкил, (C_1-C_6) алкинил, арил, (C_4-C_{10}) бициклоалкил, $-CN$, $-NC$, 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 каждый элемент R_3 независимо представляет собой H, D, галоген, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) гетероциклоалкил, $N(R_a)_2$ или $-CN$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_3 независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкинил, арил, (C_4-C_{10}) бициклоалкил, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_3 независимо представляет собой H, D, F,





[0256] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой H , D или галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой D . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой F . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой OCH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой NH_2 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. В некоторых вариантах

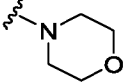
осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет

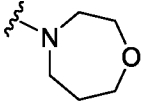
собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент

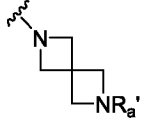
R_3 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей

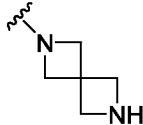
мере один элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах

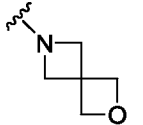
осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет

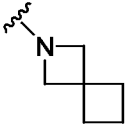
с собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

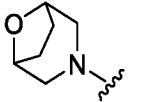
элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

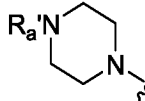
меньшей мере один элемент R_3 представляет собой , где R_a' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

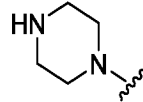
один элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах

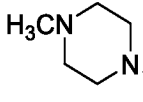
осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет

с собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

меньшей мере один элемент R_3 представляет собой , где R_a' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

один элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах

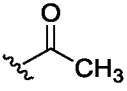
осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет

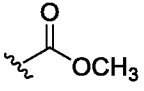
с собой $\xi \equiv \text{H}$, $\xi \equiv \text{CH}_3$ или $\xi \equiv \text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления

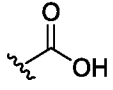
по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой $\xi \equiv \text{H}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой

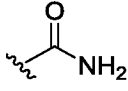
$\text{---}\equiv\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент

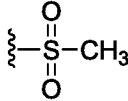
R_3 представляет собой $\text{---}\equiv\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой $-\text{CN}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой $-\text{NC}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет

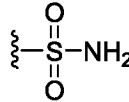
собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

меньшей мере один элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой NO_2 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой N_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

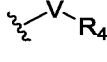
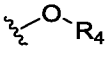
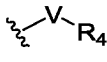
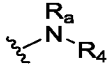
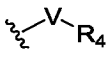
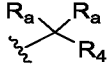
элемент R_3 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

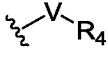
меньшей мере один элемент R_3 представляет собой .

[0257] В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкила, $-\text{N}(\text{R}_a)_2$, NO_2 , и $-\text{OR}_a$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой H, CH_3 , OH, NH_2 , или галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой H или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой OH или NH_2 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_3 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой H или CH_3 .

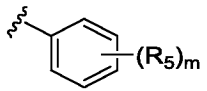
[0258] В некоторых вариантах осуществления V отсутствует, O или NR_a. В некоторых вариантах осуществления V отсутствует. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой NR_a. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой NH. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой NCH₃ или NCH₂CH₃.

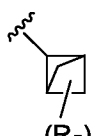
[0259] В некоторых вариантах осуществления V представляет собой N(C=O)R_a или NSO₂R_a. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой N(C=O)H. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой N(C=O)CH₃ или N(C=O)CH₂CH₃. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой NSO₂H. В некоторых вариантах осуществления V представляет собой NSO₂CH₃ или NSO₂CH₂CH₃.

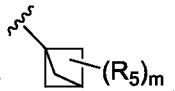
[0260] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  имеет структуру . В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  имеет структуру . В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент  имеет структуру .

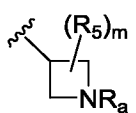
[0261] В некоторых вариантах осуществления V и R₄ в структурном фрагменте  вместе образуют (C₄-C₁₀)гетероспироалкил.

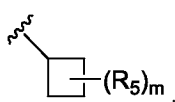
[0262] В некоторых вариантах осуществления R₄ выбран из группы, состоящей из (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₇)циклоалкила, (C₄-C₁₀)бициклоалкила, (C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых опционально замещен одним или более R₅. В некоторых вариантах осуществления R₄ замещен заместителями R₅ в количестве 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6, причем каждый R₅ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)галогеналкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₂-C₆)галогеналкинила, (C₃-C₇)циклоалкила, (C₄-C₁₀)бициклоалкила, (C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкила, (C₄-C₁₀)гетероспироалкила, галогенированного (C₃-C₇)гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -OR_a, -SR_a, -N(R_a)₂, N(R_a)COR_a, -COR_a, -

осуществления R_4 представляет собой . В некоторых вариантах

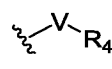
осуществления R_4 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления R_4 представляет собой . В некоторых вариантах

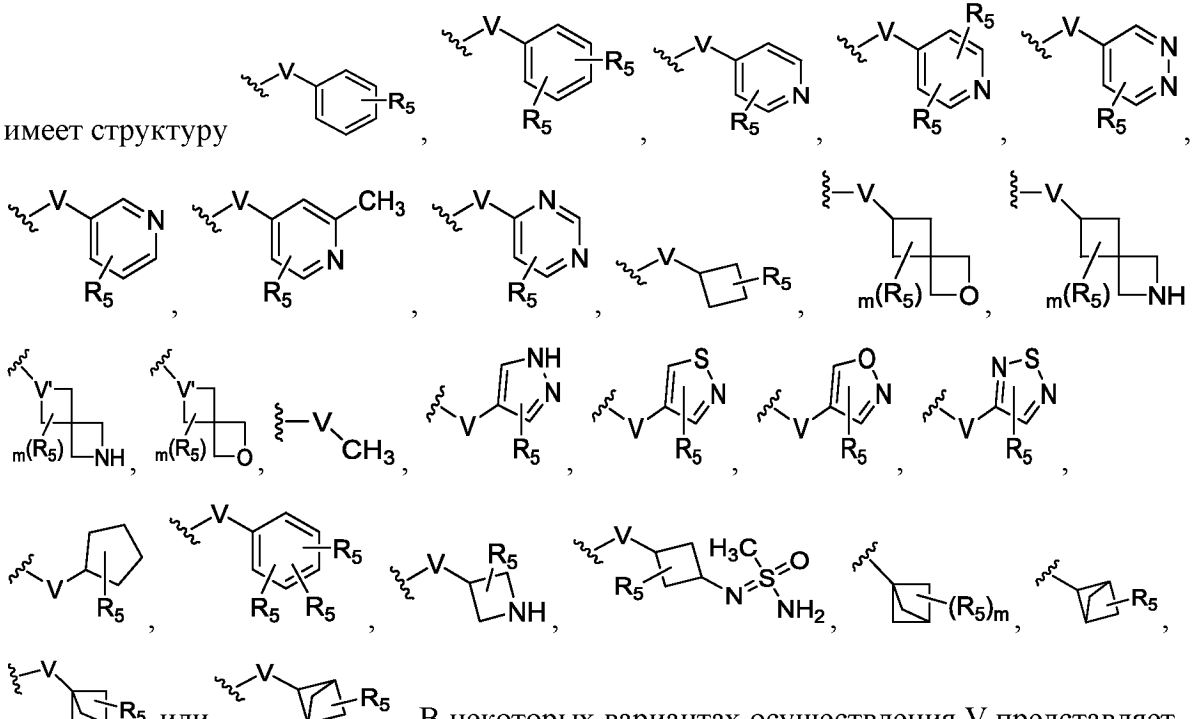
осуществления R_4 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления R_4 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления m представляет собой целое число от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления m равен 0. В некоторых вариантах осуществления m равен 1. В некоторых вариантах осуществления m равен 2. В некоторых вариантах осуществления m равен 3.

[0263] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент 

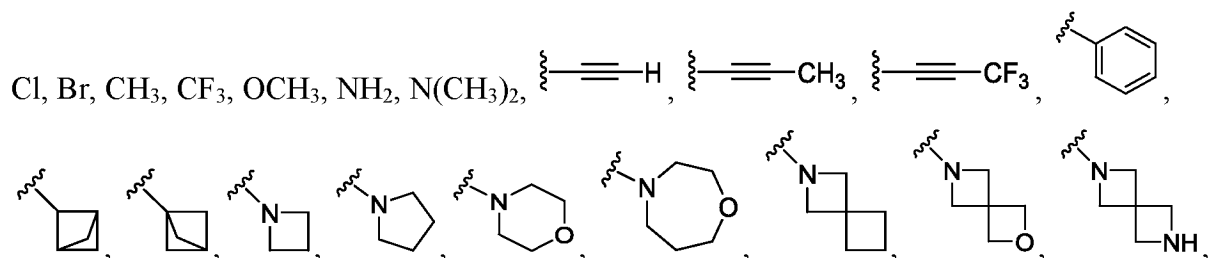
имеет структуру



В некоторых вариантах осуществления V представляет собой $C(R_a)_2$, O , NR_a , $N(C=O)R_a$ или NSO_2R_a . В некоторых вариантах осуществления V' представляет собой CR_a или N .

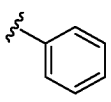
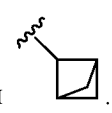
[0264] В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $N(R_a)COR_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$ и $-N(R_a)SO_2R_a$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_5 независимо выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила и (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_5 независимо выбран из группы, состоящей из (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, арила и гетероарила. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_5 независимо выбран 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 каждый элемент R_5 независимо

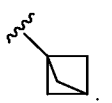
выбран из группы, состоящей из $R_aN=S(O)R_a$, $R_aN=S(O)N(R_a)_2$, $N(R_a)=S(O)R_a$ и $N(R_a)=S(O)N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_5 независимо представляет собой H, D, галоген, OR_a , $N(R_a)_2$, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) гетероциклоалкил, (C_1-C_6) алкинил, арил, (C_4-C_{10}) бициклоалкил, $-CN$, $-NC$, N_3 , NO_2 , $CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$, $N(R_a)COR_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_5 независимо представляет собой H, D, галоген, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) гетероциклоалкил, $N(R_a)_2$, $N(R_a)COR_a$ или $-CN$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_5 независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкинил, арил, (C_4-C_{10}) бициклоалкил, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_5 независимо представляет собой H, D, F,

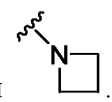


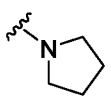


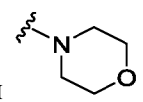
[0265] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой H, D или галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой OCH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой NH_2 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. В некоторых вариантах

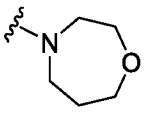
осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент

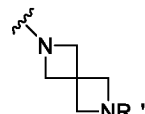
R_5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

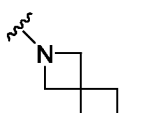
один элемент R_5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

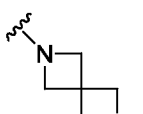
один элемент R_5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой

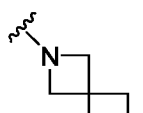
соединение . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

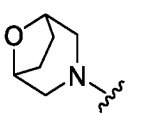
элемент R_5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

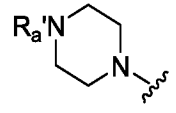
меньшей мере один элемент R_5 представляет собой , где R_a' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

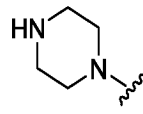
один элемент R_5 представляет собой . В некоторых вариантах

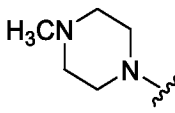
осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет

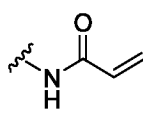
собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

элемент R_5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по

меньшей мере один элемент R_5 представляет собой , где R_a' представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

один элемент R_5 представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет

собой . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один

элемент R_5 представляет собой $\text{---}\equiv\text{H}$, $\text{---}\equiv\text{CH}_3$ или $\text{---}\equiv\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой

$\text{---}\equiv\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой $\text{---}\equiv\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой $\text{---}\equiv\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой $-\text{CN}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой $-\text{NC}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5

представляет собой $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NH}_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей

мере один элемент R_5 представляет собой $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_3$. В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{OCH}_3$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет

собой $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой NO_2 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой N_3 . В некоторых вариантах осуществления по

меньшей мере один элемент R_5 представляет собой $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}(\text{O})\text{---CH}_3$. В некоторых вариантах

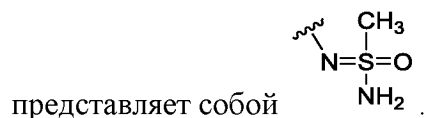
осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}(\text{O})\text{---NH}_2$.

[0266] В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ галогеналкила, OR_a , $-\text{N}(\text{R}_a)_2$, $-\text{COR}_a$, $-\text{CO}_2\text{R}_a$, $\text{CON}(\text{R}_a)_2$, $\text{N}(\text{R}_a)\text{COR}_a$, $-\text{CN}$, NO_2 , $-\text{SO}_2\text{R}_a$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_a)_2$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{SO}_2\text{R}_a$,

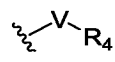
$\text{R}_a\text{N}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}(\text{O})\text{---R}_a$, $\text{R}_a\text{N}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}(\text{O})\text{---N}(\text{R}_a)_2$, $\text{N}(\text{R}_a)=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}(\text{O})\text{---R}_a$ и $\text{N}(\text{R}_a)=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}(\text{O})\text{---N}(\text{R}_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ алкил,

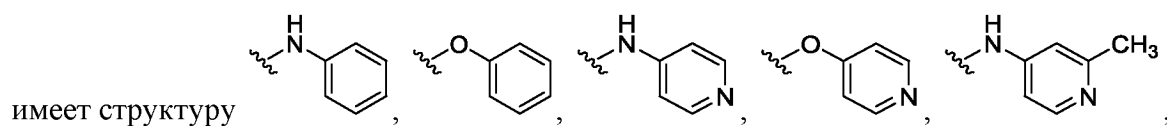
галоген, OH , NH_2 или $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}(\text{R}_a)=\text{S}(\text{O})\text{---N}(\text{R}_a)_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей

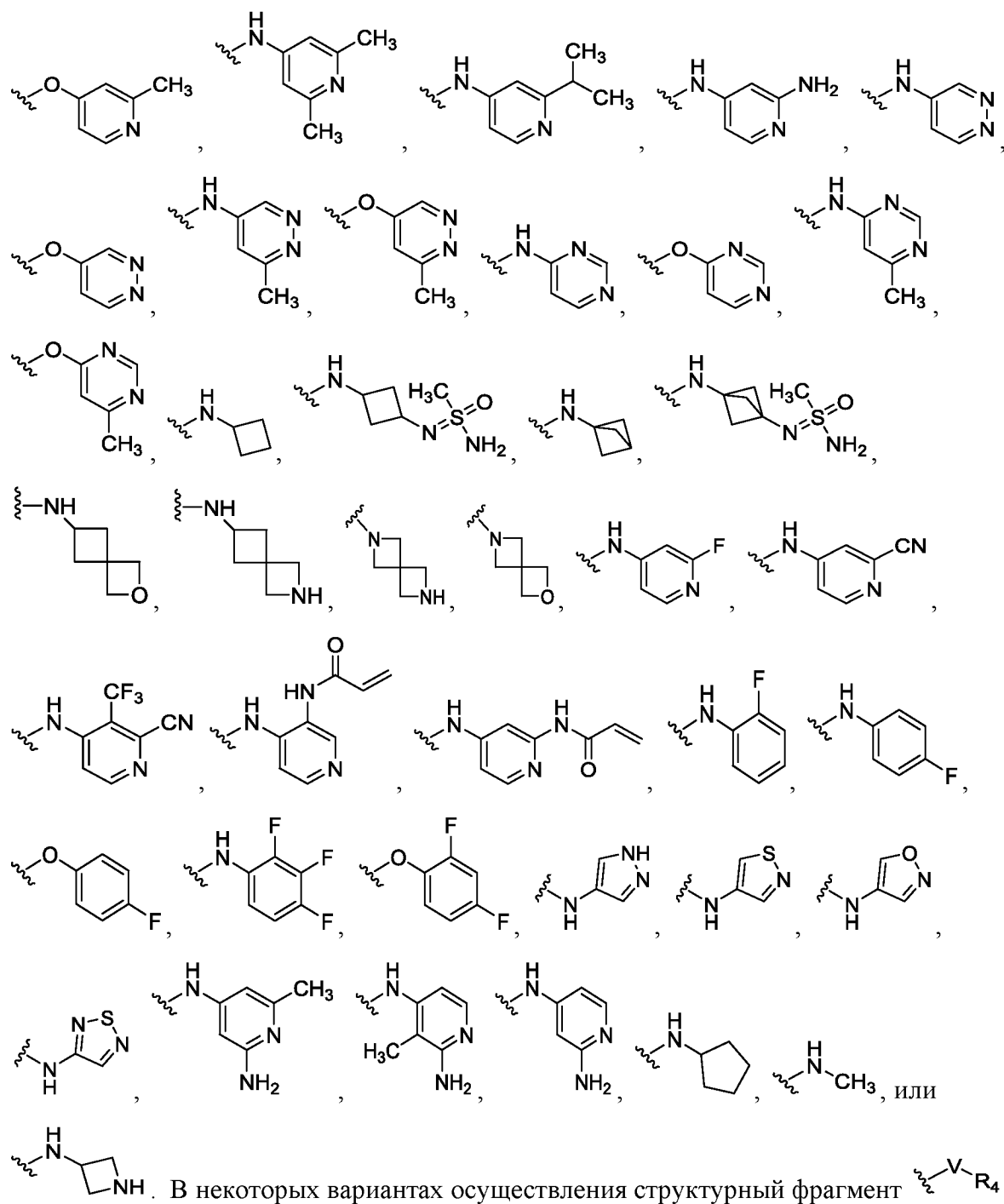
мере один элемент R_5 представляет собой CH_3 , галоген, OH или NH_2 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой OH . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_5

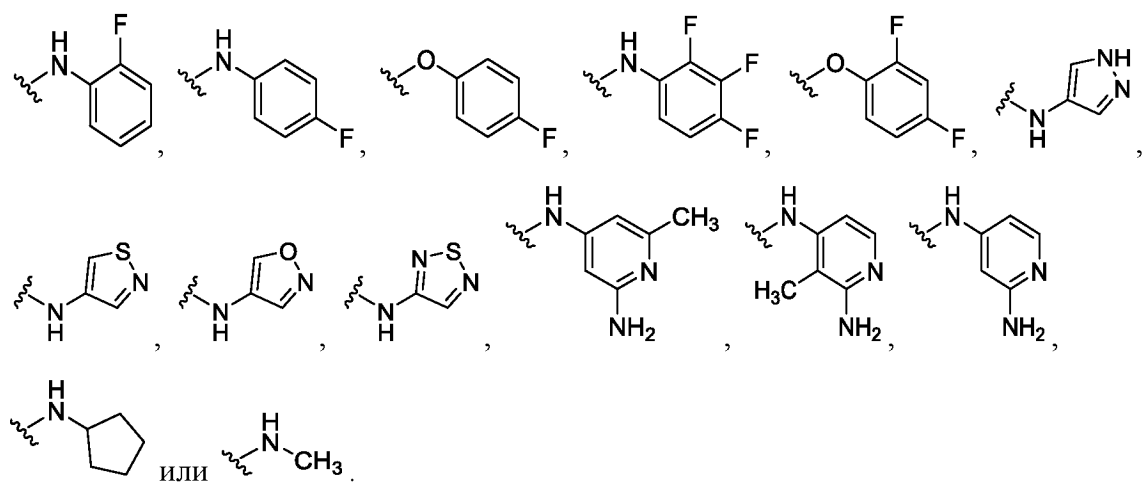
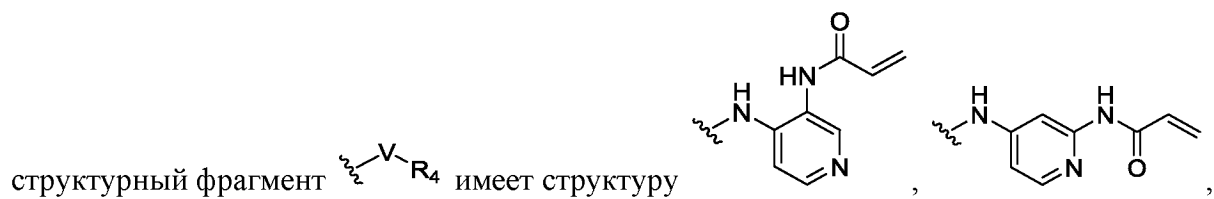
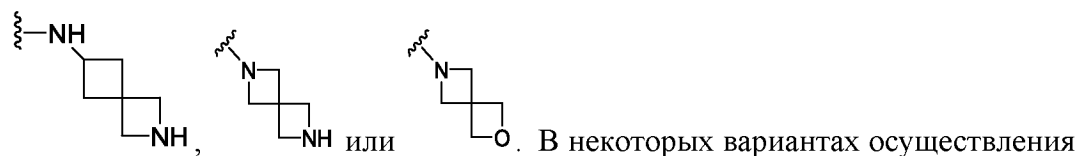


[0267] В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, каждый элемент R_a представляет собой H , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил, арил или гетероарил. В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, по меньшей мере один элемент R_a представляет собой арил или гетероарил. В любом из вариантов осуществления, описанных в этом документе, каждый элемент R_a независимо представляет собой H , $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенил или $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил, или два R_a вместе образуют 5- или 6-членное кольцо, опционально замещенное галогеном или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилом. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_a независимо представляет собой H или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_a независимо представляет собой $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенил. В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_a независимо представляет собой H , CH_3 или CH_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_a представляет собой H или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_a представляет собой H . В некоторых вариантах осуществления каждый элемент R_a представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_a представляет собой $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил, опционально замещенный галогеном или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилом. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один элемент R_a представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, опционально замещенный галогеном или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилом.

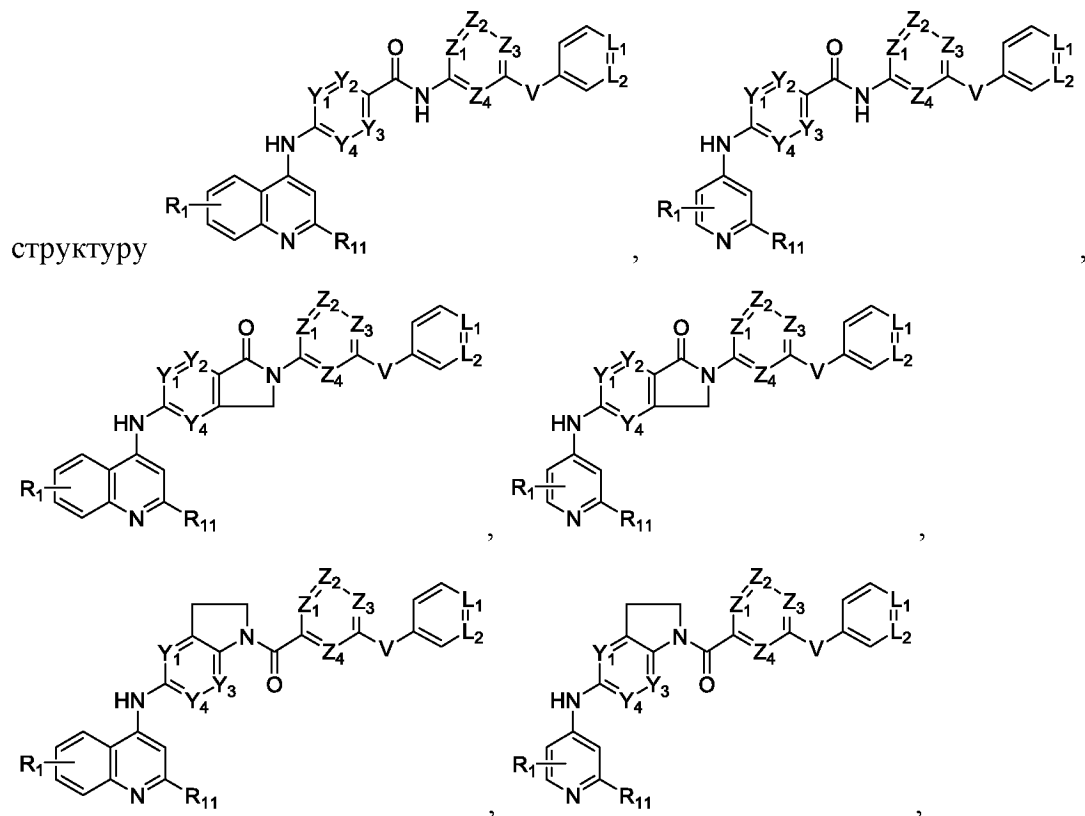
[0268] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент 

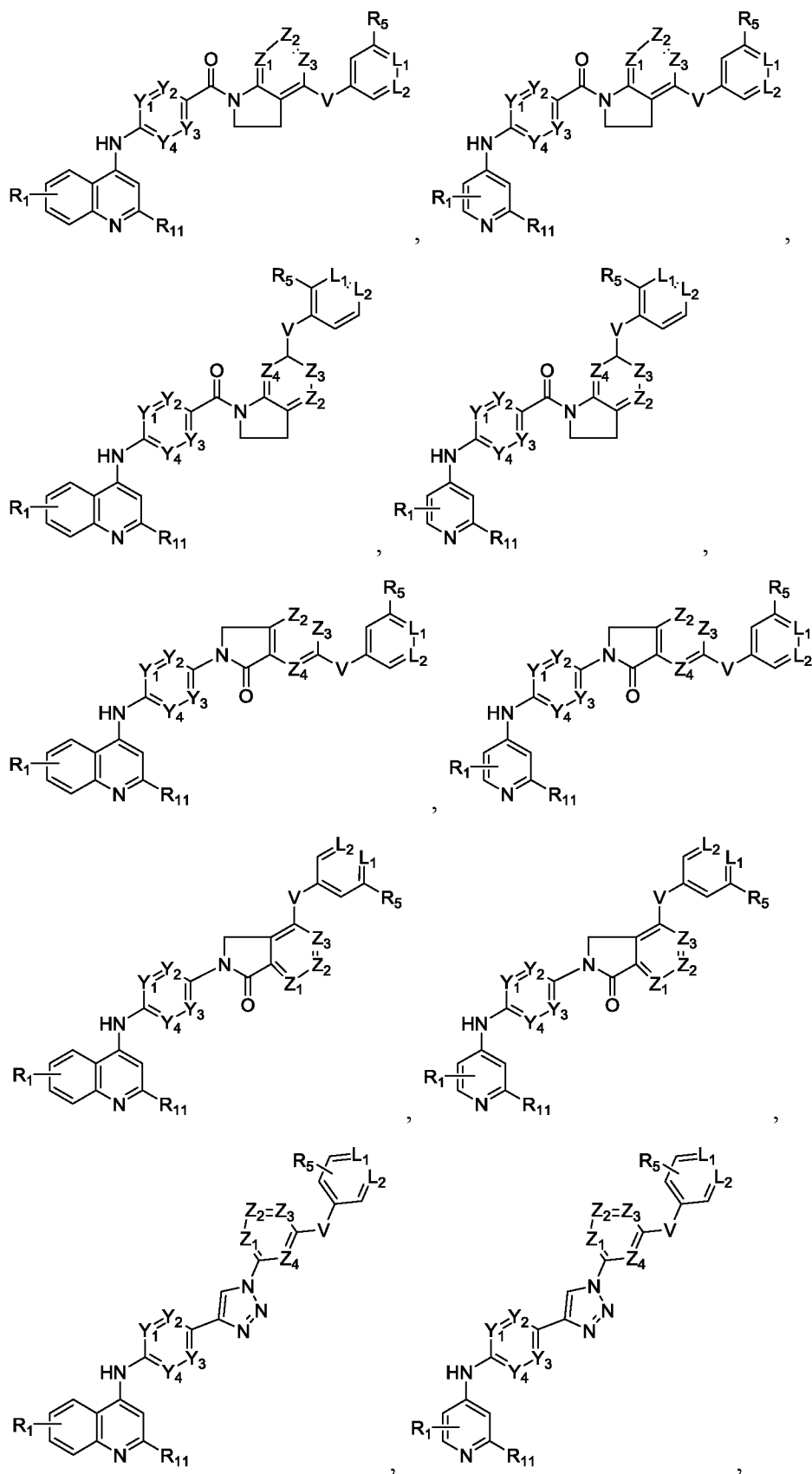


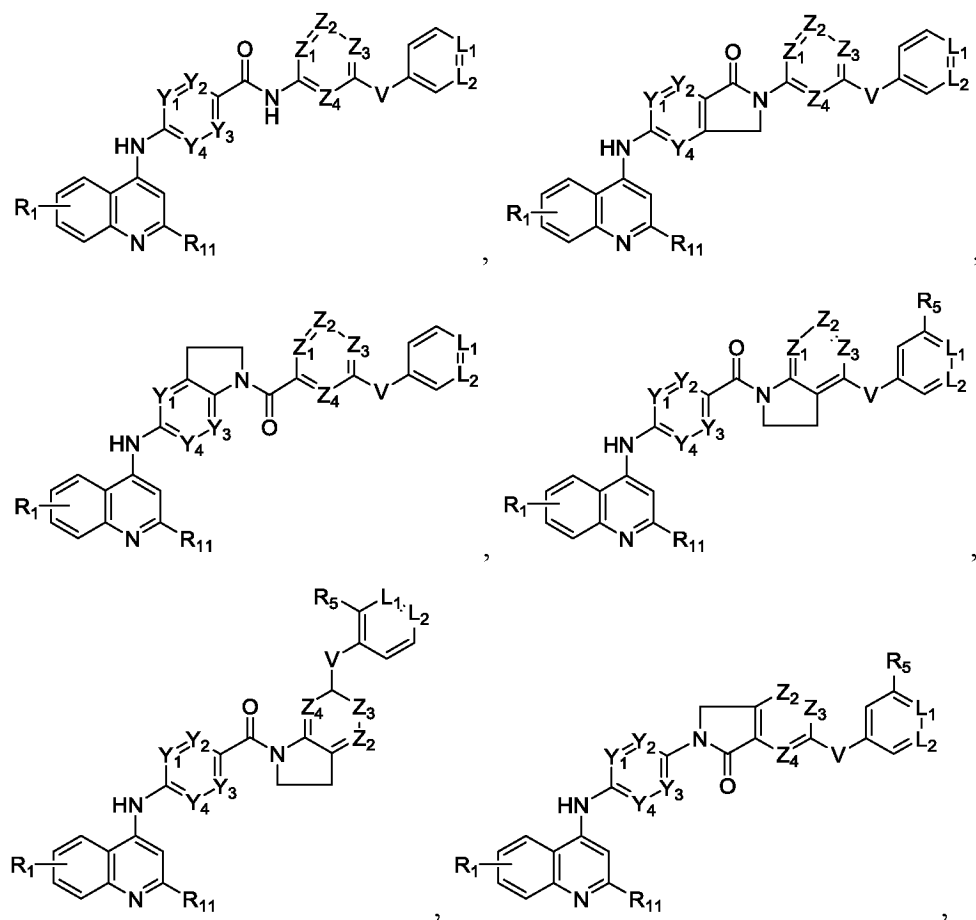
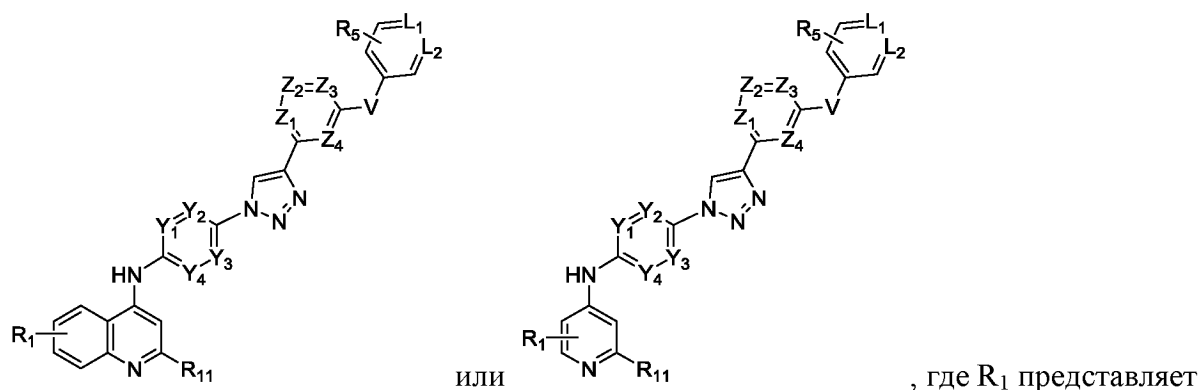


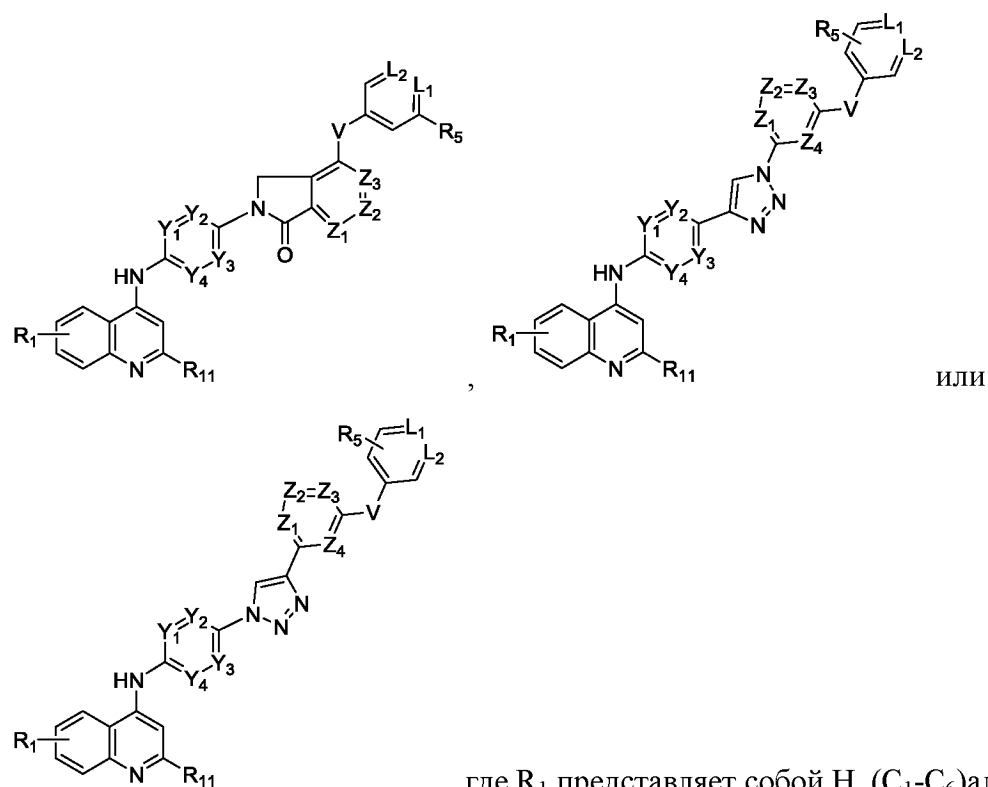


[0269] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia имеет

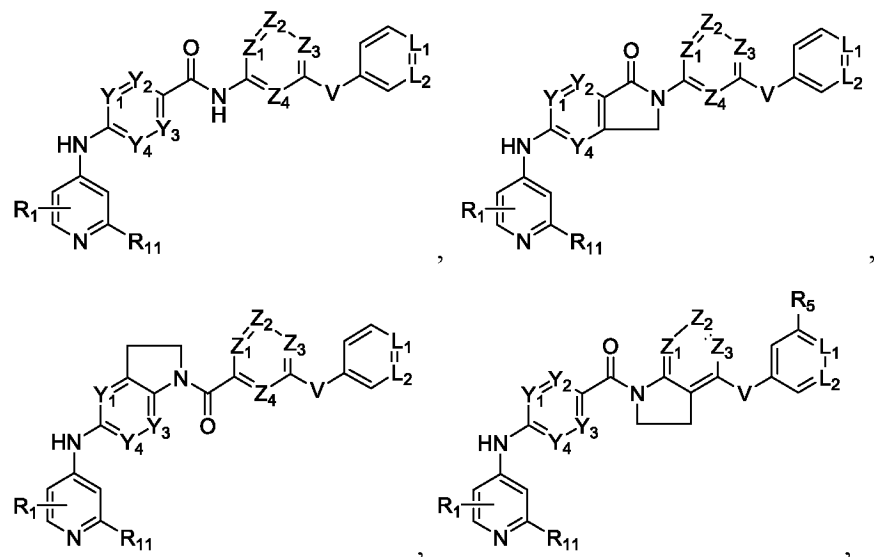


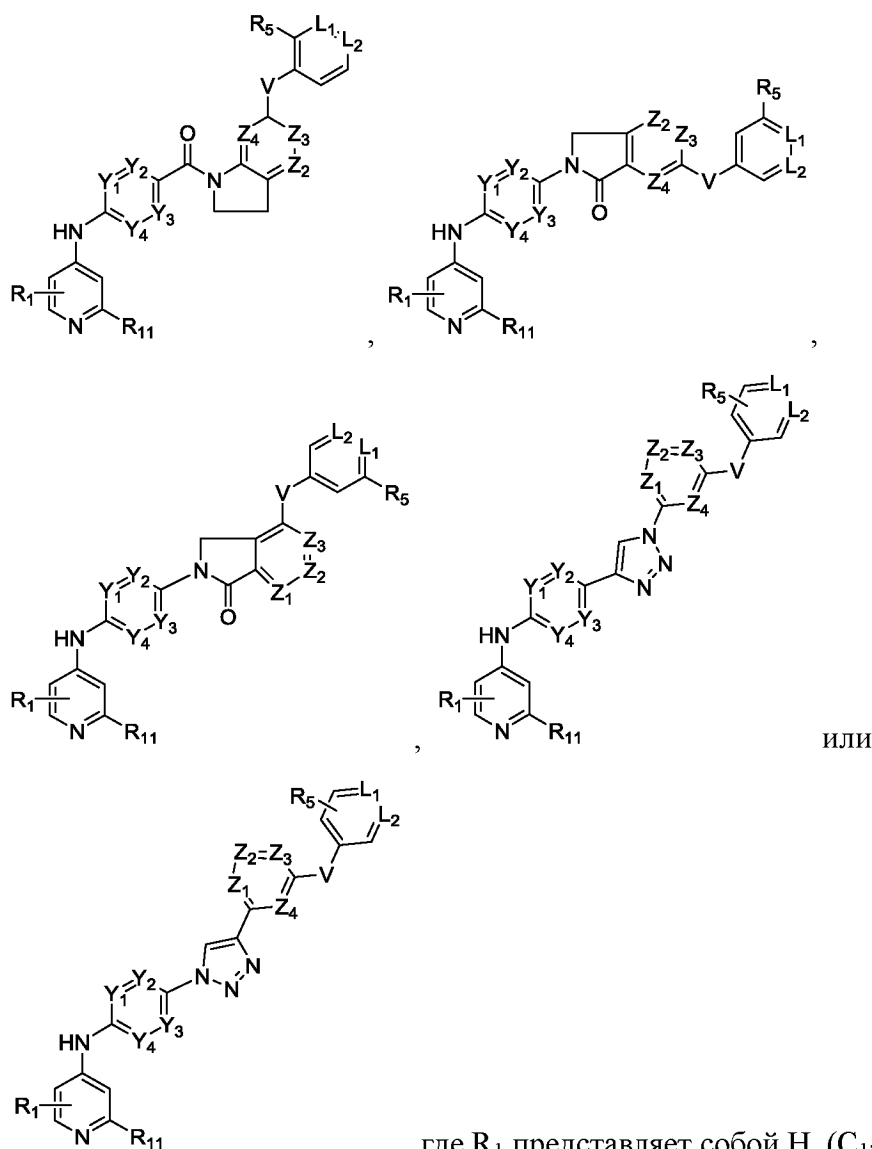




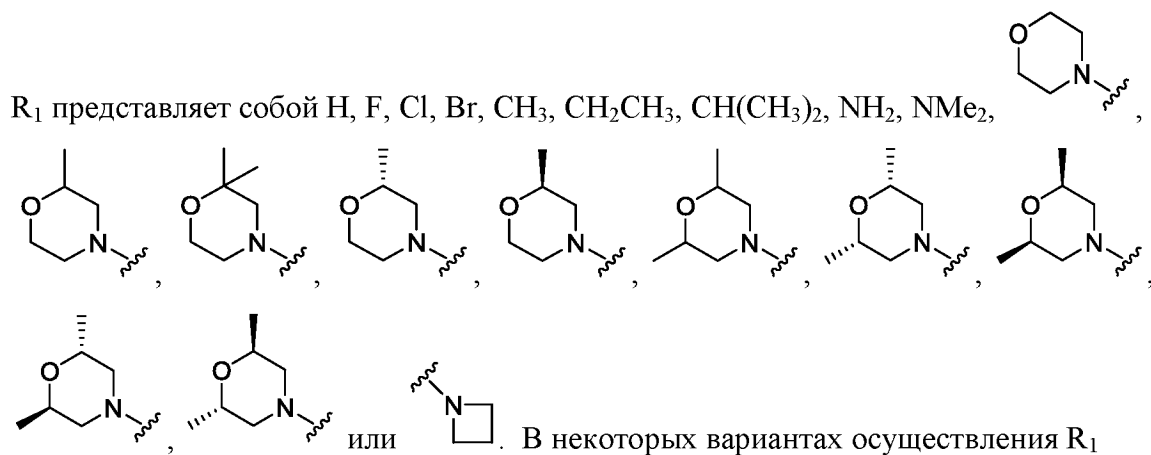


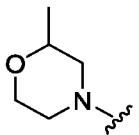
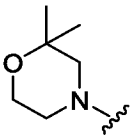
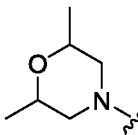
, где R_1 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, $N(R_a)_2$, (C_3-C_7) гетероциклоалкил или галоген; R_5 и R_{11} каждый независимо представляют собой H или CH_3 ; Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , L_1 и L_2 каждый независимо представляют собой CH или N; и V представляет собой NH или O. В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia имеет структуру

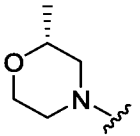
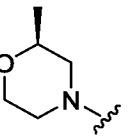
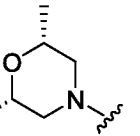
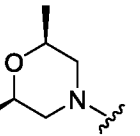


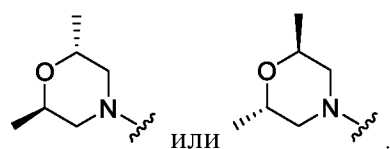


, где R_1 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, $N(R_a)_2$, (C_3-C_7) гетероциклоалкил или галоген; R_5 и R_{11} каждый независимо представляют собой H или CH_3 ; Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , L_1 , и L_2 каждый независимо представляют собой CH или N; и V представляет собой NH или O. В некоторых вариантах осуществления

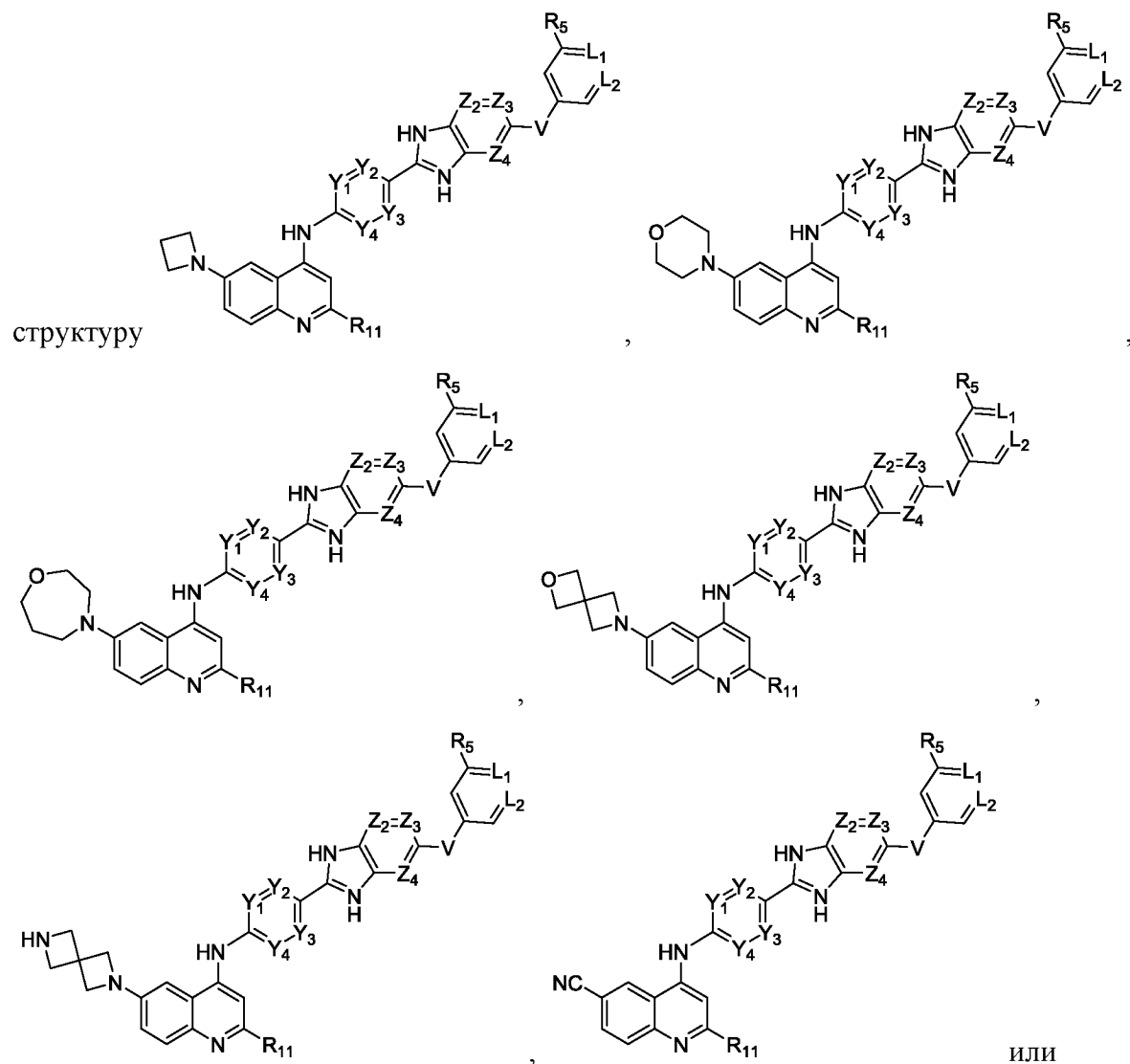


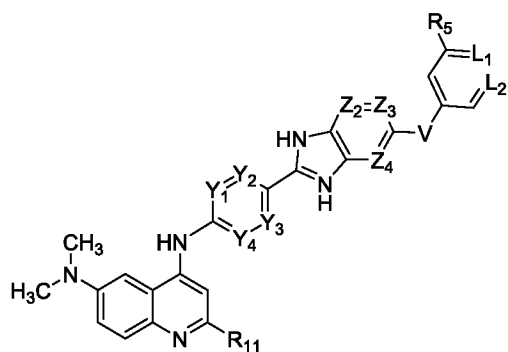
представляет собой ,  или . В некоторых вариантах

осуществления R_1 представляет собой , , , ,

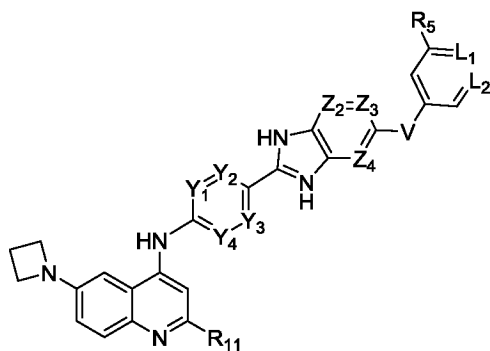


[0270] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ib имеет

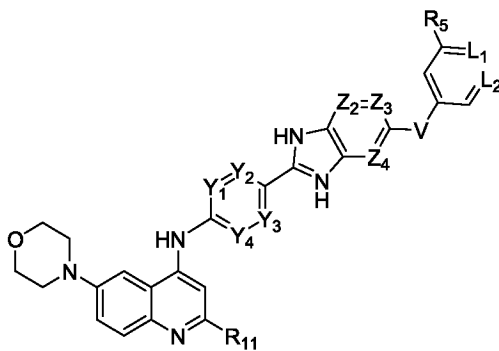




, где R_{11} и R_5 каждый независимо представляют собой H или CH_3 ; и Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_2 , Z_3 и Z_4 каждый независимо представляют собой CH или N. В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ib имеет

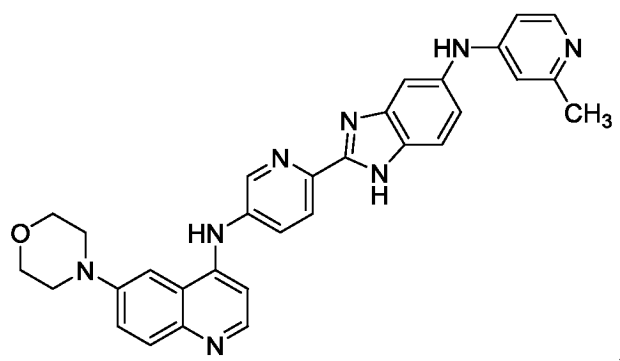
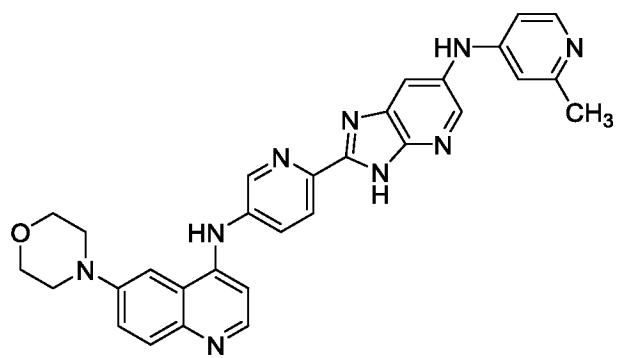
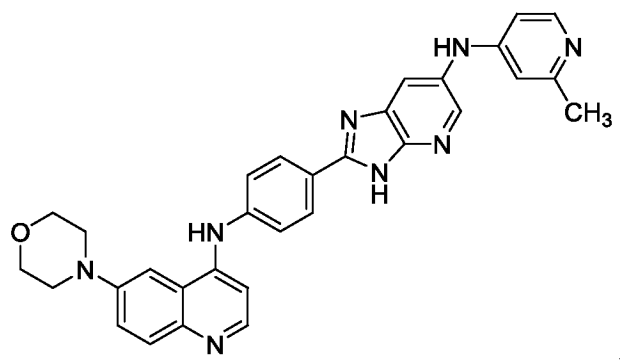
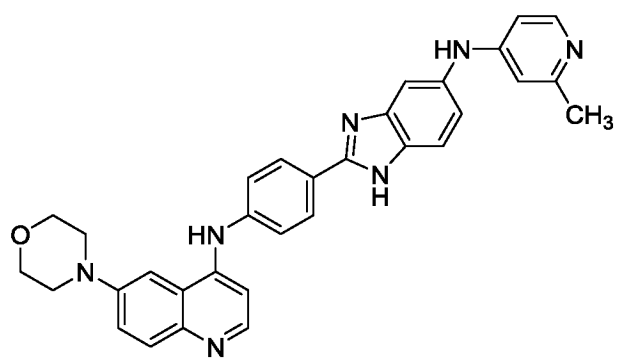


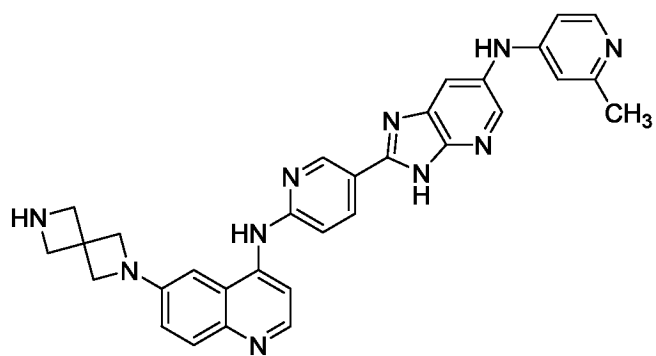
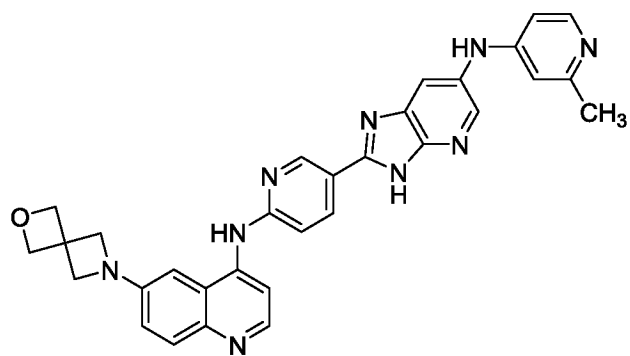
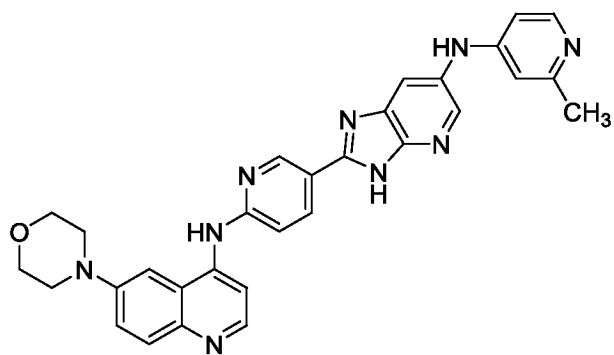
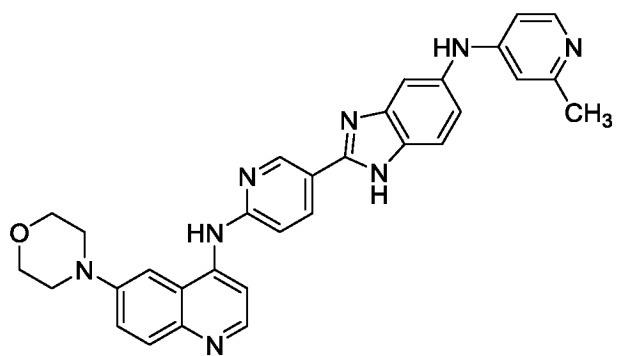
структуру , где R_{11} и R_5 каждый независимо представляют собой H или CH_3 ; и Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_2 , Z_3 и Z_4 каждый независимо представляют собой CH или N. В некоторых вариантах осуществления соединение с

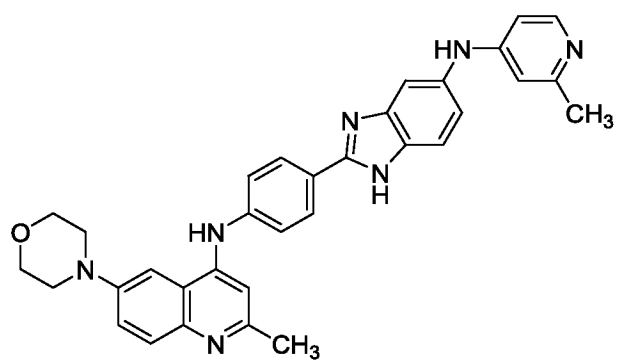


Формулой Ib имеет структуру , где R_{11} и R_5 каждый независимо представляют собой H или CH_3 ; и Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 , Z_2 , Z_3 и Z_4 каждый независимо представляют собой CH или N.

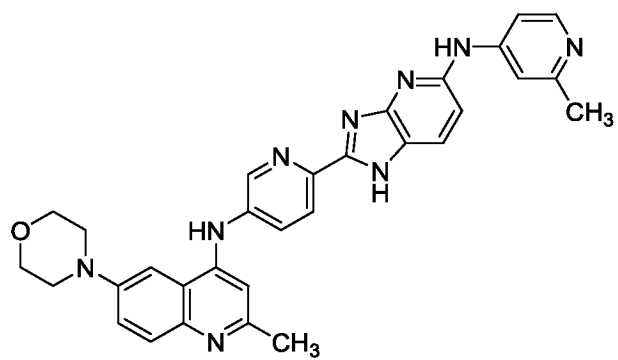
[0271] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic активирует Akt3 и выбрано из группы, состоящей из



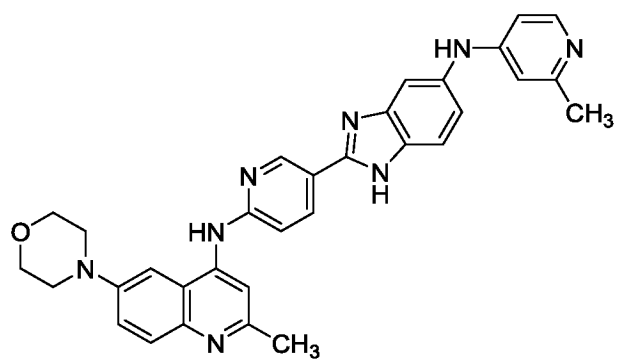




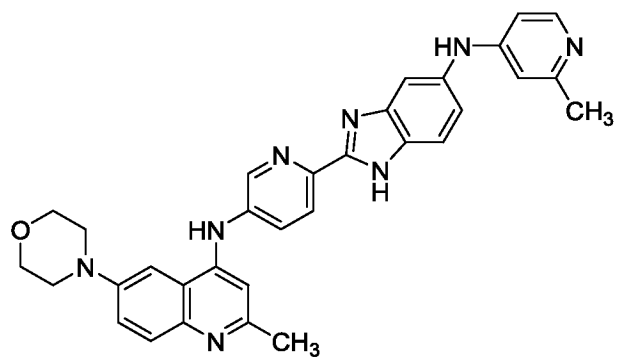
,



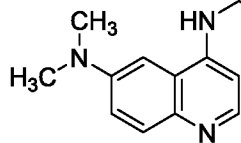
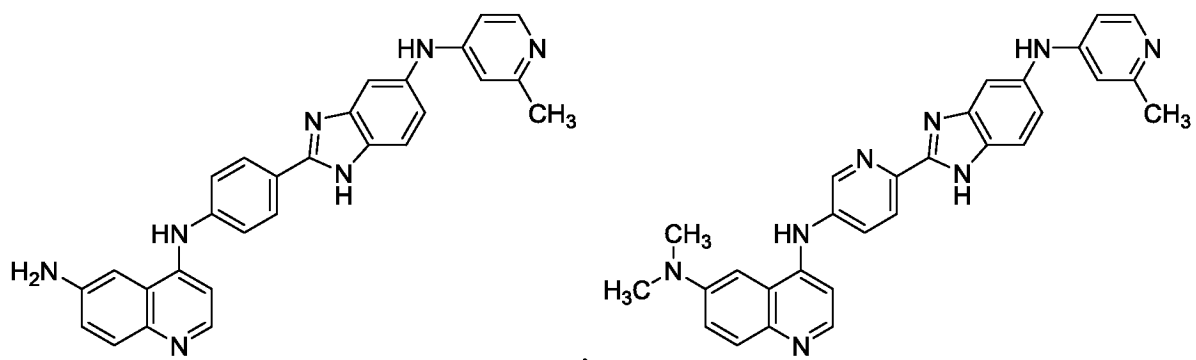
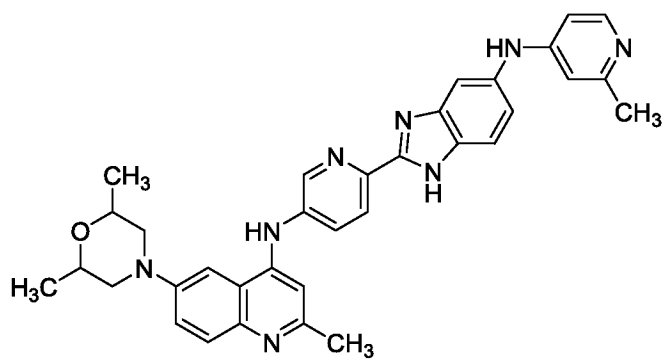
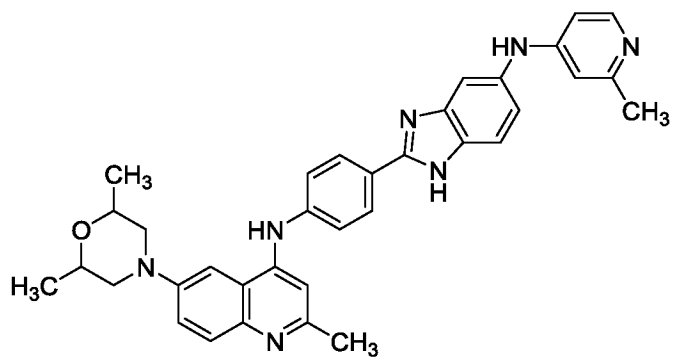
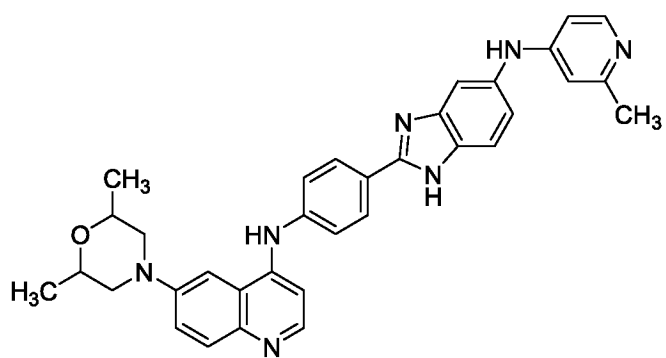
,

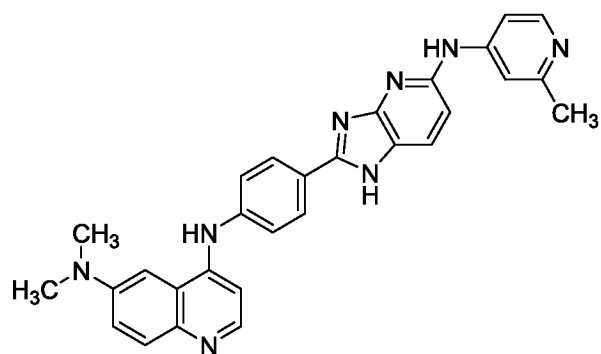
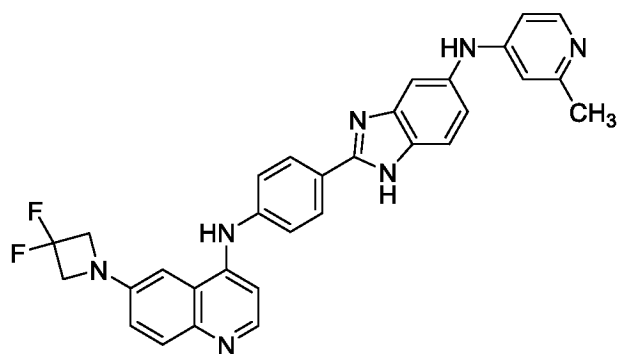
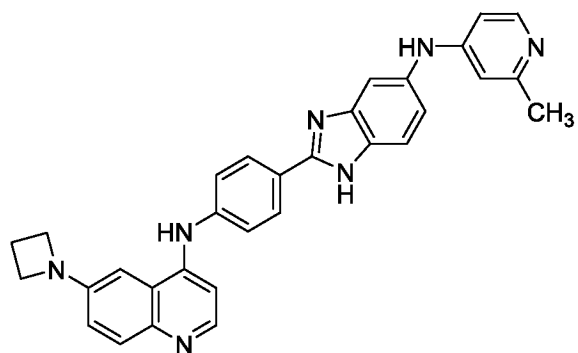
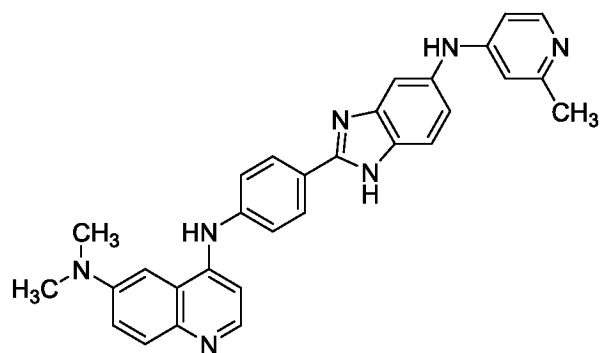
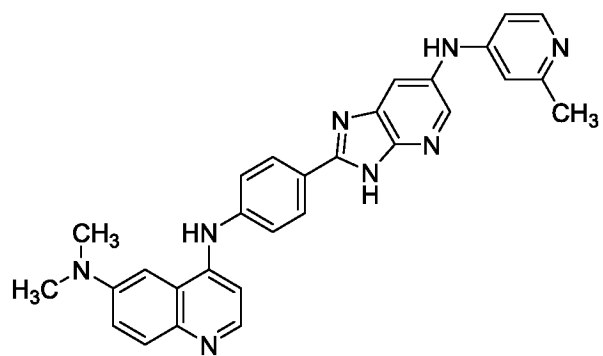


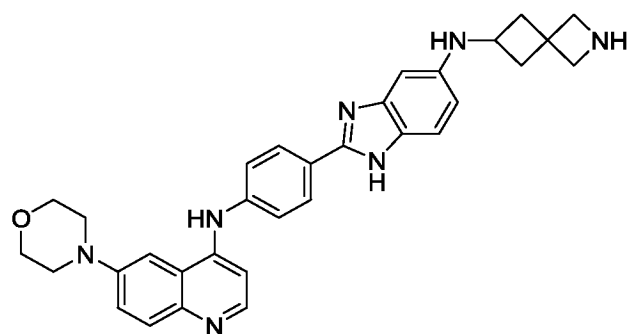
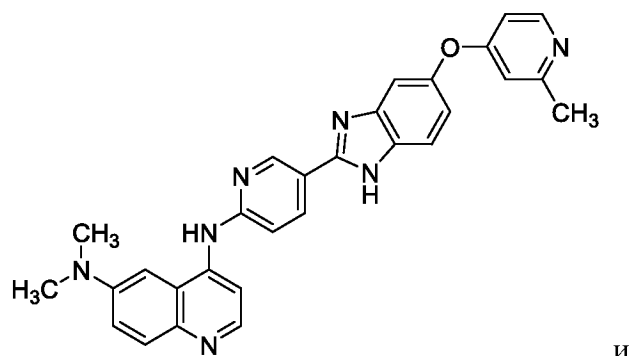
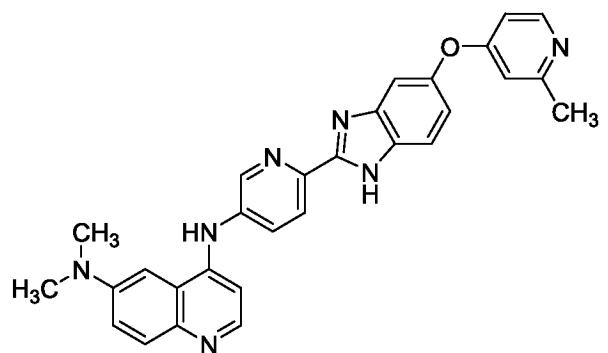
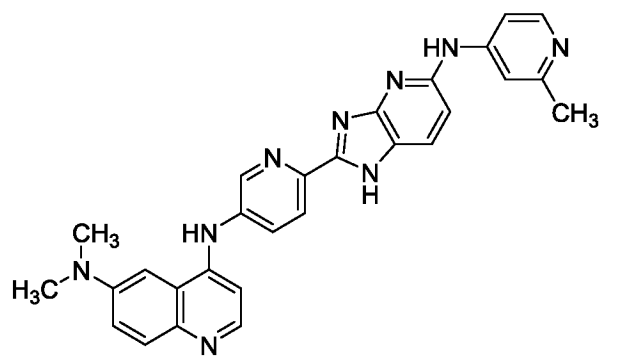
,



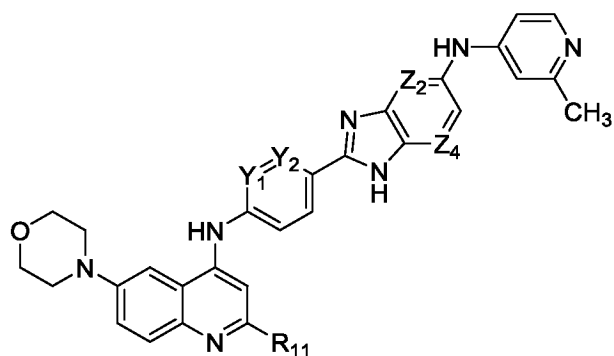
,





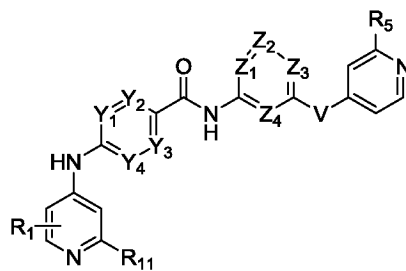


В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic активирует Akt3 и выбрано из группы, состоящей

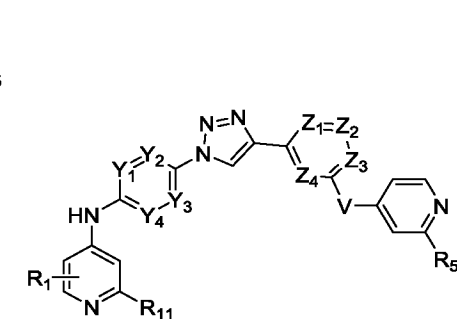
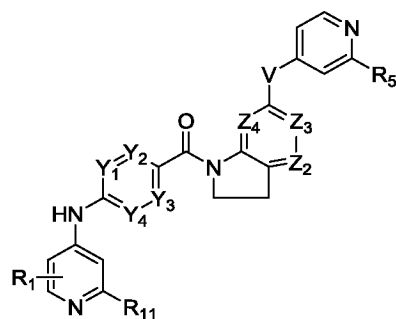
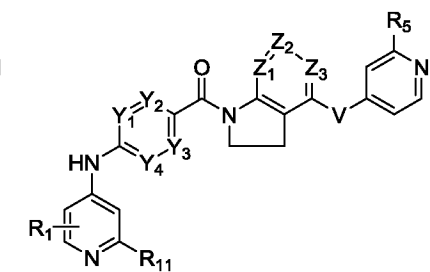
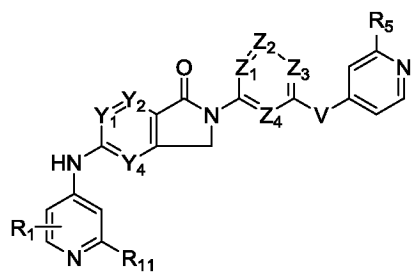


из , где R_{11} представляет собой (C_1 - C_6)алкил, и Y_1 , Y_2 , Z_1 , Z_2 и Z_4 каждый независимо представляют собой CH или N. В некоторых вариантах осуществления R_{11} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic активирует Akt3 и выбрано из группы, состоящей из соединений 37, 68-71 и 73-77, как показано в Таблице 2.

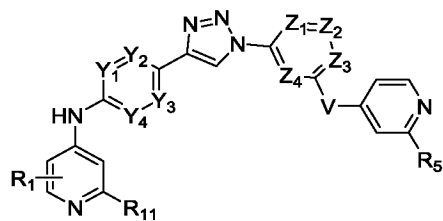
[0272] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic



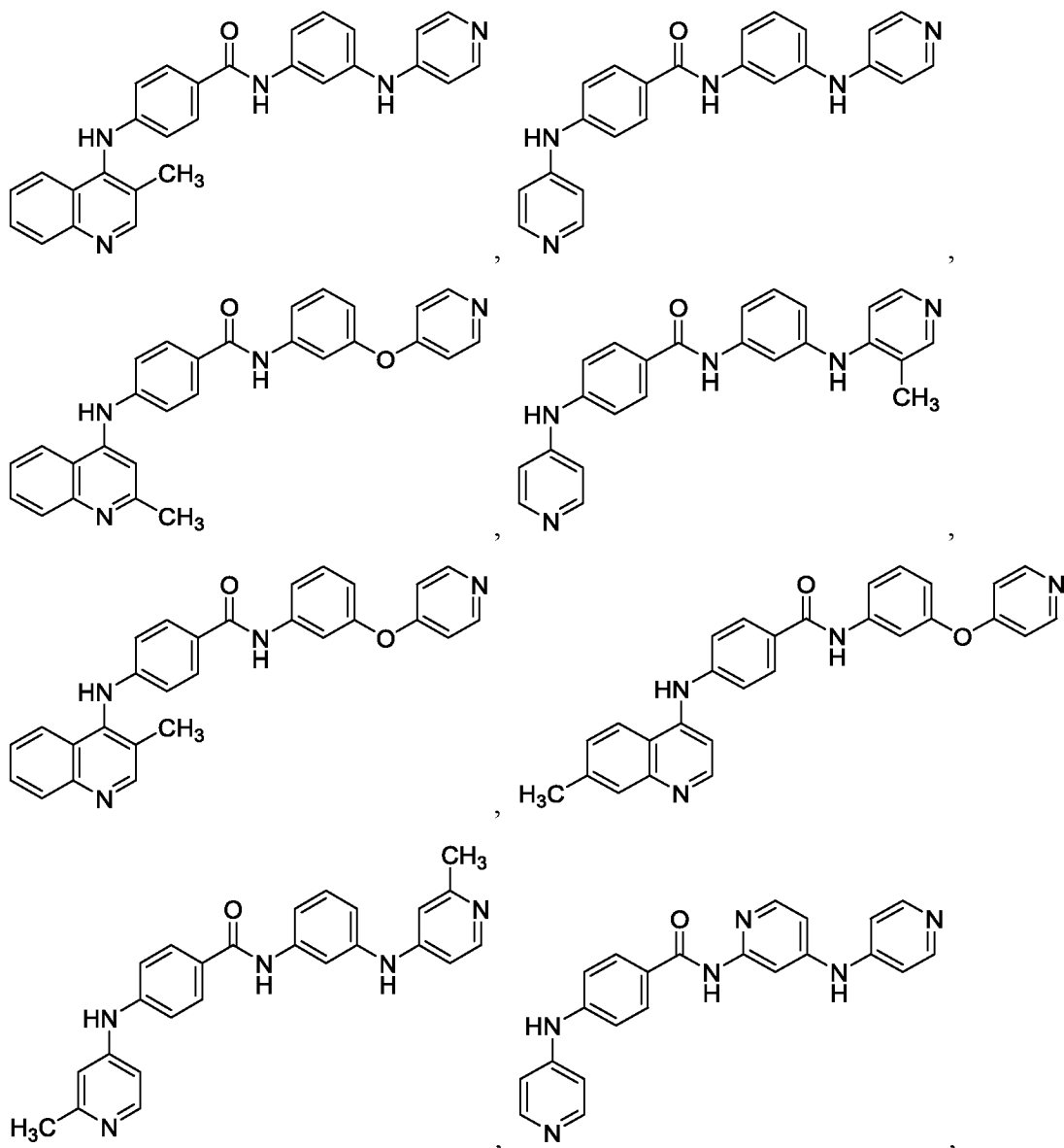
ингибирует Akt3 и выбрано из группы, состоящей из

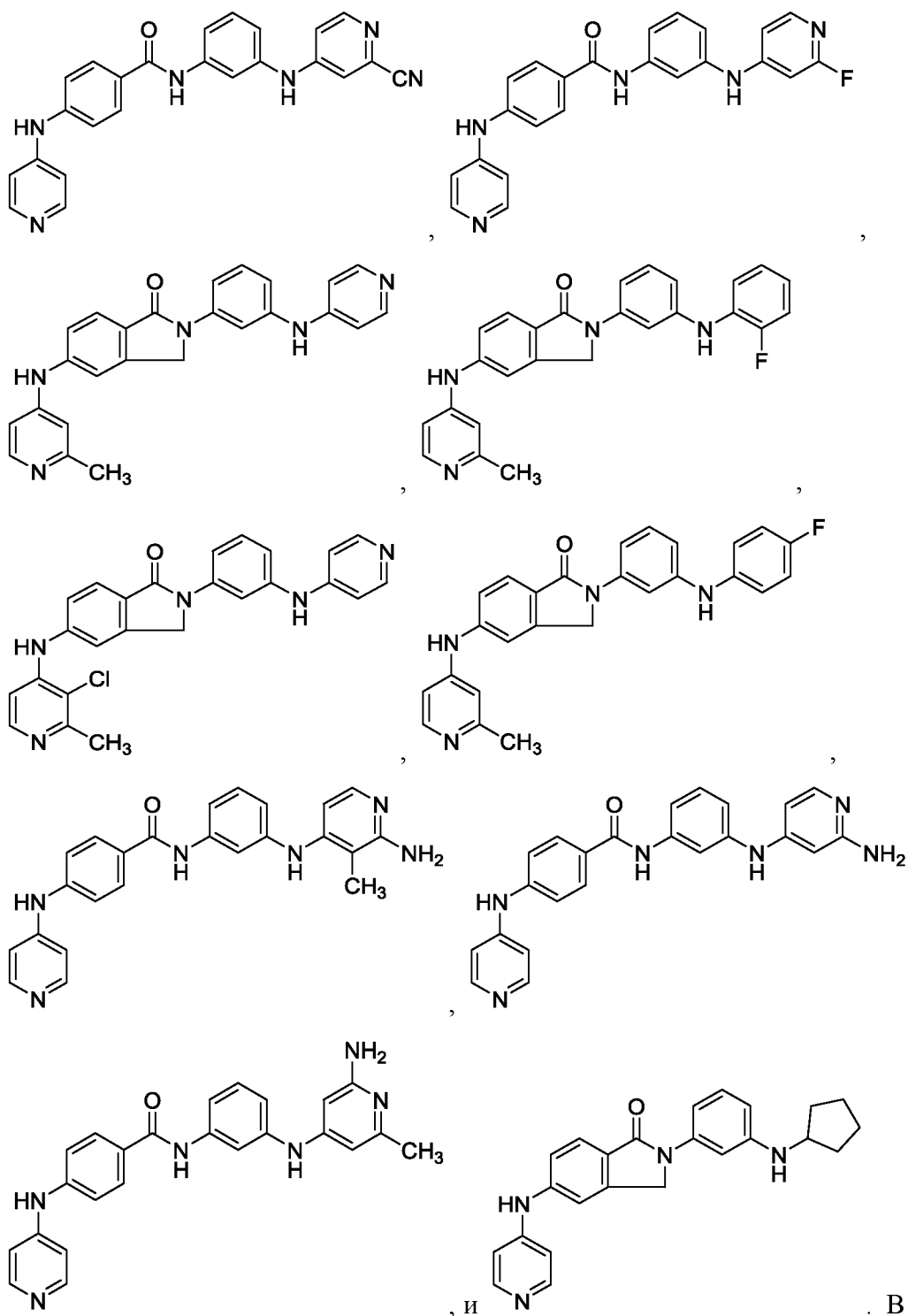


, и



, где R_1 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или галоген; R_5 и R_{11} независимо представляют собой H или (C_1-C_6) алкил; $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Z_1, Z_2, Z_3$, и Z_4 каждый независимо представляют собой CH или N; и V представляет собой NH или O. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой H, метил, F или Cl. В некоторых вариантах осуществления R_5 и R_{11} независимо представляют собой H или метил. В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic ингибирует Akt3 и выбрано из группы, состоящей из

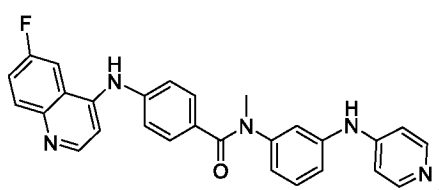
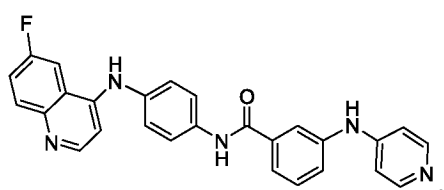
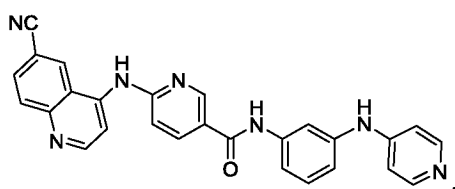
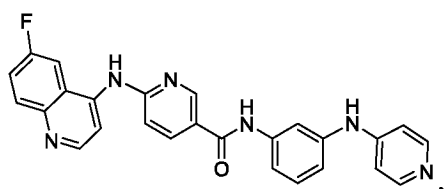
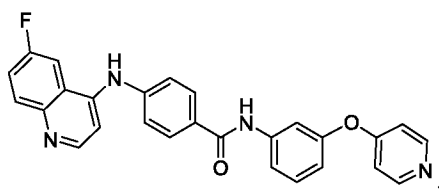
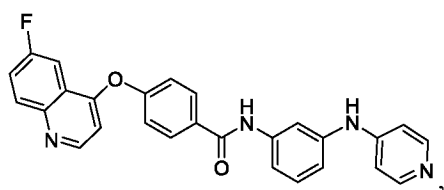
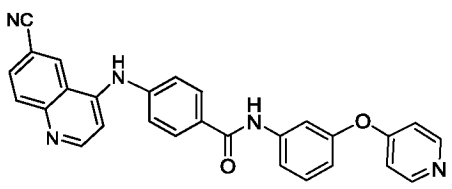
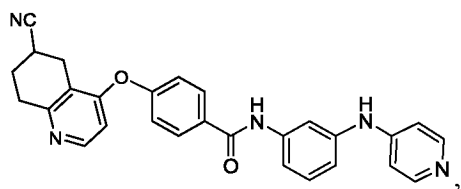
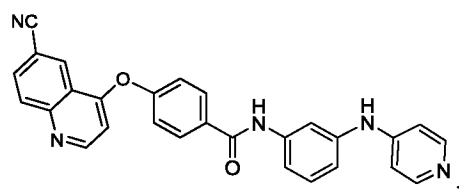
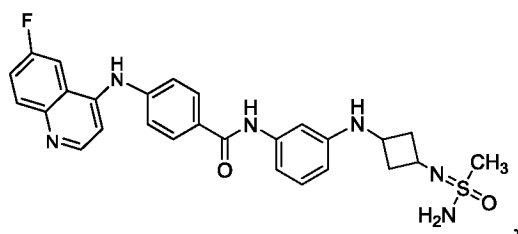
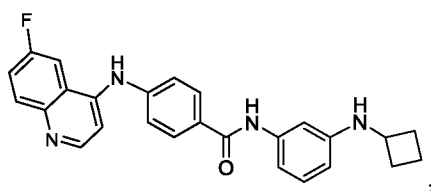
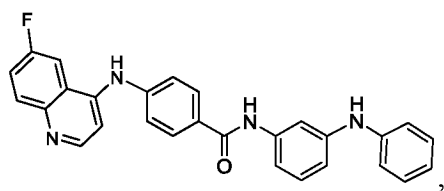
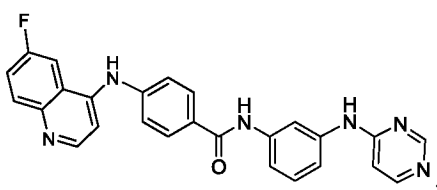
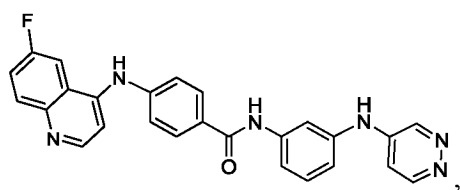
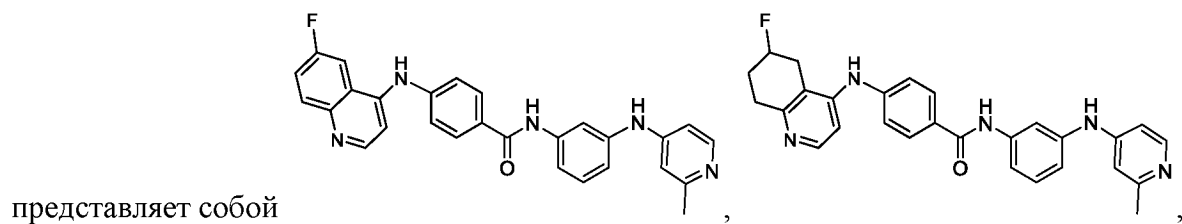


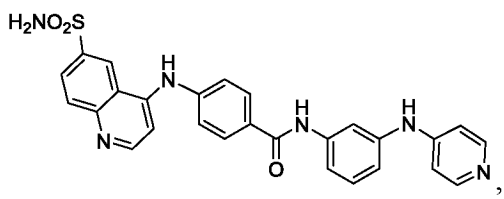
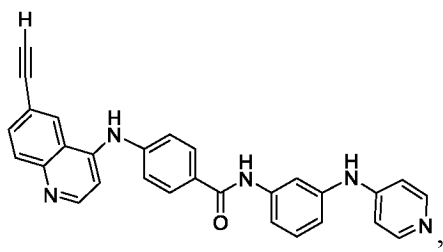
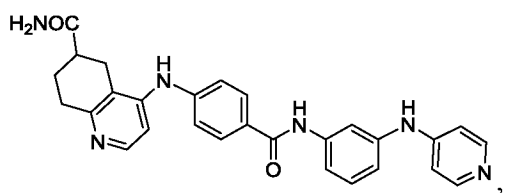
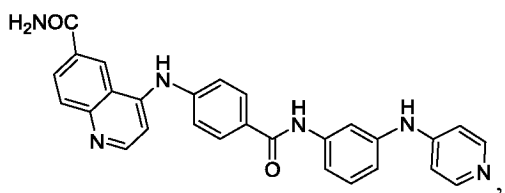
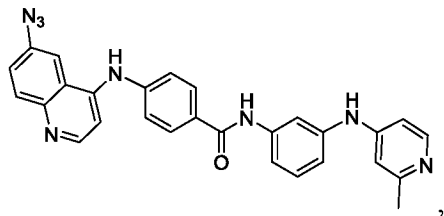
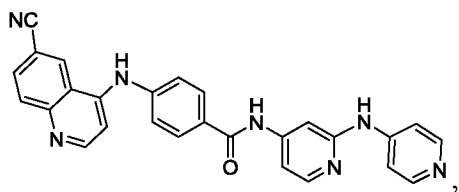
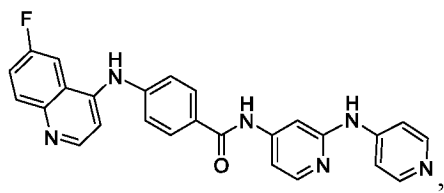
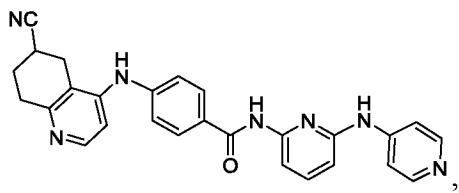
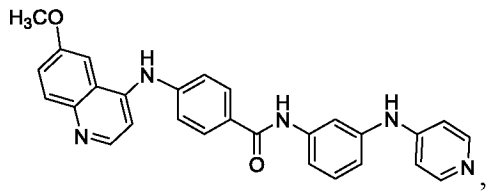
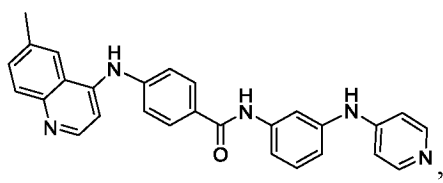
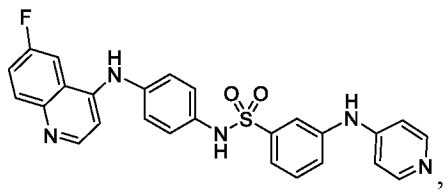
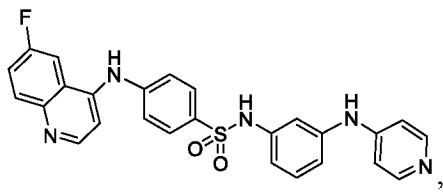
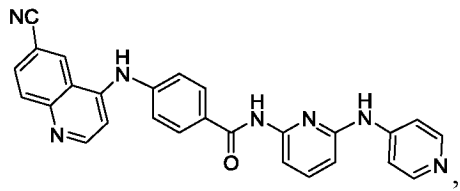
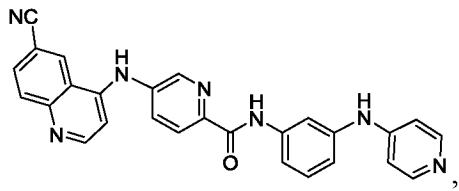
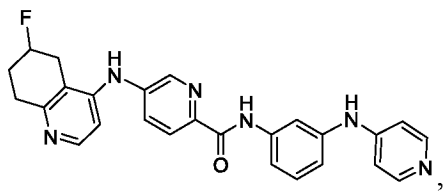
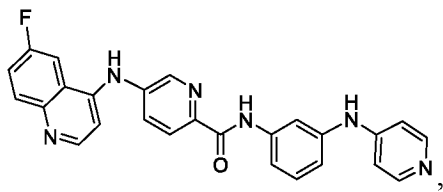


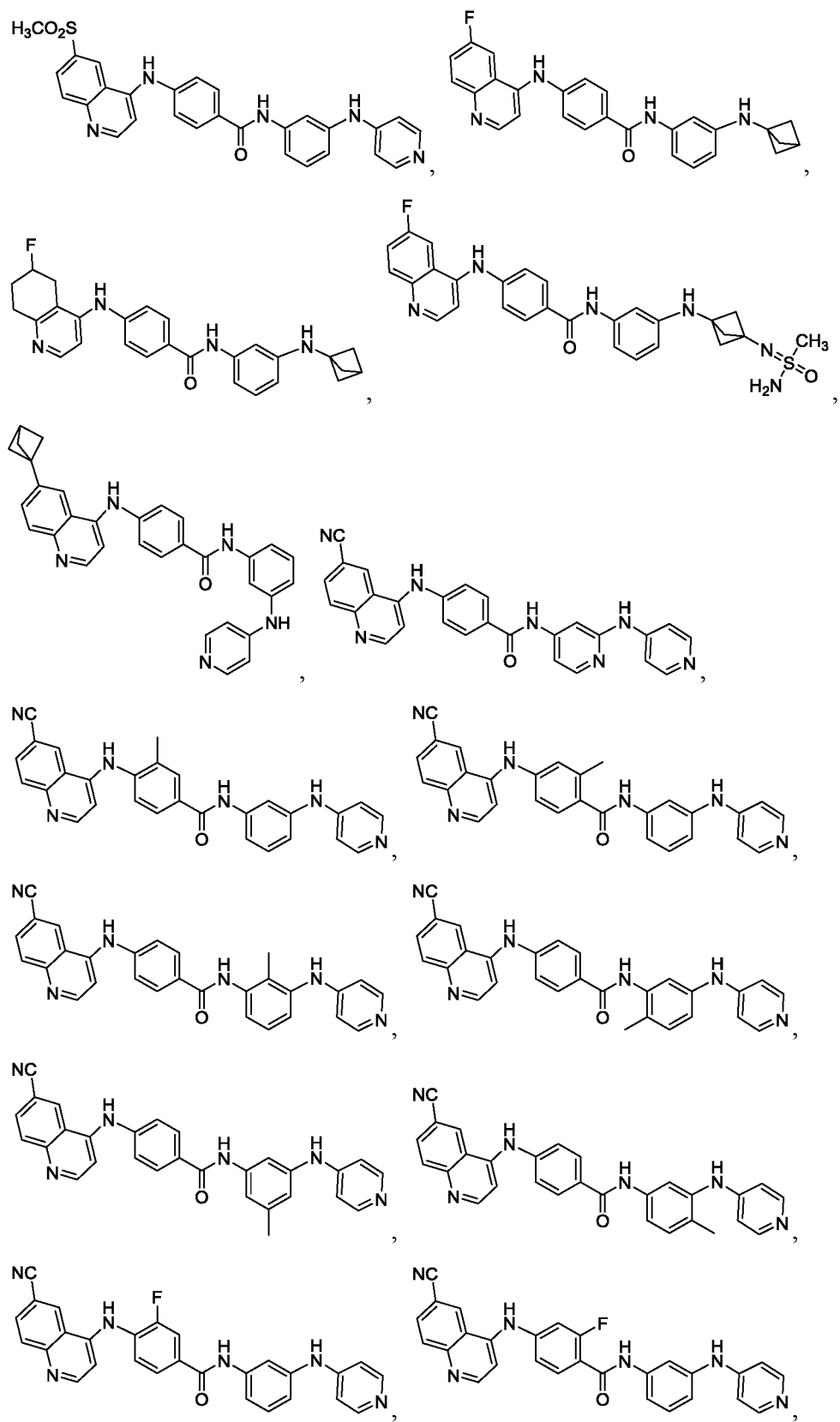
. В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic ингибирует Akt3 и выбрано из группы, состоящей из соединений 2, 5, 10, 13-15, 17, 22-24, 30-31, 78, 80, 84-86, и 92-95, как показано в Таблице 1.

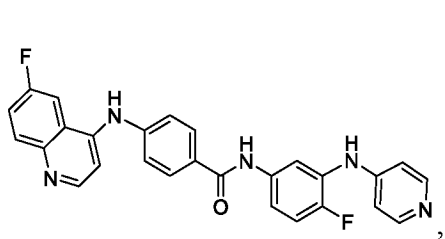
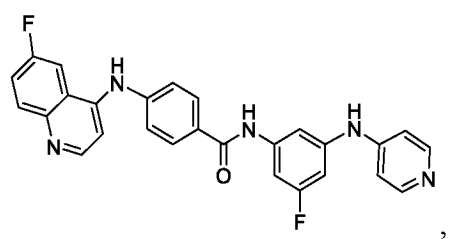
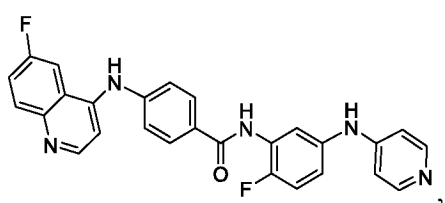
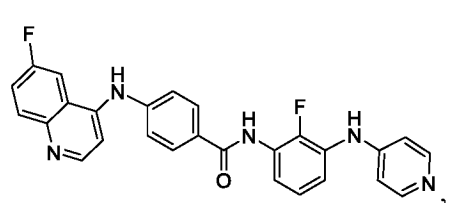
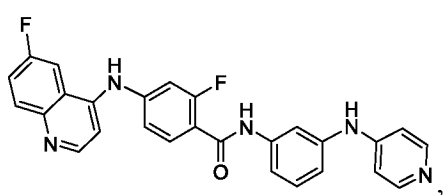
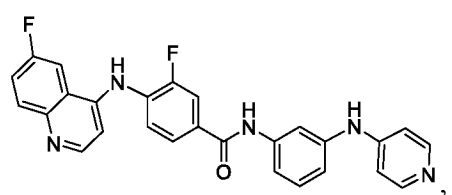
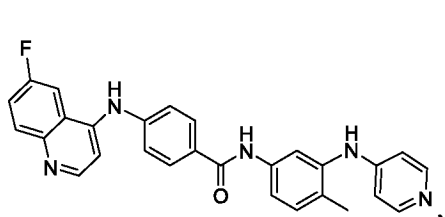
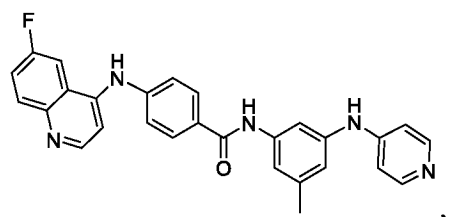
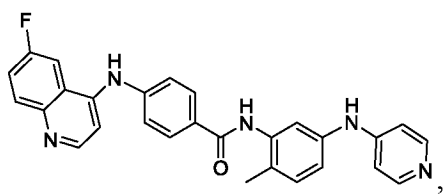
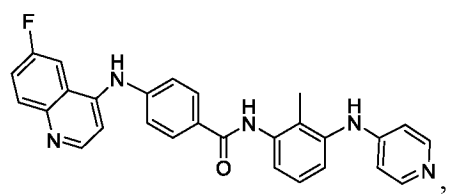
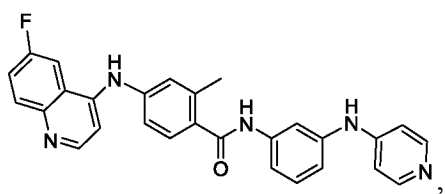
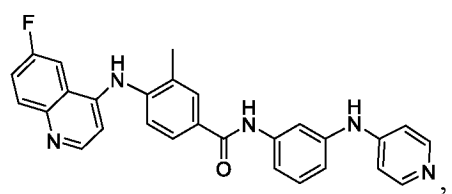
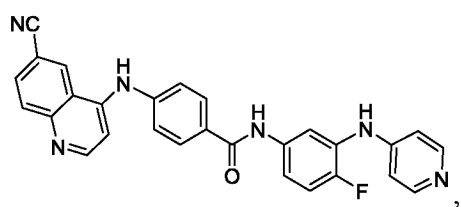
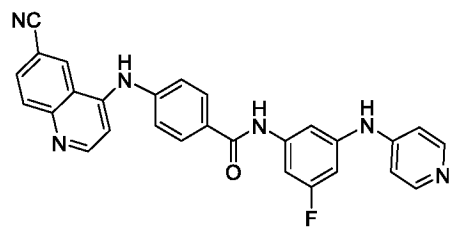
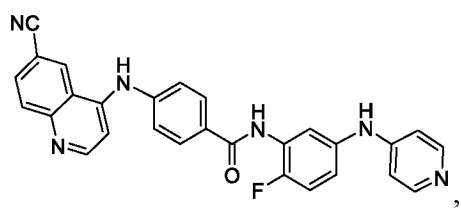
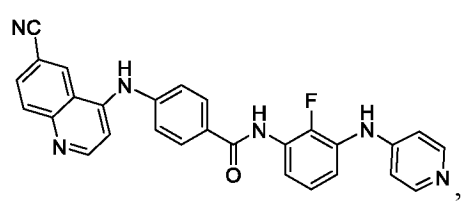
[0273] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic активирует Akt3 и выбрано из группы, состоящей из соединений 37, 68-71, и 73-77, как показано в Таблице 2.

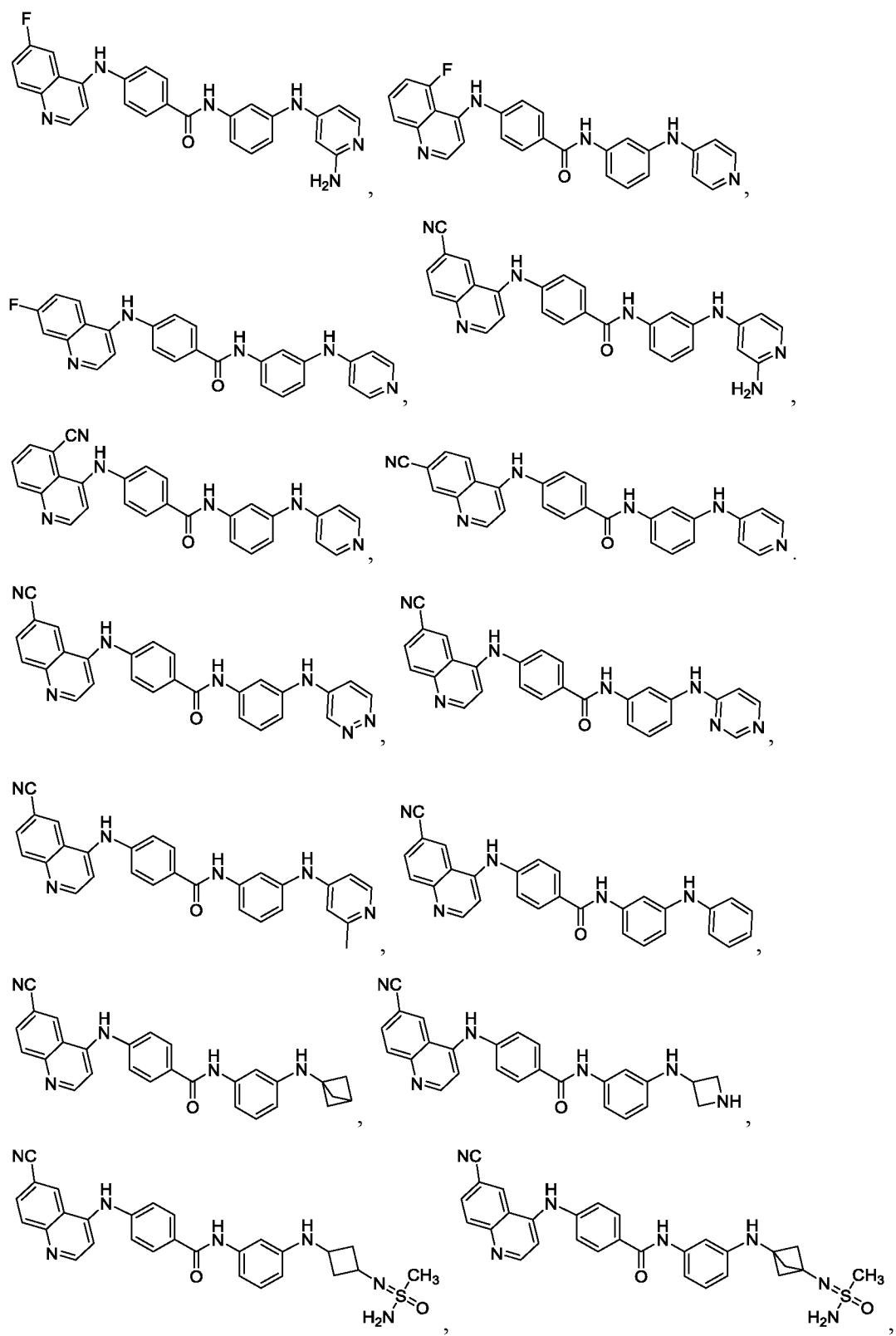
[0274] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia

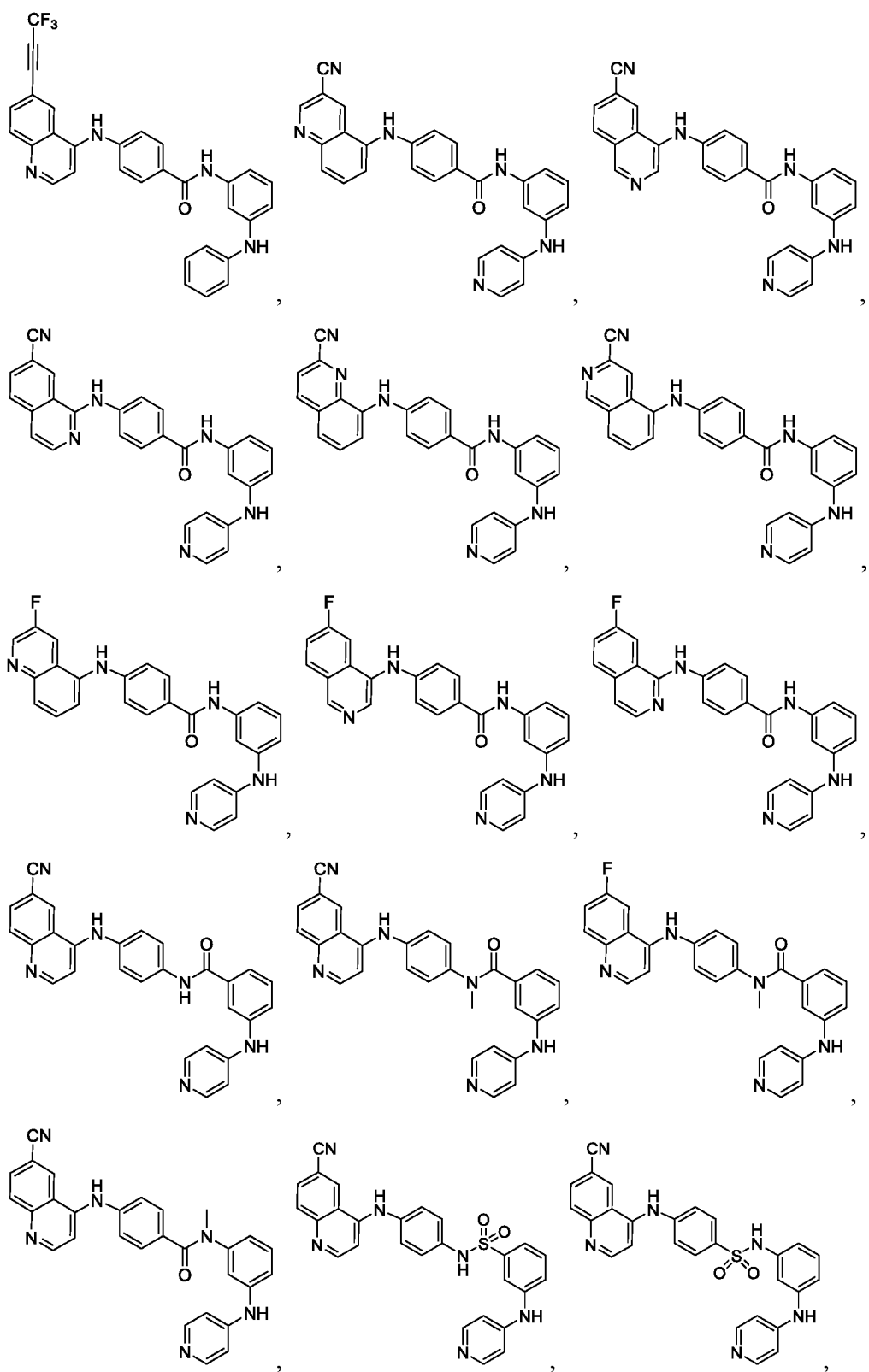


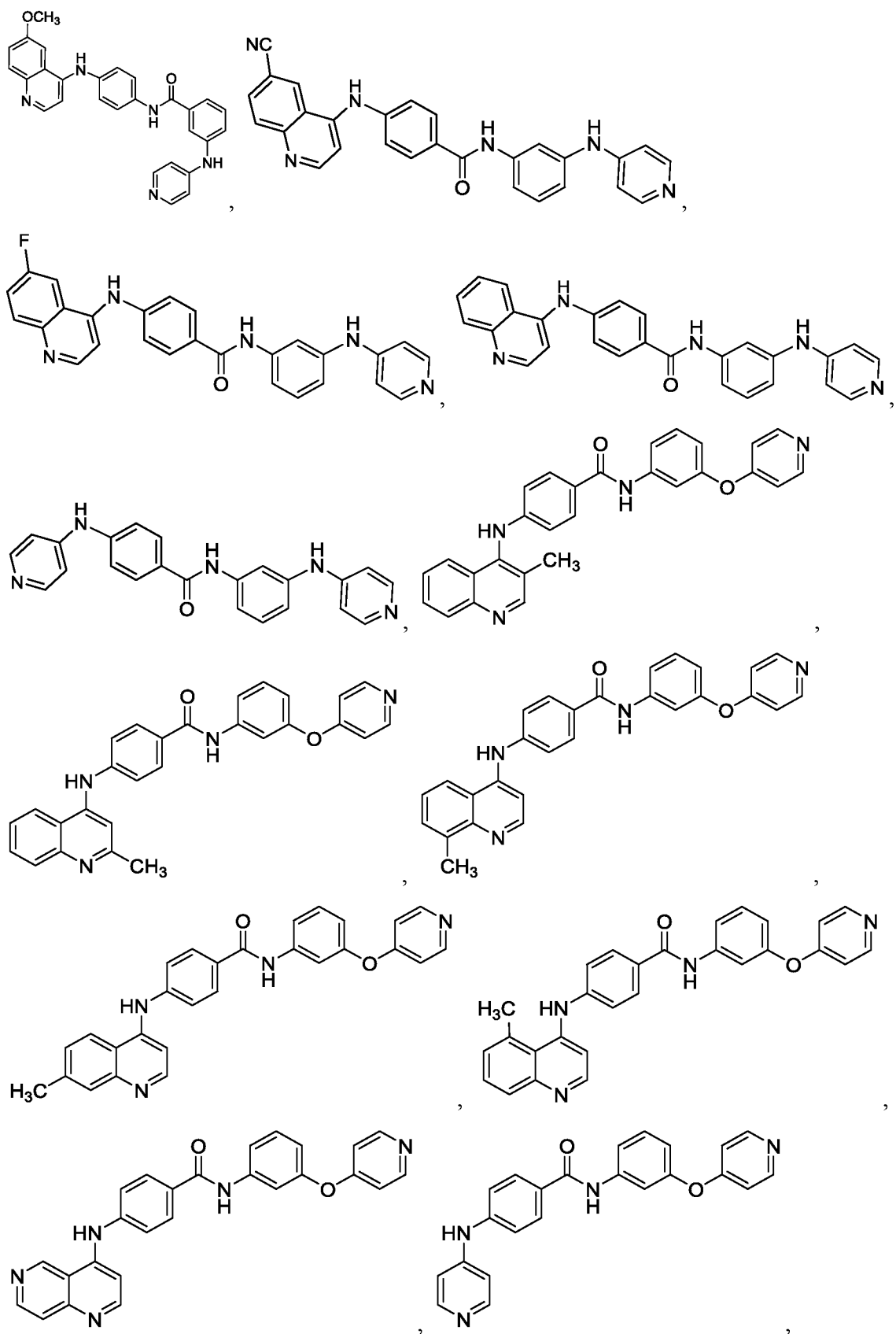


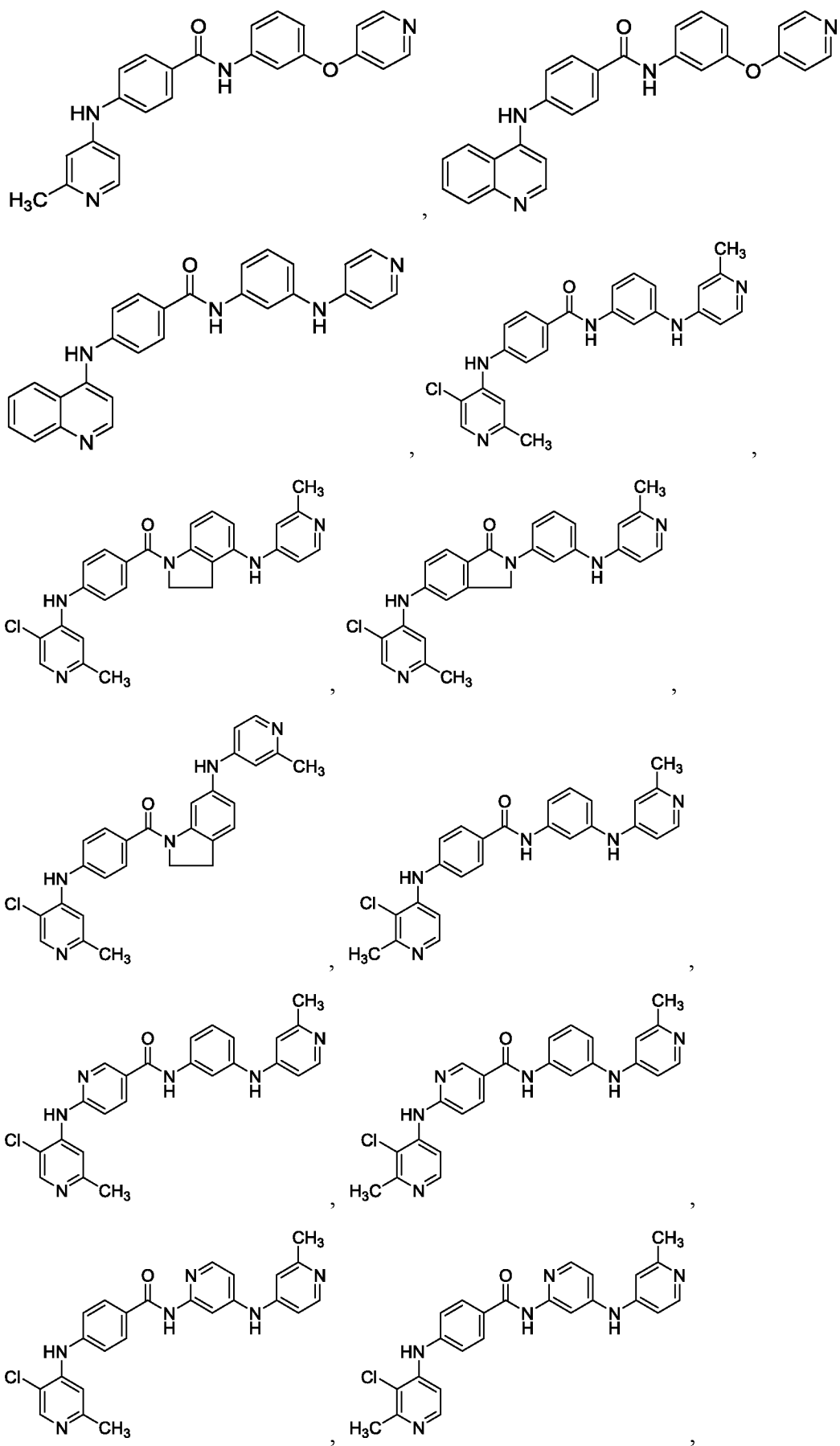


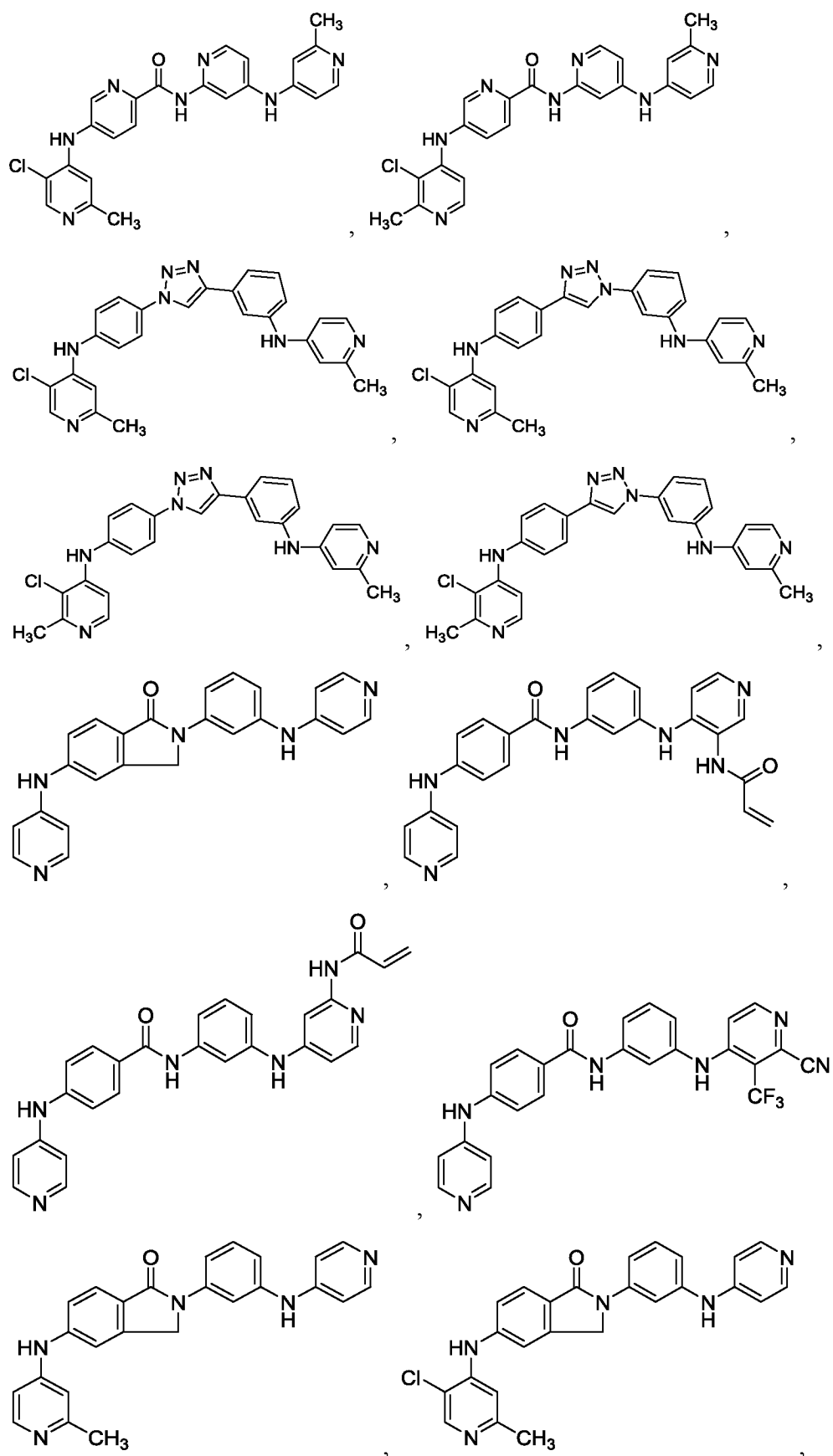


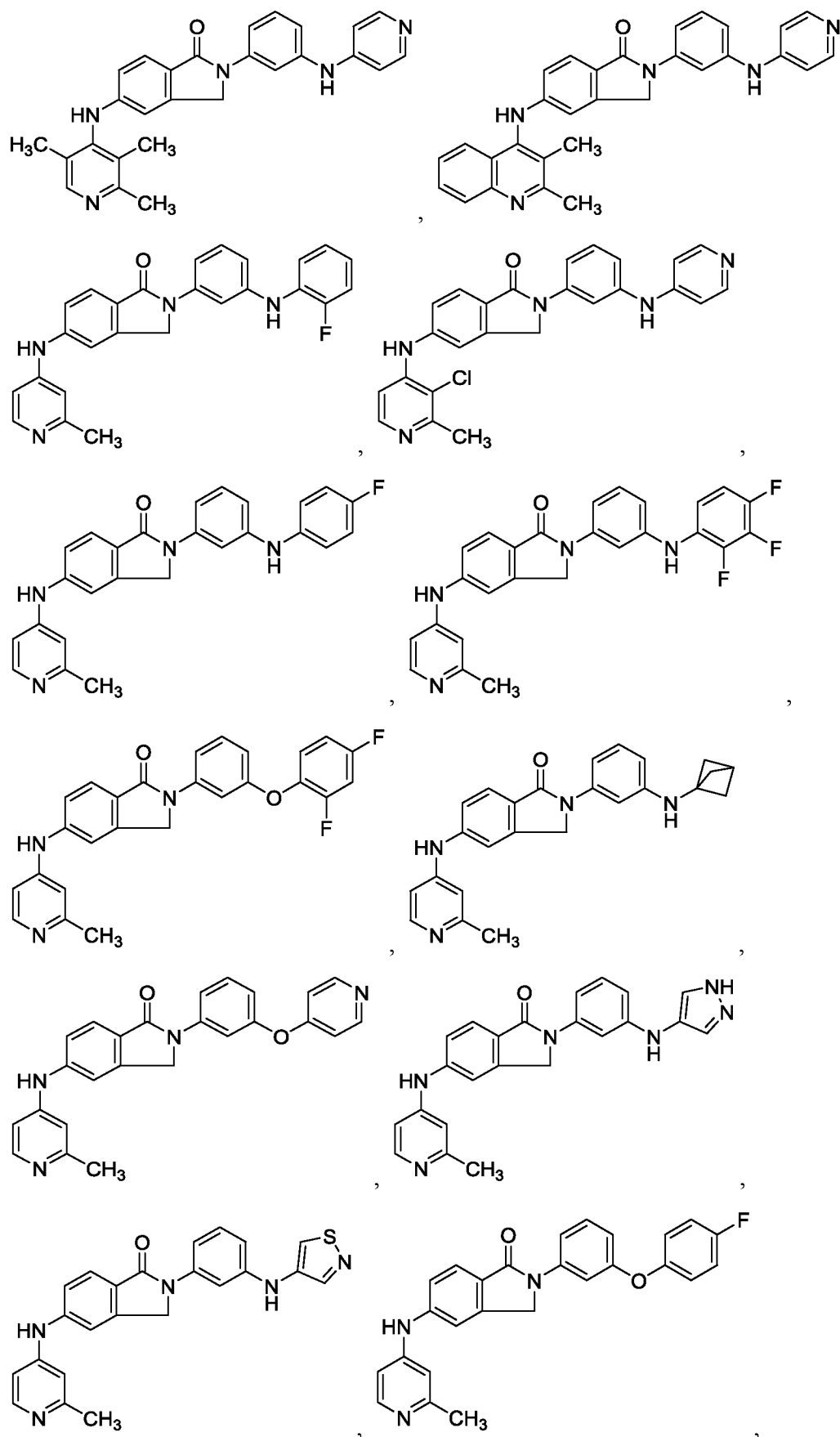


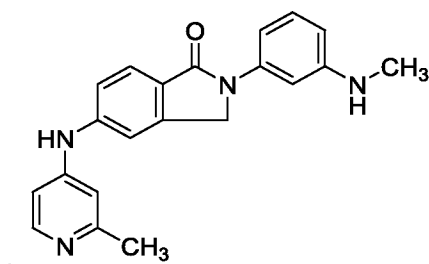
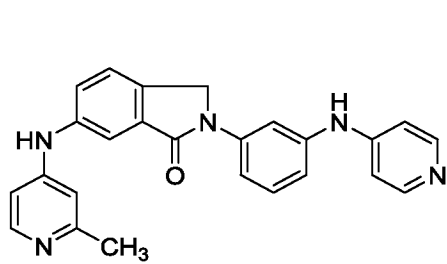
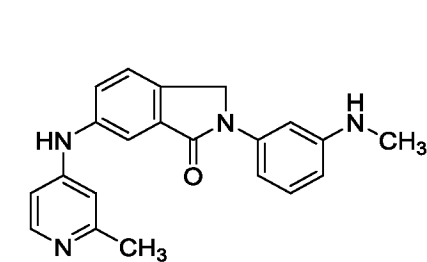
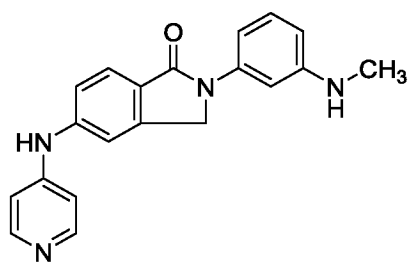
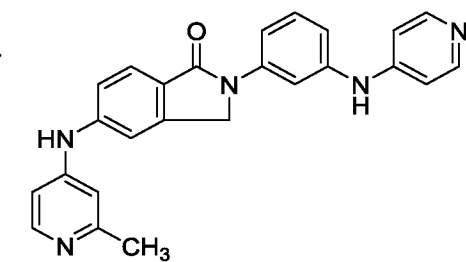
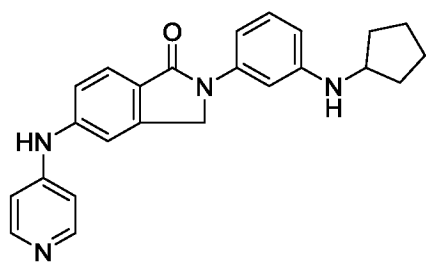
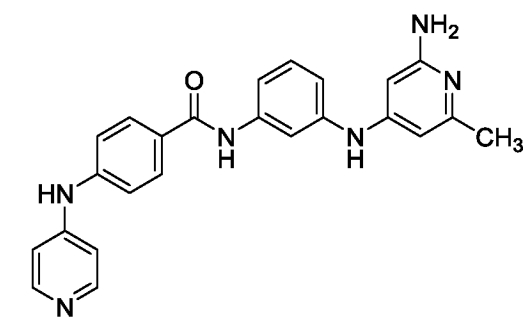
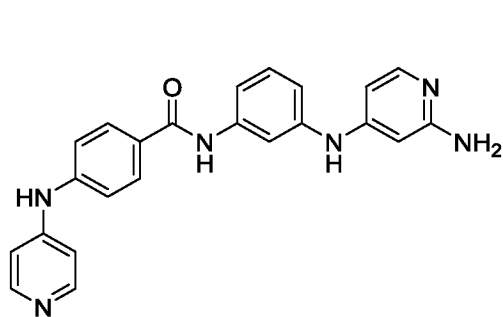
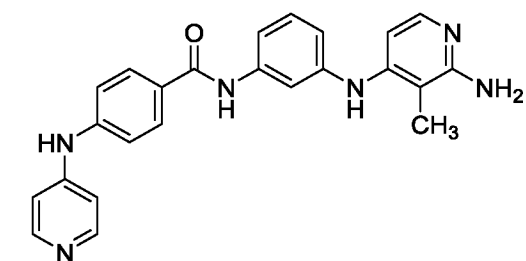
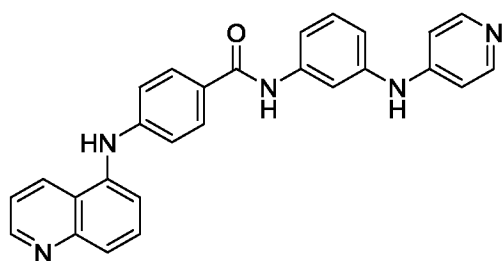
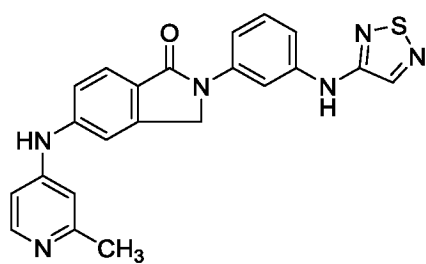
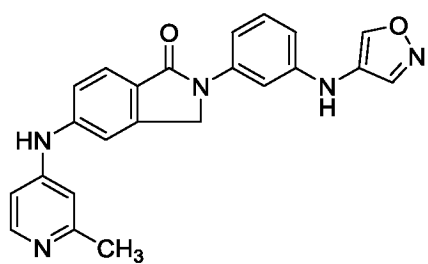


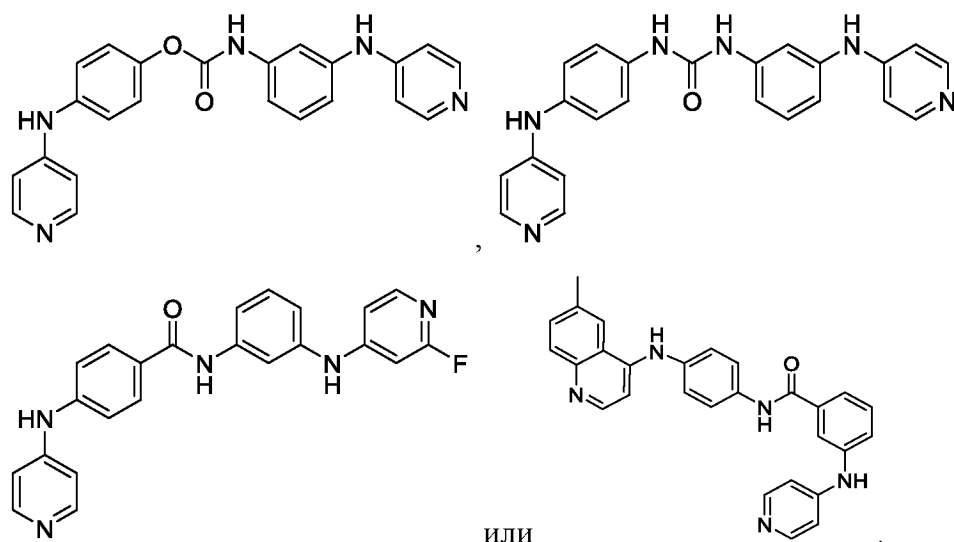




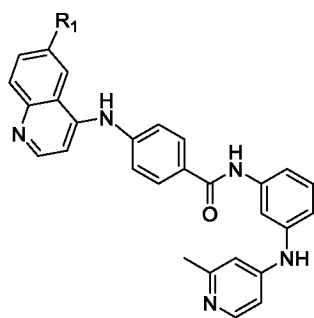






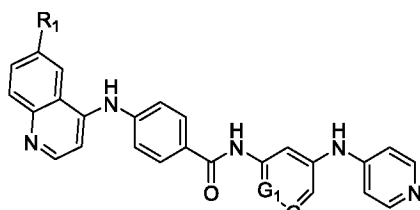


[0275] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia



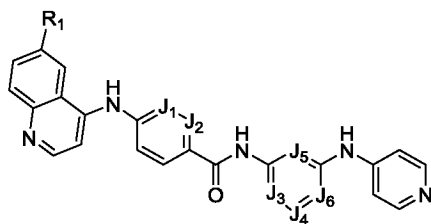
представляет собой , где R_1 представляет собой $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ или $-\text{C}\equiv\text{N}$.

[0276] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia



представляет собой , где R_1 представляет собой $-\text{CN}$ или $-\text{F}$, и G_1 и G_2 представляют собой или $-\text{N}-$ и $-\text{CH}-$ или $-\text{CH}-$ и $-\text{N}-$.

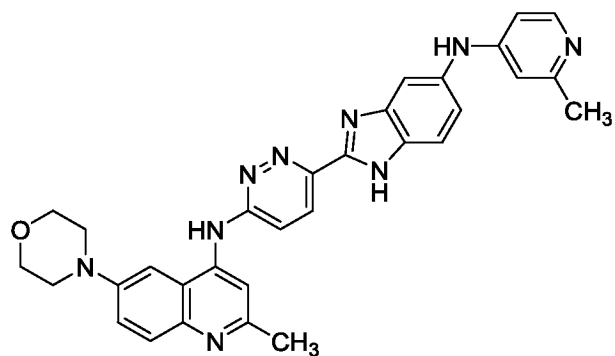
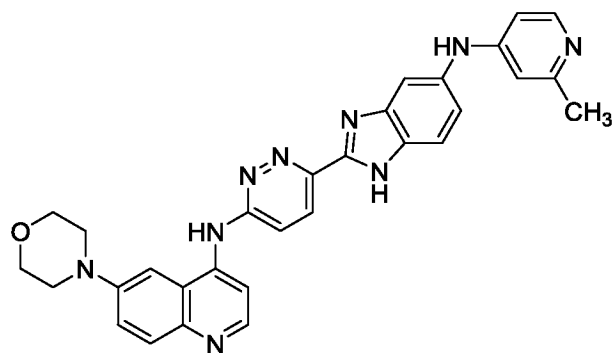
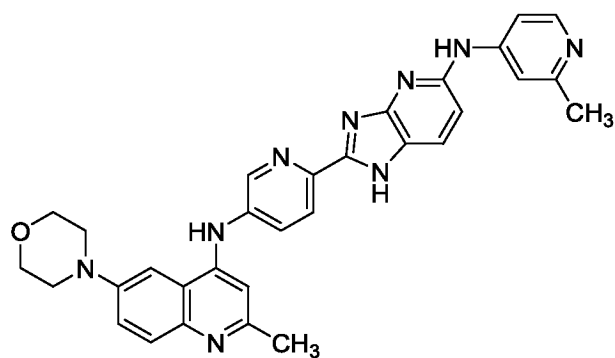
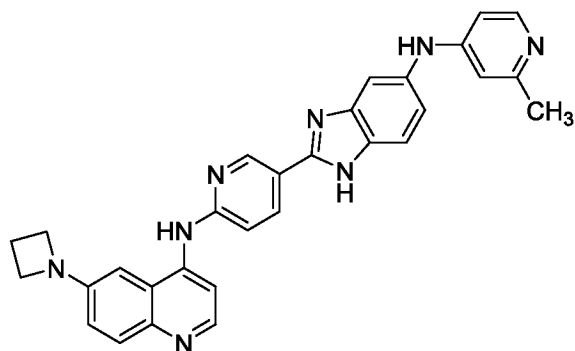
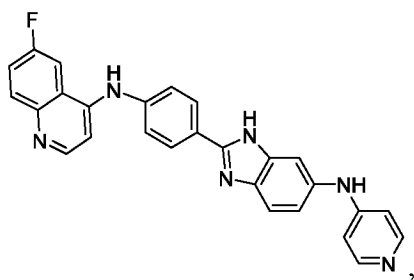
[0277] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia

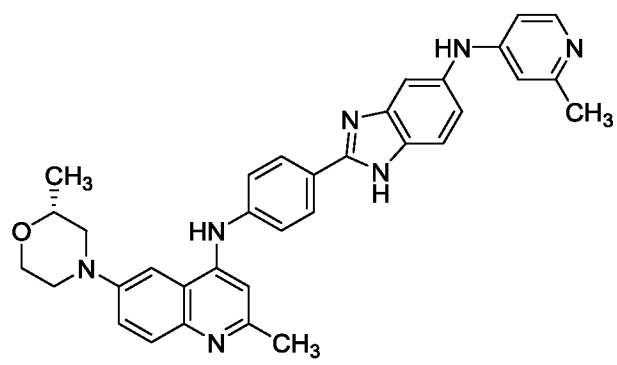
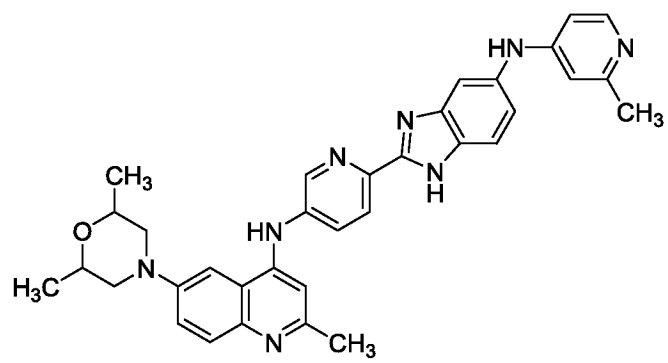
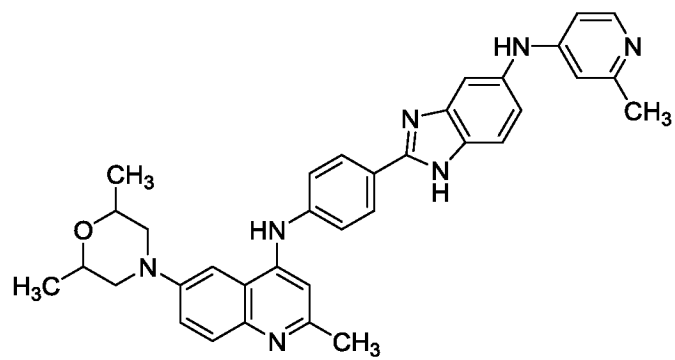
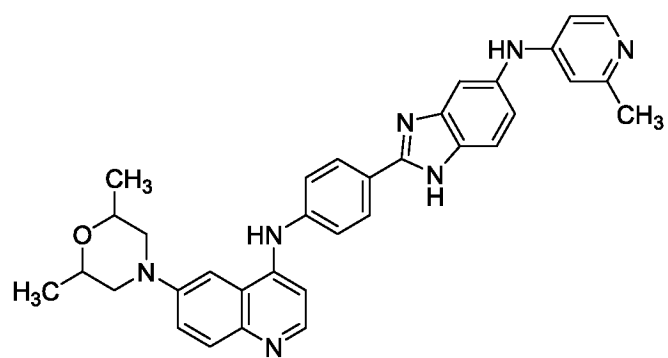


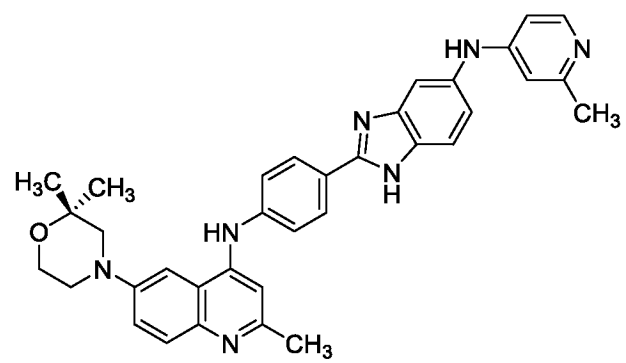
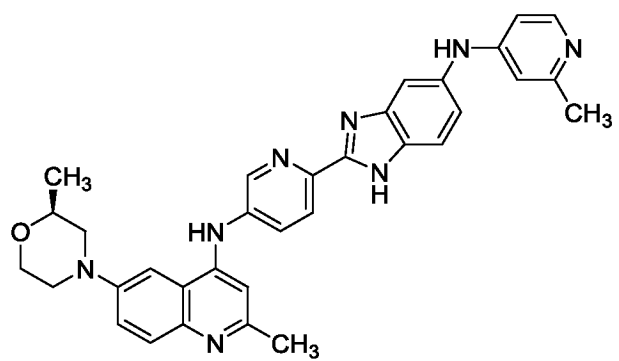
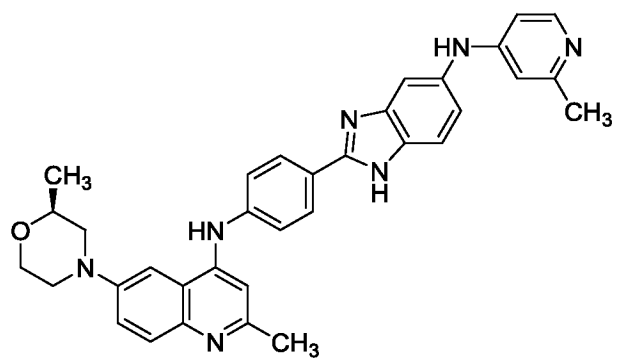
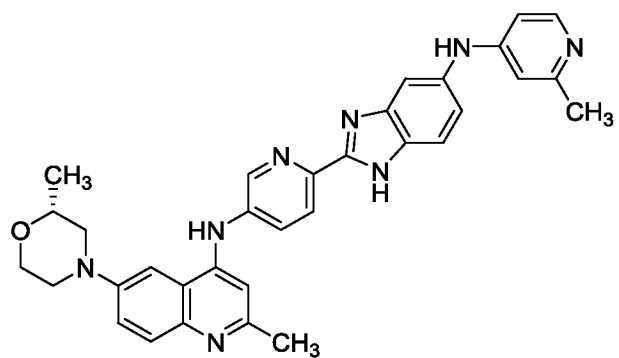
представляет собой , где R_1 представляет собой $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ или $-\text{C}\equiv\text{N}$, и каждый из J_1 , J_2 , J_3 , J_4 , J_5 и J_6 независимо представляет собой $-\text{N}-$ или $-\text{CF}$.

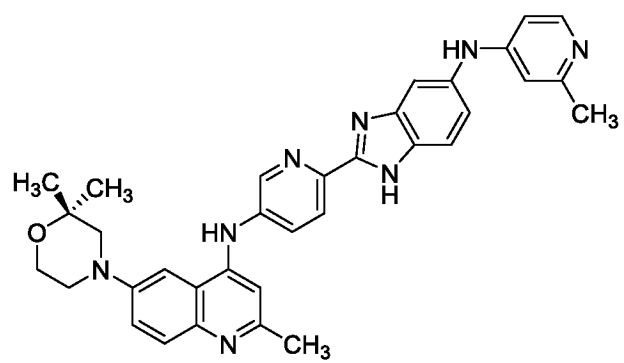
[0278] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ib

представляет собой

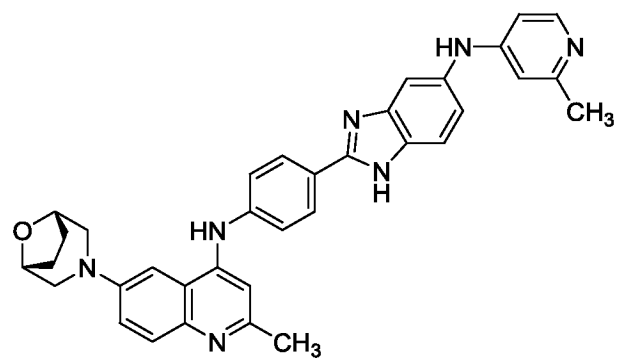




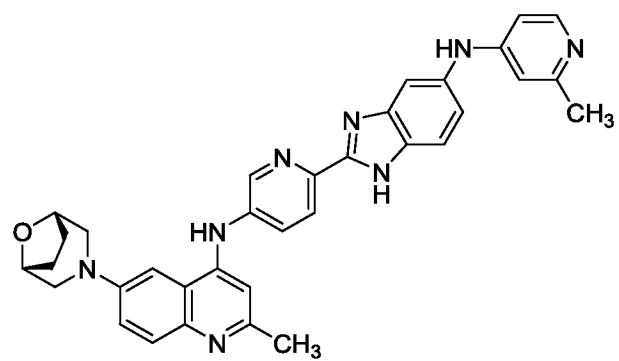




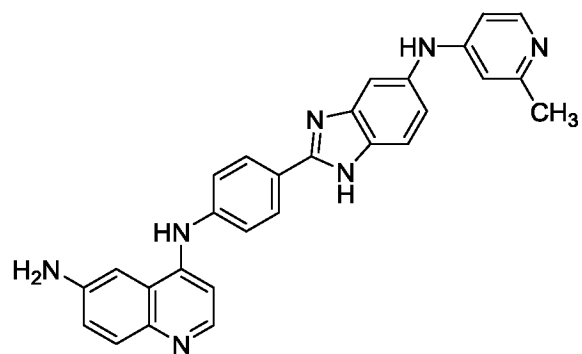
,



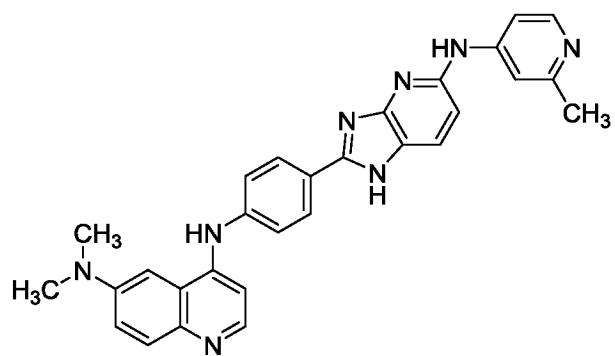
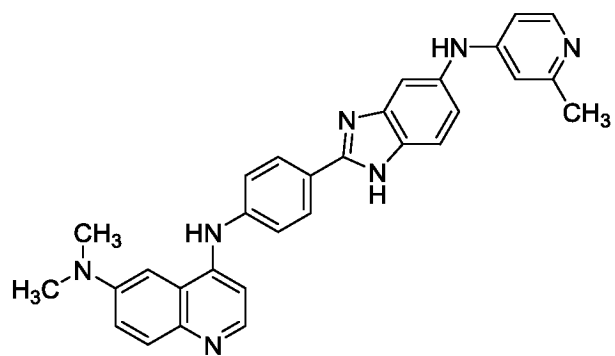
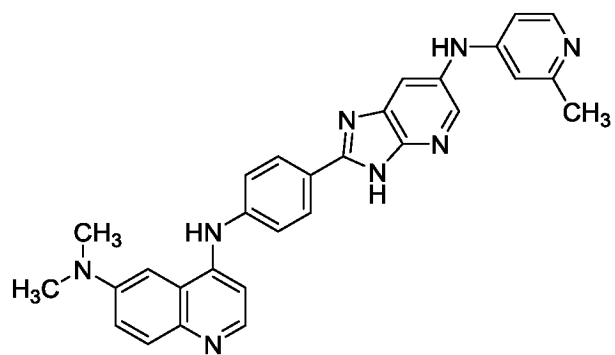
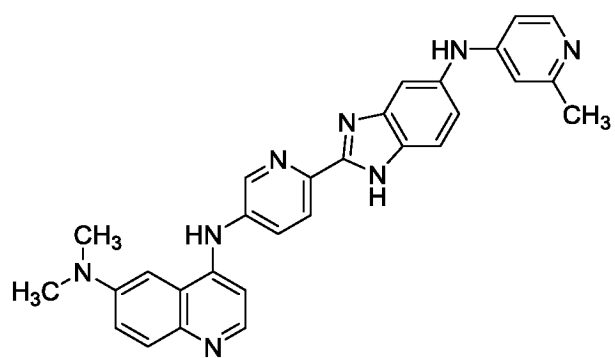
,

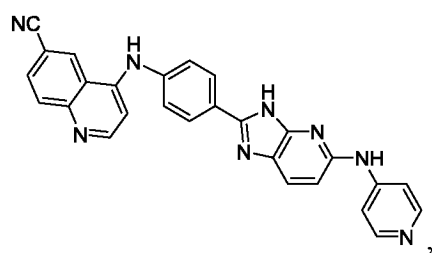
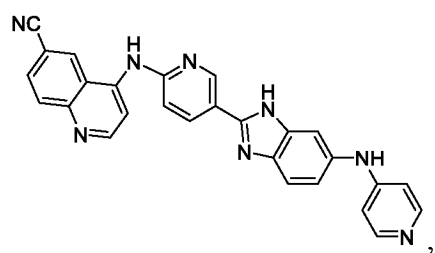
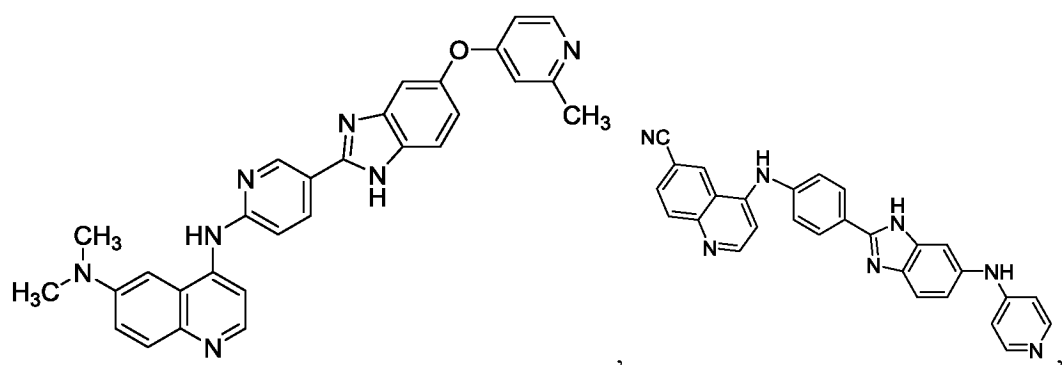
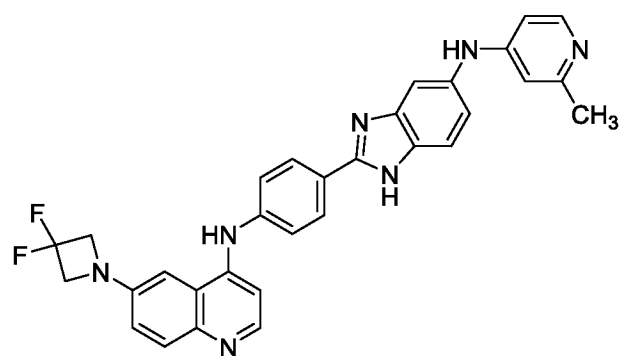
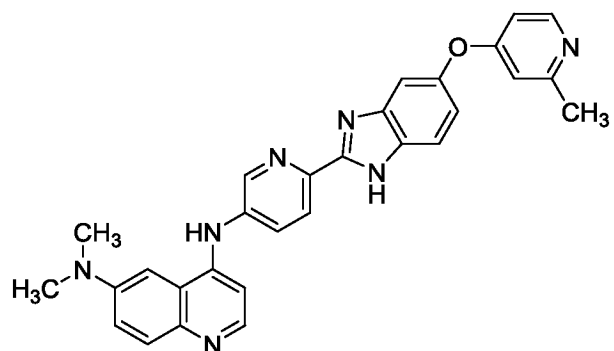
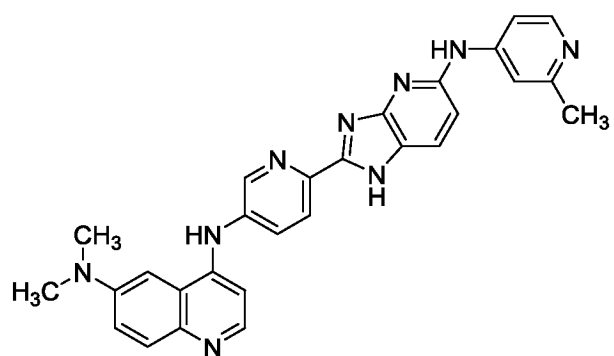


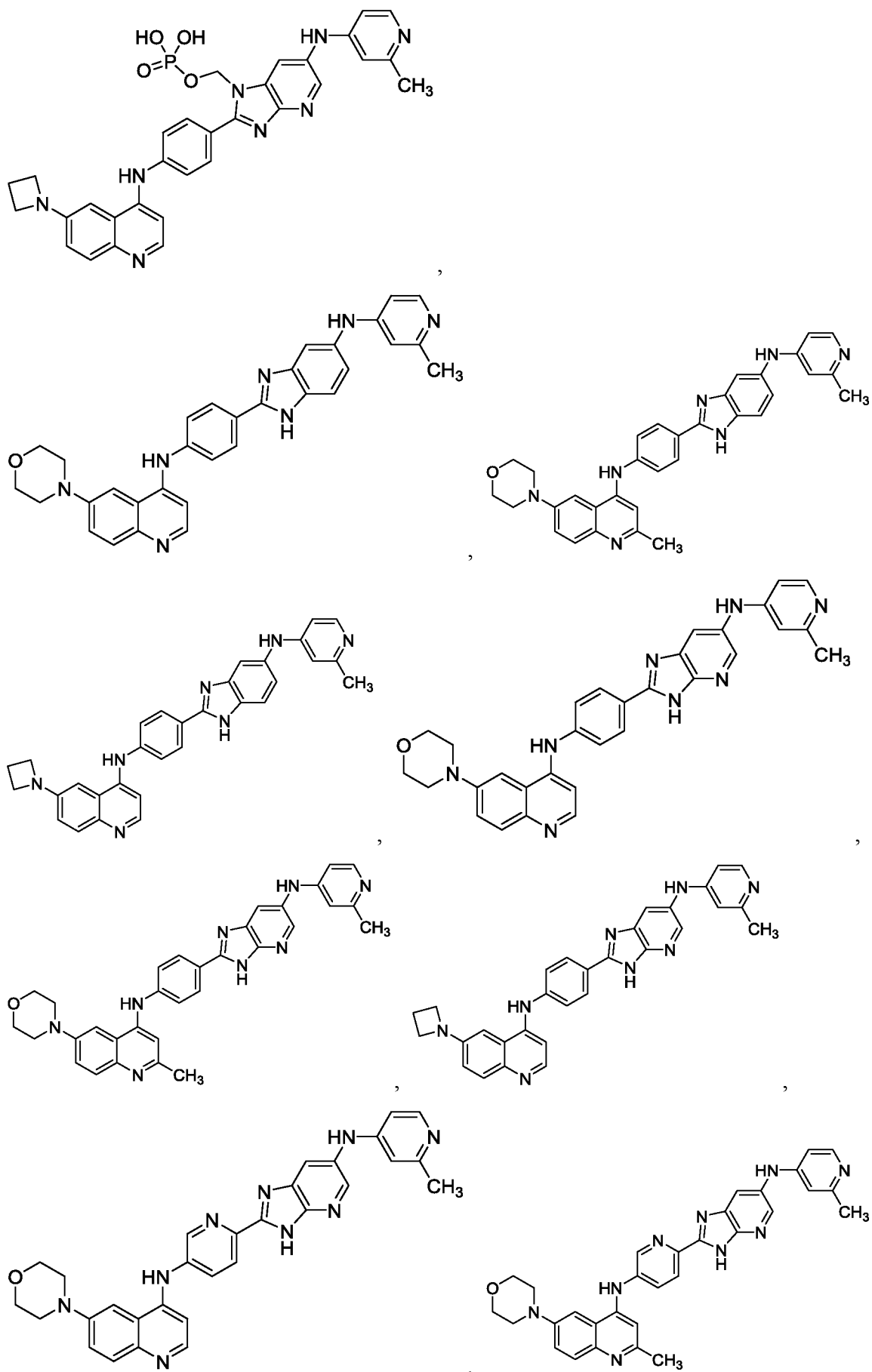
,

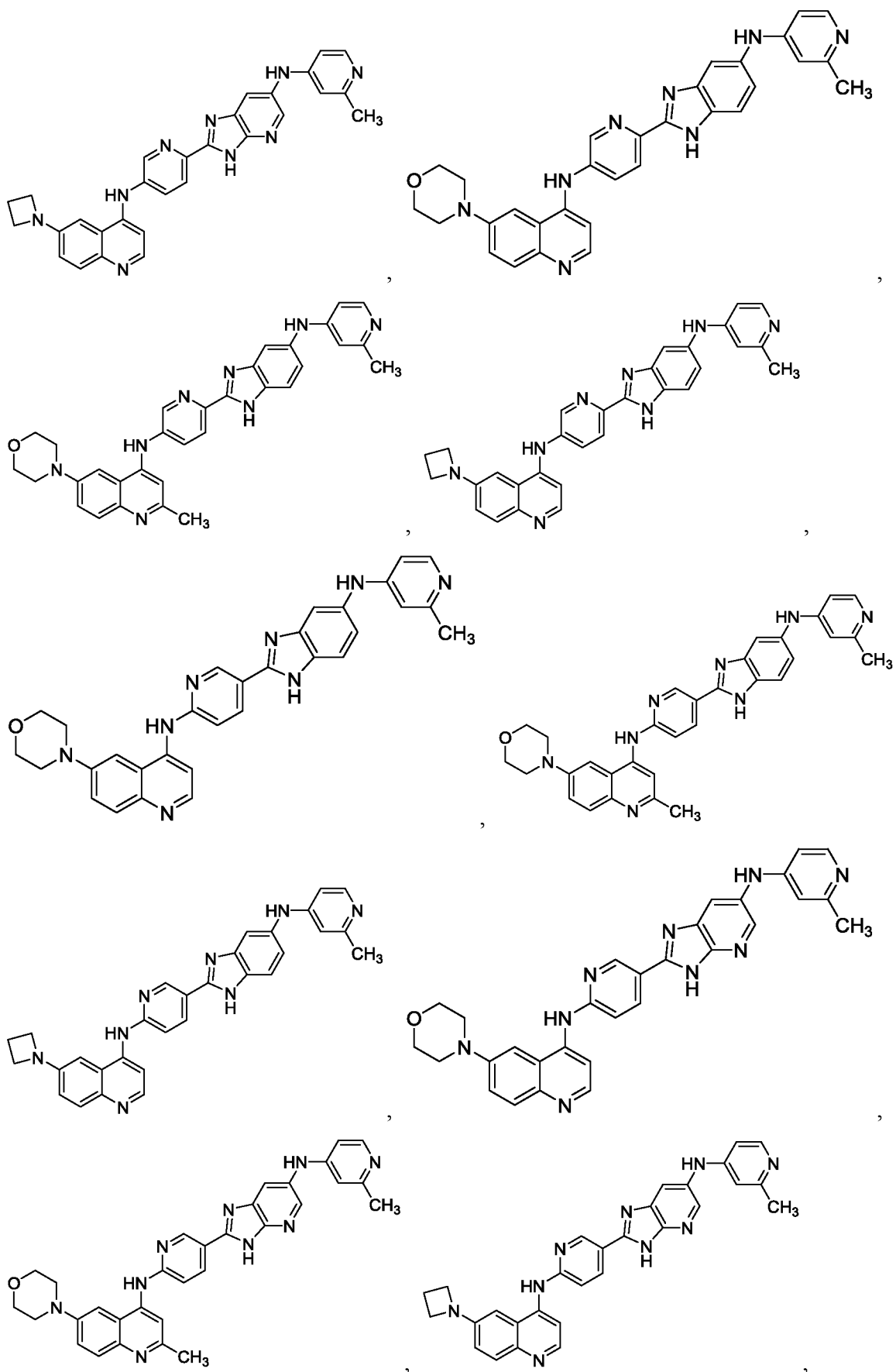


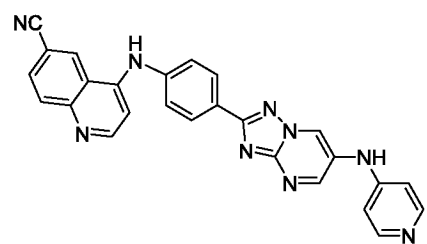
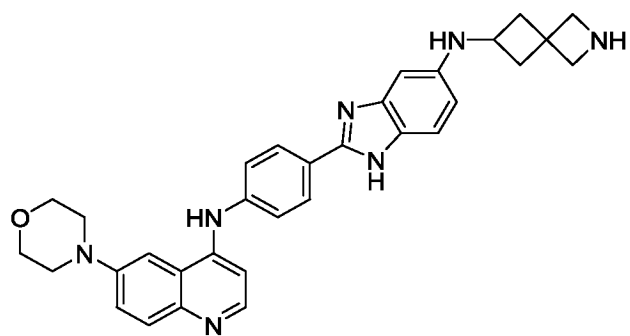
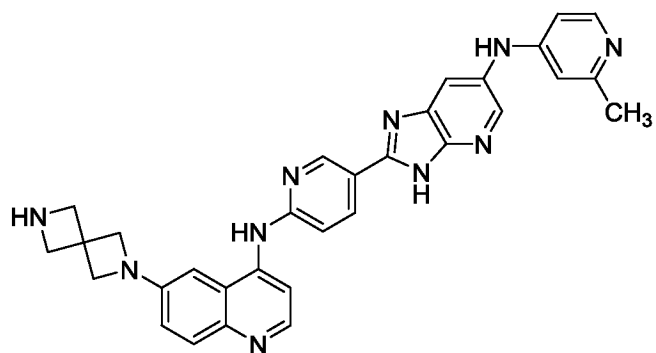
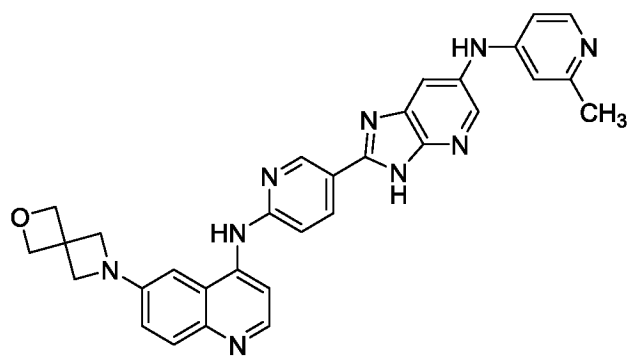
,





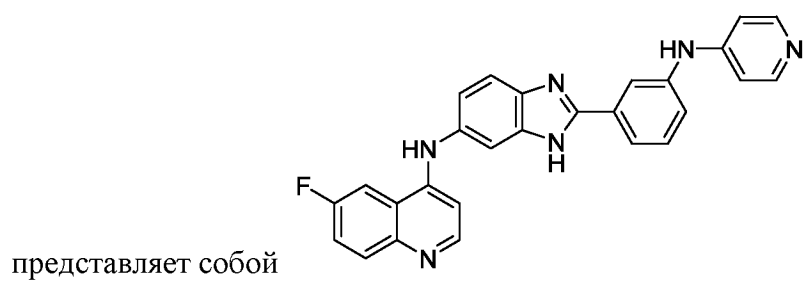




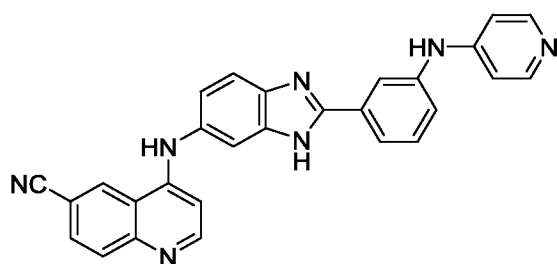
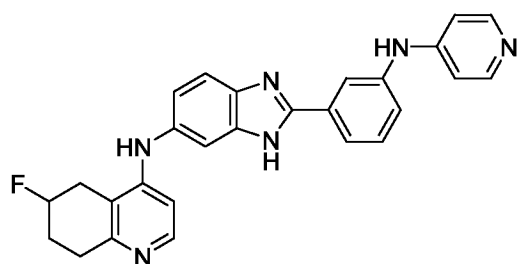


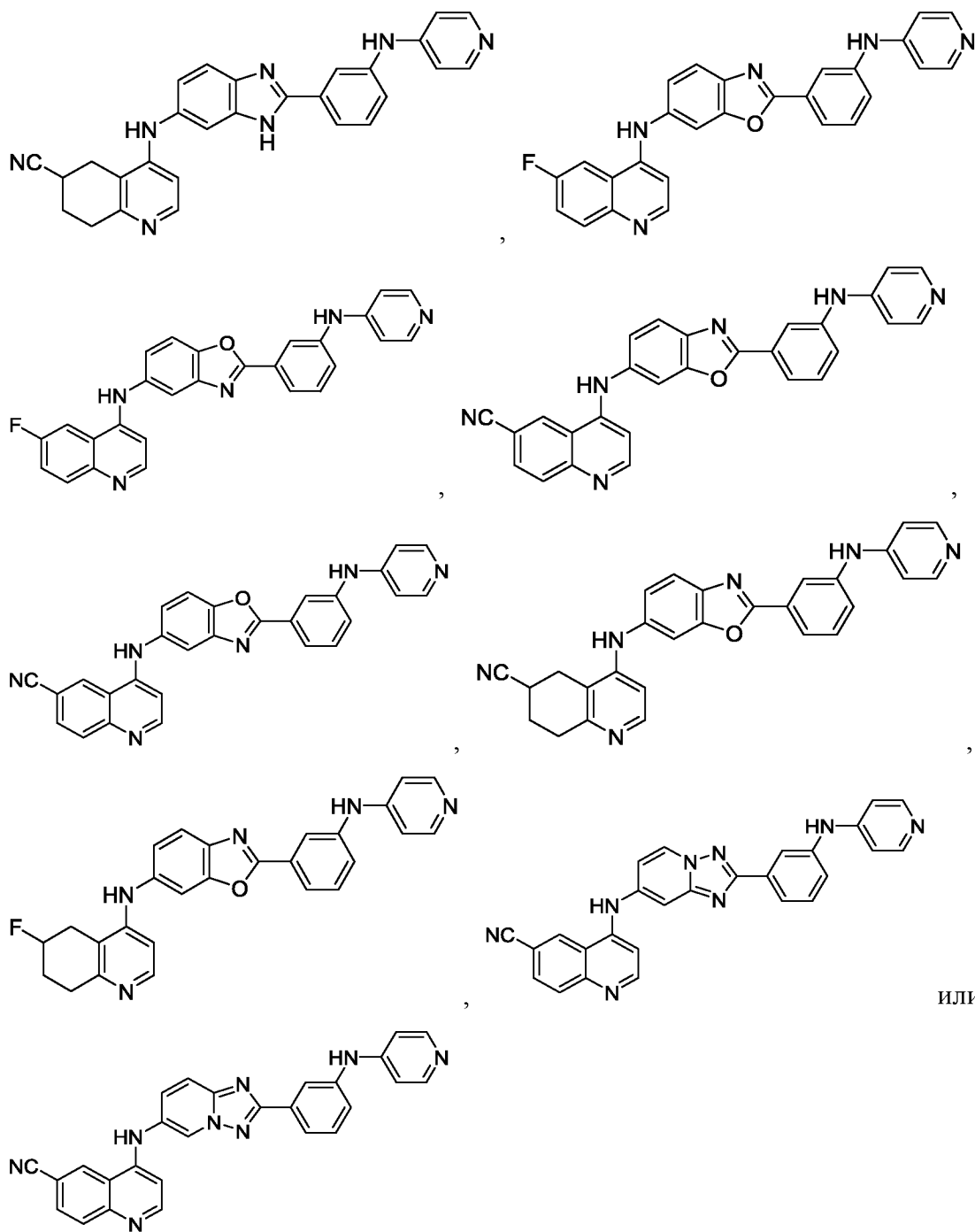
, или

[0279] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ic



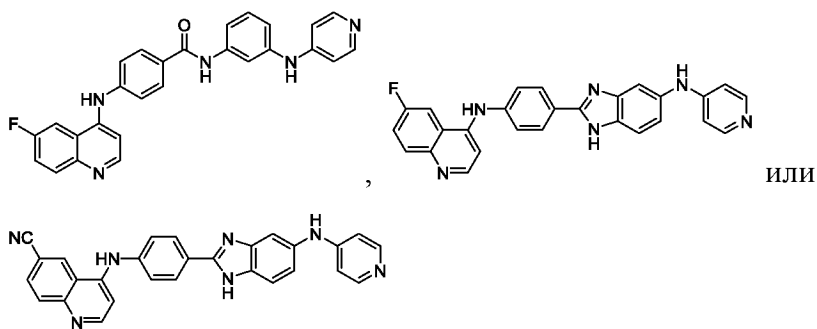
представляет собой





или

[0280] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



или

[0281] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 2-101 представленных в Примерах 2-101, соответственно.

[0282] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 2, 5, 10, 13-15, 17, 22-24, 30-31, 78, 80, 84-86 и 92-95, как показано в Таблице 1.

[0283] В любом из вариантов осуществления, раскрытых в этом документе, соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 37, 68-71 и 73-77, как показано в Таблице 2.

Пролекарства

[0284] В некоторых вариантах осуществления любое из соединений описанных в настоящем документе, может быть превращено в пролекарство путем присоединения к одной или более функциональным группам в нем расщепляемого фрагмента. 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 фрагмент расщепляется при воздействии раздражителя. Неограничивающие примеры таких раздражителей включают температуру, электромагнитное излучение, звуковые колебания, pH, растворители, а также вещества и процессы, встречающиеся на или в живых организмах. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый фрагмент удаляется при контакте с живым организмом. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый фрагмент удаляется при контакте с ферментом. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый фрагмент удаляется при контакте с щелочной фосфатазой. В некоторых вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой фосфоноксиметильный фрагмент, который расщепляется, как показано на Схеме А ниже.

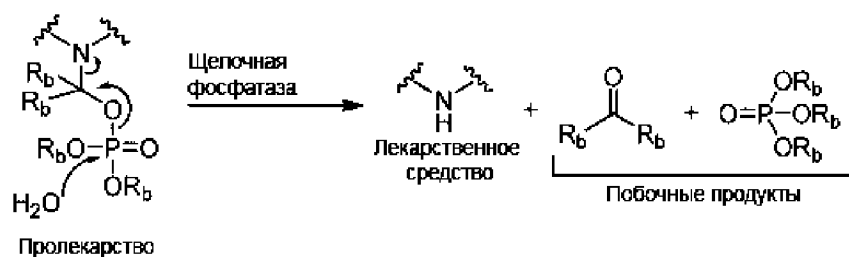


Схема А

Способы модулирования Akt3

[0285] Akt3, также обозначаемый как RAC-гамма-серин/треонин-протеинкиназа, представляет собой фермент, который у человека кодируется геном Akt3. Известно, что киназы Akt являются регуляторами клеточной передачи сигналов в ответ на инсулин и факторы роста и связаны с широким спектром биологических процессов, включая, помимо прочего, клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и онкогенез, а также синтез гликогена и усвоение глюкозы. Показано, что Akt3 стимулируется тромбоцитарным фактором роста ("PDGF"), инсулином и инсулиноподобным фактором роста 1 ("IGF1").

[0286] Активность киназы Akt3 опосредует фосфорилирование серина и/или треонина ряда нижележащих субстратов. Последовательности нуклеиновых кислот для Akt3 известны в данной области техники. См., например, инвентарный номер в Genbank AF124141.1: мРНК протеинкиназы В гамма Homo sapiens, полные диски CD, которые полностью включены посредством ссылки и содержат следующую последовательность нуклеиновых кислот:

```
AGGGGAGTCATCATGAGCGATGTTACCATTTGTGAAGGAAGGTTGGGTTCAGAAGAGGGGA
GAATATATAAAAACTGGAGGCCAAGATACTTCCTTTTGAAGACAGATGGCTCATTCATA
GGATATAAAGAGAAACCTCAAGATGTGGATTTACCTTATCCCCTCAACAACCTTTTCAGTG
GCAAAATGCCAGTTAATGAAAACAGAACGACCAAAGCCAAACACATTTATAATCAGATGT
CTCCAGTGGACTACTGTTATAGAGAGAACATTTTCATGTAGATACTCCAGAGGAAAGGGAA
GAATGGACAGAAGCTATCCAGGCTGTAGCAGACAGACTGCAGAGGCAAGAAGAGGAGAGA
ATGAATTGTAGTCCAACTTCACAAATTGATAATATAGGAGAGGAAGAGATGGATGCCTCT
ACAACCCATCATAAAAGAAAGACAATGAATGATTTTGAATTTTGAACCTACTAGGTAAA
GGCACTTTTGGGAAAGTTATTTTGGTTTCGAGAGAAGGCAAGTGGAAAATACTATGCTATG
AAGATTCTGAAGAAAGAAGTCATTATTGCAAAGGATGAAGTGGCACACACTCTAACTGAA
AGCAGAGTATTAAAGAACACTAGACATCCCTTTTAAACATCCTTGAAATATTCCTTCCAG
ACAAAAGACCGTTTGTGTTTTGTGATGGAATATGTTAATGGGGGCGAGCTGTTTTTCCAT
TTGTCTGAGAGAGCGGGTGTCTCTGAGGACCGCACACGTTTCTATGGTGCAGAAATTGTC
TCTGCCTTGGACTATCTACATTCGCGAAAGATTGTGTACCGTGATCTCAAGTTGGAGAAT
СТААТGCTGGACAAAGATGGCCACATAAAAAATTACAGATTTTGGACTTTGCAAAGAAGGG
ATCAGAGATGCAGCCACCATGAAGACATTCTGTGGCACTCCAGAATATCTGGCACCAGAG
GTGTTAGAAGATAATGACTATGGCCGAGCAGTAGACTGGTGGGGCCTAGGGGTTGTCATG
TATGAAATGATGTGTGGGAGGTTACCTTTCTACAACCAGGACCATGAGAACTTTTTGAA
TTAATATTAATGGAAGACATTAAATTTCTCGAACACTCTCTTCAGATGCAAAATCATTG
CTTTTCAGGGCTCTTGATAAAGGATCCAAATAAACGCCTTGGTGGAGGACCAGATGATGCA
AAAGAAATTATGAGACACAGTTTCTTCTCTGGAGTAACTGGCAAGATGTATATGATAAA
AAGCTTGTAACCTCCTTTTAAACCTCAAGTAACATCTGAGACAGATACTAGATATTTTGAT
GAAGAATTTACAGCTCAGACTATTACAATAACACCACCTGAAAAATATGATGAGGATGGT
```

ATGGACTGCATGGACAATGAGAGGGCGGCCGATTTCCCTCAATTTTCCTACTCTGCAAGT
 GGACGAGAATAAGTCTCTTTCAATTCTGCTACTTCACTGTCACTCTCAATTTATTACTGAA
 AATGATTCCTGGACATCACCAGTCCTAGCTCTTACACATAGCAGGGGCACCTTCCGACAT
 CCCAGACCAGCCAAGGGTCCTCACCCTCGCCACCTTTACCCCTCATGAAAACACACATA
 CACGCAAATACACTCCAGTTTTTGTGTTTTGTCATGAAATTGTATCTCAGTCTAAGGTCTCA
 TGCTGTTGCTGCTACTGTCTTACTATTA

(SEQ ID NO:1).

[0287] Аминокислотные последовательности для Akt3 также известны в данной области техники. См., например, инвентарный номер в UniProtKB/Swiss-Prot Q9Y243 (Akt3_HUMAN), который специально включен полностью посредством ссылки и содержит следующую аминокислотную последовательность:

MSDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVLPLNNFSVAKCQ
 LMKTERPKPNTFIIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEREETWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS
 PTSQIDNIGEEEMDASTTHNKRKTMNDFDYLLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYAMKILK
 KEVIIAKDEVANTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
 RVFSEDRTRFYGAIEVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA
 ATMKTFCGTPPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWVGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
 EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP
 PFKPQVTSETDTRYFDDEEFTAQTITITPPEKYDEDDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE

(SEQ ID NO:2).

[0288] Доменная структура Akt3 рассмотрена в Romano, Scientifica, Volume 2013 (2013), ID статьи 317186, 12 страниц (полностью включена в настоящий документ посредством ссылки), и включает N-концевой домен гомологии плекстрина ("PH"), за которым следует домен каталитической киназы ("KD") и C-концевой регуляторный гидрофобный участок. KD и регуляторный домен важны для биологической активности, опосредованной протеинкиназами Akt, и проявляют максимальную степень гомологии среди трех изоформ Akt. Домен PH связывает липидные субстраты, такие как фосфатидилинозитол(3,4)дифосфат ("PIP2") и фосфатидилинозитол(3,4,5)трифосфат ("PIP3"). Участок связывания АТФ расположен примерно посередине каталитического киназного домена, имеющего значительную степень гомологии с другими компонентами семейства киназ AGC, такими как киназа p70 S6 ("S6K") и рибосомальная киназа S6 p90 ("RSK"), протеинкиназа A ("PKA") и протеинкиназа B ("PKB"). Гидрофобная регуляторная часть является типичной особенностью семейства киназ AGC. Касательно SEQ ID NO:2, обычно считается, что Akt 3 имеет процессинг молекулы и структуру домена, описанные ниже.

Процессинг Молекул:

Ключевой объект	Положение(ия)	Длина	Описание

Инициатор метионин	1	1	Удален

Цепь	2-479	478	Akt3

Области:

Ключевой объект	Положение(ия)	Длина	Описание

Домен	5-107	103	РН

Домен	148-405	258	Протеинкиназа

Домен	406-479	74	AGC-киназа, С-конец

Связывание нуклеотидов	154-162	9	АТФ

Участки:

Ключевой объект	Положение(ия)	Длина	Описание

Активный участок	271	1	Акцептор протонов

Участок связывания	177	1	АТФ

[0289] Инициатор метионин в SEQ ID NO:2 является одноразовым для функции Akt3. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединение непосредственно или опосредованно модулирует экспрессию или биодоступность Akt3, имеющего следующую аминокислотную последовательность:

```
SDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNDFSVAKCQ
LMKTERPKPNTFIIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREWEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS
PTSQIDNIGEEEMDASTTHNKRKTMNDFDYLLKLGKGTFGKVILVREKASGKYAMKILK
KEVIIAKDEVANTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
RVFSEDRTRFYGAIEIVSALDYLSHGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA
ATMKTFCGTPPYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP
PFPKQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE
```

(SEQ ID NO:3).

[0290] Два специфических участка, один в киназном домене (Thr-305 со ссылкой на SEQ ID NO:2), а другой в С-концевой регуляторной области (Ser-472 со ссылкой на SEQ ID NO:2), должны быть фосфорилированы для полной активации Akt3.

Взаимодействие между доменом РН Akt3 и TCL1A усиливает фосфорилирование и

активацию Akt3. IGF-1 приводит к активации Akt3, что может играть роль в регуляции выживания клеток.

[0291] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, представляет собой ингибитор Akt3. В других вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, представляет собой активатор Akt3.

Фармацевтические композиции

[0292] Некоторые аспекты изобретения включают введение эффективного количества композиции субъекту для достижения определенного результата. Таким образом, низкомолекулярные композиции, применяемые в соответствии со способами настоящего изобретения, могут быть составлены любым способом, подходящим для фармацевтического применения.

[0293] Препараты согласно изобретению вводят в виде фармацевтически приемлемых растворов, которые обычно могут содержать фармацевтически приемлемые концентрации соли, буферных средств, консервантов, совместимых носителей, адъювантов и, опционально, других терапевтических ингредиентов.

[0294] Для применения в терапии эффективное количество соединения можно вводить субъекту любым способом, позволяющим соответствующим клеткам-мишеням поглощать соединение. "Введение" фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению может быть осуществлено любым способом, известным специалисту в данной области техники. Конкретные способы введения включают в себя, без ограничения этим, пероральную, трансдермальную (например, через пластырь), парентеральную инъекцию (подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутрибрюшинную, подбололочечную и т.д.) или мукозальную (интраназальную, интритрахеальную, ингаляционную, интраректальную, интравагинальную и т.д.). Инъекция может быть болюсной или непрерывной инфузией.

[0295] Например, фармацевтические композиции согласно изобретению часто вводят внутривенно, внутримышечно или другими парентеральными способами. Их также можно вводить путем интраназального применения, ингаляционно, местно, перорально или как имплантаты; возможно даже ректальное или вагинальное использование. Подходящими формами жидких или твердых фармацевтических

препаратов являются, например, водные или солевые растворы для инъекций или ингаляций, микроинкапсулированные, инкохлеированные, нанесенные на микроскопические частицы золота, содержащиеся в липосомах, распыляемые, аэрозоли, гранулы для имплантации в кожу или высушенные на остром предмете для царапания кожи. Фармацевтические композиции также включают в себя гранулы, порошки, таблетки, таблетки с покрытием, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или препараты с пролонгированным высвобождением активных соединений, в получении которых обычно используются наполнители и добавки и/или вспомогательные вещества, такие как разрыхлители, связующие, покрывающие средства, набухающие средства, смазывающие вещества, ароматизаторы, подсластители или солюбилизаторы, как описано выше. Фармацевтические композиции подходят для использования в различных системах доставки лекарств. Краткий обзор существующих способов доставки лекарств см. Langer R (1990) *Science* 249:1527-33, которая включена в данный документ посредством ссылки.

[0296] Концентрация соединений, включенных в композиции, используемые в способах согласно изобретению, может находиться в диапазоне от приблизительно 1 нМ до приблизительно 100 мкМ. Считается, что эффективные дозы находятся в диапазоне от приблизительно 10 пикомоль/кг до приблизительно 100 микромоль/кг.

[0297] Фармацевтические композиции предпочтительно получают и вводят в виде стандартных доз. Жидкие стандартные дозы представляют собой флаконы или ампулы для инъекции или другого парентерального введения. Твердые стандартные дозы представляют собой таблетки, капсулы, порошки и суппозитории. Для лечения пациента могут требоваться различные дозы в зависимости от активности соединения, способа введения, цели введения (т.е. профилактической или терапевтической), характера и тяжести расстройства, а также возраста и массы тела пациента. Введение заданной дозы можно осуществлять как однократным введением в виде отдельной стандартной дозы, так и нескольких меньших стандартных доз. Изобретение также предусматривает повторное и многократное введение доз через определенные промежутки, составляющие дни, недели или месяцы.

[0298] Композиции можно вводить сами по себе (в чистом виде) или в форме фармацевтически приемлемой соли. При использовании в медицине соли должны быть фармацевтически приемлемыми, но для получения их фармацевтически

приемлемых солей удобно использовать фармацевтически неприемлемые соли. Такие соли включают, без ограничения этим, соли, полученные из следующих кислот: соляной, бромистоводородной, серной, азотной, фосфорной, малеиновой, уксусной, салициловой, TsOH (п-толуолсульфокислота), винной, лимонной, метансульфокислоты, муравьиной, малоновой, янтарной, нафталин-2-сульфокислоты и бензолсульфокислоты. Также такие соли могут быть получены в виде солей щелочных металлов или щелочноземельных металлов, таких как натриевые, калиевые или кальциевые соли группы карбоновой кислоты.

[0299] Подходящие буферные средства включают в себя: уксусную кислоту и соль (1-2 % масс./об.); лимонную кислоту и соль (1-3 % масс./об.); борную кислоту и соль (0,5-2,5 % масс./об.) и фосфорную кислоту и соль (0,8-2 % масс./об.). Подходящие консерванты включают в себя хлорид бензалкония (0,003-0,03 % масс./об.); хлорбутанол (0,3-0,9 % масс./об.); парабены (0,01-0,25 % масс./об.) и тимеросал (0,004-0,02 % масс./об.).

[0300] Композиции, подходящие для парентерального введения, обычно включают в себя стерильные водные препараты, которые могут быть изотоническими с кровью реципиента. К числу приемлемых носителей и растворителей относятся вода, раствор Рингера, фосфатно-солевой буферный раствор и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее минеральное или неминеральное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов. Препараты-носители, подходящие для подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутрибрюшинного, внутривенного и т.д. введения, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.

[0301] Соединения, применяемые в изобретении, могут быть доставлены в виде смесей более чем двух таких соединений. Смесь может дополнительно включать в себя один или более адъювантов в дополнение к комбинации соединений.

[0302] Доступны различные способы введения. Конкретный выбранный способ будет, конечно, зависеть от конкретного выбранного соединения, возраста и общего состояния здоровья субъекта, конкретного состояния, подлежащего лечению, и

дозировки, необходимой для терапевтической эффективности. Способы по данному изобретению могут применяться на практике с использованием любого способа введения, приемлемого с медицинской точки зрения, что означает любой способ, обеспечивающий эффективные уровни ответа и не вызывающий клинически неприемлемых побочных эффектов. Предпочтительные способы введения обсуждались выше.

[0303] Композиции могут быть легко представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Все способы включают этап связывания соединений с носителем, который представляет собой один или более вспомогательных ингредиентов. Как правило, композиции получают посредством однородного и тесного связывания соединений с жидким носителем, тонкоизмельченным твердым носителем или с обоими, а затем, при необходимости, формования продукта.

[0304] Другие системы доставки могут включать в себя системы доставки с медленным высвобождением, отсроченным высвобождением или замедленным высвобождением. Такие системы позволяют избежать повторного введения соединений, повышая удобство для субъекта и врача. Многие типы систем доставки высвобождения доступны и известны специалисту в данной области техники. Они включают системы с полимерным основанием, такие как поли(лактидгликолид), сополиоксалаты, поликапролактоны, полиэфирамиды, полиортоэфиры, полигидроксимасляная кислота и полиангидриды. Микрокапсулы вышеуказанных полимеров, содержащие лекарственные средства, описаны, например, в патенте США № 5,075,109. Системы доставки также включают неполимерные системы, представляющие собой: липиды, включая стеролы, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты, или нейтральные жиры, такие как моноди- и триглицериды; системы высвобождения гидрогеля; системы с силасиком; системы на основе пептидов; восковые покрытия; прессованные таблетки с использованием обычных связующих веществ и наполнителей; частично сросшиеся имплантаты; и т.п. Конкретные примеры включают в себя, без ограничения этим: (а) эрозионные системы, в которых средство согласно изобретению содержится в форме внутри матрицы, такой как описанные в патенте США № 4452775, 4675189 и 5736152, и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент проникает с контролируемой скоростью из полимера, такого как описанный в патенте США № 3,854,480, 5,133,974 и 5,407,686.

Кроме того, могут использоваться аппаратные системы доставки на основе помпы, некоторые из которых адаптированы для имплантации.

Способы лечения заболевания

[0305] В другом аспекте способ лечения заболевания субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту эффективного количества соединения с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе.

[0306] В некоторых вариантах осуществления заболевание выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, кахексии, анорексии, ожирения, связанного с ожирением осложнения, воспалительного заболевания, вызванной вирусом воспалительной реакции, синдрома войны в Персидском заливе, туберозного склероза, пигментного ретинита, отторжения трансплантата, рака, аутоиммунного заболевания, ишемического повреждения ткани, травматического повреждения ткани и их комбинации.

[0307] В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic модулирует Akt3 в иммунных клетках. Неограничивающие примеры иммунных клеток включают Т-клетки (например, регуляторные Т-клетки ("Треги")), В-клетки, макрофаги и глиальные клетки (например, астроциты, микроглию или олигодендроциты). В некоторых вариантах осуществления иммунные клетки представляют собой Треги. В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic активирует передачу сигналов Akt3. В других вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic ингибирует передачу сигналов Akt3. В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic модулирует Akt3 in Трегах. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что в некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic увеличивает активность или продуцирование Трегов, тогда как в других вариантах осуществления соединение снижает активность или продуцирование Трегов. Авторы изобретения также неожиданно обнаружили, что в некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic активирует передачу сигналов Akt3, тогда как в других вариантах осуществления соединение ингибирует передачу сигналов Akt3.

Нейродегенеративное заболевание

[0308] В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения или профилактики нейродегенеративных заболеваний нуждающегося в этом субъекта,

включающий модулирование передачи сигналов Akt3 путем введения субъекту эффективного количества соединения с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, заболевания двигательных нейронов, болезни Хантингтона, вызванной ВИЧ нейродегенерации, болезни телец Леви, спинно-мышечной атрофии, прионовой болезни, спиноцеребеллярной атаксии, семейной амилоидной полинейропатии, рассеянного склероза и их комбинации.

[0309] Нейродегенеративные заболевания возникают, когда нервные клетки в головном мозге или периферической нервной системе со временем теряют функциональность и в конечном итоге погибают. При многих нейродегенеративных заболеваниях хроническое нейровоспаление способствует прогрессированию заболевания. Хотя современные способы лечения могут помочь облегчить некоторые физические или психические симптомы, связанные с нейродегенеративными заболеваниями, в настоящее время не существует способов замедлить прогрессирование заболевания и нет известных способов лечения.

[0310] Хотя механизмы, вызывающие нейродегенеративные процессы, неизвестны, все больше данных свидетельствует о критической роли иммунитета и иммунной системы в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, спинальная мышечная атрофия, семейная амилоидная полинейропатия и БАС. Треги представляют собой подмножество CD4⁺ Т-клеток, которые подавляют иммунные ответы и являются важными медиаторами самопереносимости и иммунного гомеостаза (см. Sakaguchi, et al., Cell, 133, 775-787 (2008)). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что Треги играют важную роль в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Например, Akt3 может модулировать супрессивную функцию природных Трегов и поляризацию индуцированных Трегов и, следовательно, модулирование Akt3 в иммунных клетках может модулировать иммунные ответы. В частности, активация Akt3 в иммунных клетках может привести к усилению иммуносупрессивных ответов, в то время как ингибирование Akt3 в иммунных клетках может привести к снижению иммуносупрессивных ответов. Без ограничения какой-либо одной теорией, считается, что модулирование передачи сигналов Akt3 в

иммунных клетках можно использовать для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний.

[0311] В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения или профилактики нейродегенеративных заболеваний субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту активатора Akt3 соединения с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, в количестве, эффективном для индуцирования иммуносупрессивного ответа и лечения или задержки прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления активатор Akt3 модулирует иммунный ответ путем усиления супрессивной функции иммуносупрессивных клеток. В некоторых вариантах осуществления Akt3 избирательно активируется в иммунных клетках. Примеры иммунных клеток включают, без ограничения этим, Т-клетки, В-клетки, макрофаги и глиальные клетки, такие как астроциты, микроглия и олигодендроциты. В предпочтительном варианте осуществления Akt3 активируется в Трегах. В некоторых вариантах осуществления активаторы Akt3 можно также использовать для повышения или стимуляции активности или продуцирования Трегов, увеличения продуцирования цитокинов, таких как IL-10, из Трегов, усиления дифференциации Трегов, увеличения количества Трегов или увеличения выживаемости Трегов.

[0312] В некоторых вариантах осуществления описан способ лечения или профилактики нейродегенеративных заболеваний субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту ингибитора Akt3 соединения с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, в количестве, эффективном для ингибирования иммуносупрессивного ответа и лечения или предотвращения прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Akt3 соединения с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, модулирует иммунный ответ путем снижения иммуносупрессивного ответа или усиления иммуностимулирующего ответа. В некоторых вариантах осуществления Akt3 избирательно ингибируется в иммунных клетках. Примерные иммунные клетки включают, без ограничения этим, Т-клетки, В-клетки, макрофаги и глиальные клетки, такие как астроциты, микроглия и олигодендроциты. В предпочтительном варианте осуществления Akt3 ингибируется в Трегах.

[0313] В одном варианте осуществления соединения с Формулой Ia, Ib или Ic могут лечить или предотвращать БАС. БАС, также называемый болезнью Лу Герига, представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, поражающее

двигательные нейроны головного и спинного мозга. Симптомы БАС включают, без ограничения этим, трудности с речью, глотанием, ходьбой, движением и дыханием. БАС обычно поражает мужчин и женщин в возрасте от 40 до 70 лет. Существует два разных типа БАС: спорадический и семейный. Спорадическая форма, которая является наиболее распространенной формой заболевания в США, составляет от 90 до 95 процентов всех случаев. Семейный БАС связан с мутациями супероксиддисмутазы Cu/Zn (SOD1). Было показано, что окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, эксцитотоксичность, агрегация белков, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение аксонального транспорта, нарушение регуляции нейронно-глиальных взаимодействий и апоптоз способствуют повреждению двигательных нейронов в присутствии мутантного SOD1. Без ограничения какой-либо одной теорией, считается, что в развитии БАС играет роль дисфункция Трегов и что введение модулятора Akt3 может обеспечить лечение или предотвращение прогрессирования БАС. Некоторые субъекты с быстро прогрессирующим БАС имеют дефицит основного транскрипционного фактора Трегов FOXP3, что приводит к нарушению супрессивной функции Трегов. В одном варианте осуществления предложен способ лечения БАС субъекта, нуждающегося в этом, путем введения активатора Akt3 нуждающемуся в этом субъекту в количестве, эффективном для активации Akt3 в иммунных клетках и индуцирования иммуносупрессивных ответов. В предпочтительном варианте осуществления Akt3 активируется в Трегах.

[0314] В некоторых вариантах осуществления введение активаторов Akt3 с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, субъекту, страдающему от БАС, замедляет прогрессирование заболевания и продлевает выживаемость субъекта.

[0315] Другие заболевания двигательных нейронов можно лечить или предотвращать с помощью раскрытых модуляторов Akt3, включая, например, прогрессирующий бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, первичный латеральный склероз, спинальную мышечную атрофию и постполиомиелитный синдром.

[0316] Болезнь Паркинсона представляет собой нейродегенеративное заболевание, которое преимущественно поражает нейроны, продуцирующие дофамин, в определенной области мозга, называемой черной субстанцией. Болезнь Паркинсона - это прогрессирующее заболевание, которое со временем прогрессирует по мере того, как большее количество нейронов повреждается или погибает. Причина гибели

нейронов при болезни Паркинсона неизвестна. Симптомы болезни Паркинсона включают, помимо прочего, тремор ладоней, рук, ног, челюсти или головы, ригидность конечностей и туловища, замедленность движений и нарушение равновесия и координации.

[0317] В одном варианте осуществления предложен способ лечения болезни Паркинсона путем введения модулятора Akt3 субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, эффективном для активации или ингибирования Akt3 в иммунных клетках и индуцирования иммуносупрессивного ответа. В некоторых вариантах осуществления введение активаторов Akt3 субъекту, страдающему болезнью Паркинсона, замедляет или останавливает прогрессирование заболевания в не пораженных областях мозга.

[0318] В некоторых вариантах осуществления раскрытые активаторы Akt3 с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, можно вводить субъекту профилактически, если у субъекта имеется семейный анамнез болезни Паркинсона или других нейродегенеративных заболеваний. В некоторых вариантах осуществления активаторы Akt3 могут защищать нейроны от индуцирования заболевания или замедлять индуцирование заболевания.

[0319] Болезнь Гентингтона представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. Это заболевание характеризуется прогрессирующим разрушением нервных клеток головного мозга. Симптомы болезни Хантингтона включают, помимо прочего, проблемы, связанные с непроизвольными движениями, и нарушения, связанные с произвольными движениями, такими как непроизвольные подергивания, ригидность мышц, медленные или ненормальные движения глаз, нарушение походки, осанки и равновесия, трудности, связанные с физическим воспроизведением речи или с глотанием; когнитивные нарушения, такие как трудности с организацией, расстановкой приоритетов или сосредоточением внимания на задачах, отсутствие гибкости или тенденция заикливаться на мысли, поведении или действии, отсутствие контроля над импульсами, отсутствие осознания собственного поведения и способностей, медлительность в обработке мыслей или поиск слов, а также трудности с усвоением новой информации; и психические расстройства, такие как депрессия. В одном варианте осуществления раскрытые модуляторы Akt3 могут уменьшать или замедлять прогрессирование симптомов болезни Хантингтона.

[0320] В одном варианте осуществления предложен способ лечения болезни Гентингтона нуждающегося в этом субъекта путем введения субъекту модулятора Akt3 в количестве, эффективном для активации или ингибирования Akt3 в иммунных клетках и индуцирования иммуносупрессивного ответа. В некоторых вариантах осуществления модуляторы Akt3 могут замедлять или останавливать прогрессирование симптомов заболевания у субъектов с болезнью Гентингтона. В других вариантах осуществления модуляторы Akt3 могут изменять баланс Трегов/Th17.

[0321] Болезнь Гентингтона в значительной степени является генетической; каждый ребенок у родителей с болезнью Гентингтона имеет вероятность 50/50 унаследовать эту болезнь. В одном варианте осуществления субъектам с семейным анамнезом болезни Гентингтона можно профилактически вводить один из раскрытых модуляторов Akt3 до появления симптомов болезни для предотвращения или замедления проявления симптомов болезни.

[0322] Болезнь Альцгеймера представляет собой прогрессирующее заболевание, которое вызывает дегенерацию клеток головного мозга и, в конечном счете, их гибель. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной деменции и характеризуется непрерывным ухудшением мышления, поведения и социальных навыков, что нарушает способность человека независимо функционировать. Симптомы болезни Альцгеймера включают, без ограничения этим, потерю памяти, ухудшение мыслительных и логических способностей, трудности с вынесением суждений и принятием решений, а также изменения личности и поведения. Хотя точная причина болезни Альцгеймера до конца не изучена, считается, что основной проблемой является дисфункция мозговых белков, которая нарушает работу нейронов и вызывает ряд токсических явлений. Повреждение чаще всего начинается в области мозга, которая отвечает за память, однако процесс начинается за годы до появления первых симптомов. Потеря нейронов распространяется по несколько предсказуемой схеме на другие области мозга. Ко времени поздней стадии болезни мозг значительно уменьшается. Бета-амилоидные бляшки и сплетения тау-белков чаще всего связаны с большей частью повреждений и дисфункций нейронов при болезни Альцгеймера.

[0323] В одном варианте осуществления предложен способ лечения болезни Альцгеймера субъекта путем введения субъекту активатора Akt3 в количестве, эффективном для активации Akt3 в Трегах и активации нижестоящих

нейропротекторных путей в головном мозге. В другом варианте осуществления субъектам вводят эффективное количество активатора Akt3 для уменьшения или устранения симптомов болезни Альцгеймера или для замедления прогрессирования заболевания.

[0324] В другом варианте осуществления предложен способ лечения или предотвращения прогрессирования болезни Альцгеймера субъекта путем введения субъекту ингибитора Akt3 с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, в количестве, эффективном для ингибирования Akt3 в Трегах и индуцирования иммунного ответа или уменьшения иммуносупрессивного ответа. В некоторых вариантах осуществления ингибирование Akt3 в Трегах приводит к удалению бета-амилоидных бляшек, смягчению нейровоспалительной реакции и коррекции снижения когнитивных функций.

[0325] Спинальная мышечная атрофия ("СМА") представляет собой группу хронических нервно-мышечных расстройств, характеризующихся прогрессирующей потерей двигательных нейронов и атрофией мышц. СМА обычно классифицируют по четырем типам, которые различаются по степени тяжести и стадии жизни, на которой проявляется заболевание. Этими типами являются:

СМА1 или болезнь Верднига-Гоффмана, которая проявляется в возрасте 0-6 месяцев ("инфантильная" СМА);

СМА2 или болезнь Дубовица, которая проявляется в возрасте 6-18 месяцев ("промежуточная" СМА);

СМА3 или болезнь Кугельберга-Веландера, которая проявляется в возрасте старше 1 года ("ювенильная" СМА); и

СМА4, которая проявляется во взрослом возрасте ("СМА с началом во взрослом возрасте").

Наиболее тяжелую форму СМА1 иногда называют СМА0 ("тяжелая инфантильная" СМА). Признаки и симптомы СМА варьируются в зависимости от типа, но наиболее распространенные включают, помимо прочего, вялость или склонность к шатанию, трудности с сидением, стоянием или ходьбой, потерю силы дыхательных мышц, подергивания и трудности с приемом пищи и глотанием. Все типы СМА связаны с экзонной делецией и/или точечными мутациями в гене SMN1, препятствующими экспрессии белка SMN. В зависимости от типа, СМА можно лечить с помощью различных способов генной терапии, вспомогательного питания и дыхания, ортопедии

и их комбинаций. Нейропротекторные препараты перспективны как способ стабилизации потери двигательных нейронов, однако доступные в настоящее время кандидаты еще не прошли клинические испытания. Таким образом, для лечения СМА необходимо больше нейропротекторных препаратов-кандидатов.

[0326] В одном варианте осуществления предложен способ лечения СМА субъекта путем введения субъекту модулятора Akt3 с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, в количестве, эффективном для обеспечения выживания двигательных нейронов. В другом варианте осуществления субъектам вводят эффективное количество модулятора Akt3 для уменьшения или устранения симптомов СМА или для замедления прогрессирования заболевания.

[0327] Рассеянный склероз ("РС") представляет собой заболевание, при котором нервные клетки в головном и спинном мозге становятся демиелинизированными, что приводит к повреждению нервных клеток и нарушению передачи сигналов по всей нервной системе. Люди, страдающие рассеянным склерозом, могут испытывать практически любые неврологические признаки/симптомы, наиболее распространенными из которых являются вегетативные, зрительные, двигательные и сенсорные нарушения. Точная причина рассеянного склероза неизвестна, но считается, что это сочетание генетических факторов, таких как хромосомные aberrации в главном комплексе гистосовместимости, и факторов окружающей среды, таких как воздействие инфекционных агентов и токсинов. Лечение рассеянного склероза, включая, помимо прочего, лекарства и физиотерапию, направлено на восстановление функции в пораженной области после острого приступа и предотвращение возникновения новых приступов. Не существует известного лекарства от рассеянного склероза, и многие современные лекарства, хотя и умеренно эффективны, могут иметь серьезные побочные эффекты и плохо переноситься. Таким образом, необходимы новые препараты для безопасного, эффективного восстановительного и профилактического лечения РС.

[0328] В одном варианте осуществления предложен способ лечения РС субъекта путем введения субъекту модулятора Akt3 с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, в количестве, эффективном для восстановления утраты функции после приступа и/или предотвращения возникновения приступов. В другом варианте осуществления субъектам вводят эффективное количество модулятора Akt3 для

уменьшения или устранения симптомов РС или для замедления прогрессирования заболевания.

Потеря веса

[0329] В некоторых вариантах осуществления в этом документе раскрыт способ лечения или предотвращения чрезмерной потери веса, включающий введение соединения, раскрытого в этом документе, нуждающемуся в этом субъекту. Неограничивающие примеры расстройств потери веса включают кахексию, анорексию и нервную анорексию. Примерный способ включает ингибирование Akt3 у субъектов, нуждающихся в этом, путем введения соединения с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе. Без ограничения какой-либо теорией считается, что Akt3 играет важную роль в адипогенезе. Белый адипогенез требует активации транскрипционного каскада, включающей последовательное индуцирование ряда транскрипционных факторов, включая, помимо прочего, FOXO1, несколько членов семейства C/EBP и PPAR γ . FOXO1 является важным негативным регулятором адипогенеза и в основном контролируется посредством фосфорилирования/ацетилирования множества остатков ферментами, включая Akt. FOXO1 также может контролироваться серин/треониновой протеинкиназой SGK1. SGK1 находится ниже PI3K и может ингибировать FOXO1 при фосфорилировании. SGK1 регулируется серин/треониновой протеинкиназой WNK1, которая также может регулироваться Akt и SGK1. Akt3 подавляет адипогенез посредством фосфорилирования WNK1, что приводит к подавлению активности SGK1 и опосредованному SGK-1 ингибированию FOXO1. В одном варианте осуществления ингибирование Akt3 в Трегах может способствовать адипогенезу и восстанавливать потерю веса, вызванную заболеванием.

[0330] Кахексия, или синдром истощения, представляет собой многофакторный синдром, характеризующийся продолжающейся потерей скелетных мышц, которая не может быть полностью устранена обычным парентеральным питанием и приводит к прогрессирующему функциональному нарушению. Кахексия настолько разрушительна, что задействует другие источники энергии, а именно скелетные мышцы и жировую ткань, когда организм чувствует недостаток питания. Она поражает большинство пациентов с прогрессирующим раком и связана со снижением способности бороться с инфекцией, переносимости лечения, реакции на терапию, качества жизни и продолжительности выживания. В одном варианте осуществления

кахексия вызвана хроническим заболеванием, таким как, без ограничения этим, рак, воспалительное заболевание, нейродегенеративное заболевание, патогенная инфекция, иммунодефицитное расстройство, расстройство набора веса, расстройство потери веса, дисбаланс гормонов, туберозный склероз, пигментный ретинит, хроническая сердечная недостаточность и их комбинация. В одном варианте осуществления предложен способ лечения кахексии субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту ингибитора Akt3 соединения с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, в количестве, эффективном для уменьшения симптомов кахексии. В другом варианте осуществления предложен способ стимуляции увеличения массы тела субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту ингибитора Akt3 соединения с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе, в количестве, эффективном для стимуляции адипогенеза у субъекта. В одном варианте осуществления субъекту с подозрением на предрасположенность к кахексии (например, субъектам, у которых диагностирован рак или другие заболевания) может быть профилактически введен ингибитор Akt3 для предотвращения или замедления проявления синдрома кахексии. В некоторых вариантах осуществления раскрытое в этом документе соединение применяют для лечения кахексии путем модулирования Akt3, а не путем модулирования T-регуляторных клеток.

[0331] Нервная анорексия представляет собой расстройство пищевого поведения, характеризующееся потерей веса или отсутствием набора веса у растущих детей, трудностями поддержания веса тела, соответствующего росту, возрасту и телосложению, и часто искаженным представлением о своем теле. Одной из первых целей лечения анорексии является восстановление нормальной массы тела. В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic, раскрытое в этом документе, ингибирует Akt3, который был сверхактивирован эстрадиолом, уровни которого повышены у субъектов с анорексией. В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic, раскрытое в этом документе, можно использовать для лечения анорексии. В одном варианте осуществления раскрытые ингибиторы Akt3 соединения с Формулой Ia, Ib или Ic можно вводить субъекту с диагнозом анорексия в количестве, эффективном для стимуляции адипогенеза и восстановления резкого снижения массы тела.

Ожирение и осложнения ожирения

[0332] Заболевания, характерные для увеличения массы тела (например, ожирение), по оценкам, поражают 40 % взрослых и 20 % детей и подростков только в Соединенных Штатах, причем эти цифры имеют тенденцию к увеличению. См. "Overweight & Obesity: Data & Statistics", U.S. Centers for Disease Control and Prevention, по состоянию на 3 апреля 2020 г. Ожирение, характеризующееся индексом массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, повышает вероятность различных заболеваний (например, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа). Показано, что активация Akt3 защищает от ожирения. В одном варианте осуществления способ лечения ожирения включает введение субъекту, страдающему ожирением или имеющему риск развития ожирения, активатора Akt3 в количестве, эффективном для купирования или предотвращения последствий заболевания.

[0333] В некоторых вариантах осуществления раскрытое в этом документе соединение, модулирующее Akt3, используется для лечения ожирения и/или осложнений ожирения. В некоторых вариантах осуществления связанное с ожирением осложнение выбрано из группы, состоящей из непереносимости глюкозы, стеатоза печени, дислипидемии и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления раскрытое в этом документе соединение применяют для лечения ожирения и/или осложнений ожирения путем модулирования Akt3, а не путем модулирования T-регуляторных клеток.

Воспалительные заболевания

[0334] Передача сигналов Akt3 связана с хроническим или острым воспалением, способствующим воспалительным заболеваниям. В одном варианте осуществления предложен способ лечения или профилактики воспалительного заболевания нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту композиции, содержащей модулятор Akt3 в количестве, эффективном для модуляции передачи сигналов Akt3 и лечения или замедления прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах осуществления модулятор Akt3 активирует передачу сигналов Akt3 и/или увеличивает активность или продуцирование Трегов, что приводит к иммуносупрессивному эффекту.

[0335] Неограничивающие примеры воспалительного заболевания включают atopический дерматит, аллергию, астму и их комбинацию.

Вирусно-индуцированная воспалительная реакция

[0336] Передача сигналов Akt3 связана с острыми иммунными реакциями, способствующими вирусно-индуцированным воспалительным заболеваниям, таким как тяжелый острый респираторный синдром ("ТОРС") и коронавирусная болезнь 2019 ("COVID-19"). Таким образом, в одном варианте осуществления способ лечения вирусно-индуцированного воспалительного заболевания нуждающегося в этом субъекта включает введение субъекту модулятора Akt3 в количестве, эффективном для обращения вспять или замедления прогрессирования заболевания.

Рак

[0337] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или профилактики рака нуждающегося в этом субъекта, включающий модулирование передачи сигналов Akt3 путем введения субъекту эффективного количества соединения с Формулой Ia, Ib или Ic, как описано в этом документе. В некоторых вариантах осуществления соединение с Формулой Ia, Ib или Ic ингибирует передачу сигналов Akt3 и/или снижает активность или продуцирование Трегов, что приводит к эффекту активации иммунного ответа.

[0338] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, рака почки, рака печени, рака легких, рака носоглотки, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака кожи, рака желудка, рака матки, рака яичников, рака яичек, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых и их комбинации.

[0339] В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, раскрытые в этом документе, применимы для лечения лейкемии. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, раскрытые в этом документе, которые ингибируют Akt3, применимы для лечения лейкемии. В этих вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в этом документе, которые ингибируют Akt3, применимы *in vivo* и *ex vivo* в качестве терапевтических средств, стимулирующих иммунный ответ. Способность ингибировать Akt3 и тем самым ингибировать или уменьшать опосредованную Трегами иммуносупрессию обеспечивает более сильный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, раскрытые в этом документе, также применимы для стимуляции или усиления иммуностимулирующих или активирующих ответов с

участием Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, раскрытые в этом документе, применимы для стимуляции или усиления иммунного ответа хозяина для лечения лейкемии путем селективного ингибирования Akt3. В этих вариантах осуществления соединения и композиции, раскрытые в этом документе, можно вводить субъекту в количестве, эффективном для стимуляции Т-клеток субъекта. Типы лейкозов, которые можно лечить соединениями и композициями, раскрытыми в этом документе, включают, без ограничения этим, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ).

[0340] В некоторых вариантах осуществления ATLL диагностируется почти исключительно у взрослых, средний возраст которых составляет около 60 лет. В некоторых вариантах осуществления существует четыре типа ATLL: (1) острый, (2) хронический, (3) вялотекущий и (4) лимфоматозный. В некоторых вариантах осуществления острый ATLL является наиболее распространенной формой и характеризуется высоким уровнем лейкоцитов, гиперкальциемией, органомегалией и высоким уровнем лактодегидрогеназы. В некоторых вариантах осуществления лимфоматозный ATLL проявляется в лимфатических узлах с менее чем 1 % циркулирующих лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления хронический и вялотекущий ATLL характеризуется менее агрессивным клиническим течением и обеспечивает длительную выживаемость. В некоторых вариантах осуществления четырехлетняя выживаемость при остром и лимфоматозном ATLL составляет менее 5 %. В некоторых вариантах осуществления хроническая и вялотекущая формы ATLL имеют четырехлетнюю выживаемость 26,9 % и 62 % соответственно. В некоторых вариантах осуществления Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых вызывается Т-клеточным лимфотропным вирусом человека (HTLV-1).

[0341] В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, раскрытые в этом документе, применимы для лечения ATLL. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в этом документе, которые ингибируют Akt3, применимы для лечения ATLL. В некоторых вариантах осуществления Треги, экспрессирующие CD25 и FoxP3, могут трансформироваться в клетки ATLL. В некоторых вариантах осуществления клетки ATLL демонстрируют

фенотип активированных хелперных/индукторных Т-клеток, но проявляют сильную иммуносупрессивную активность. В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в этом документе, которые ингибируют Akt3, снижают иммуносупрессивный ответ клеток ATLL. В других вариантах осуществления соединения и композиции, описанные в этом документе, которые ингибируют Akt3, усиливают иммуностимулирующий ответ для преодоления сильной иммуносупрессивной активности клеток ATLL.

[0342] В некоторых вариантах осуществления соединения и композиции, раскрытые в этом документе, которые применимы для лечения лейкемии или ATLL, снижают или ингибируют иммуносупрессивный ответ, такой как, без ограничения этим, иммуносупрессивная функция природных клеток Трегов (nТреги) и индуцирование обычных Т-клеток в индуцированные Треги (iTРеги). В этих вариантах осуществления иммуносупрессивная функция клеток nТрегов, которая снижена или ингибирована, представляет собой секрецию одного или более противовоспалительных цитокинов, таких как, без ограничения этим, IL10, TGF β или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления способы лечения лейкемии или Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых включают введение субъекту второго активного средства, такого как, без ограничения этим, лекарство против тошноты, химиотерапевтическое лекарство или потенцирующее средство (например, циклофосфамид).

Аутоиммунное заболевание

[0343] В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание. Неограничивающие примеры аутоиммунного заболевания включают ахалазию, болезнь Аддисона, болезнь взрослых Стилла, агаммаглобулинемию, очаговую алопецию, амилоидозу, анкилозирующий спондилит, болезнь с образованием антител к базальной мембране клубочков, нефрит с образованием антител к базальной мембране канальцев, антифосфолипидный синдром, аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунную дизавтономию, аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную крапивницу, аксональную и нейронную нейропатию, болезнь Бало, болезнь Бехчета, доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек, буллезный пемфигоид, болезнь Кастлемана, глютенную болезнь, болезнь Шагаса, хроническую воспалительную

демиелинизирующую полинейропатию, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, синдром Чарга-Стросса, эозинофильный гранулематоз, рубцовый пемфигоид, синдром Когана, болезнь холодовых агглютининов, врожденную блокаду сердца, миокардит Коксаки, CREST-синдром, болезнь Крона, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (оптикомиелит), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриозу, эозинофильный эзофагит, эозинофильный фасциит, узловатую эритему, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (височный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Шенлейна-Геноха, пемфигоид беременных, гнойный гидраденит (инверсные угри), гипогаммаглобулинемию, IgA-нефропатию, IgG4-связанное склерозирующее заболевание, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру, миозит с включенными тельцами, интерстициальный цистит, ювенильный артрит, ювенильный диабет (диабет 1 типа), ювенильный миозит, болезнь Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, красный плоский лишай, склероатрофический лишай, деревянистый конъюнктивит, IgA зависимый линейный дерматоз, волчанку, хроническую болезнь Лайма, болезнь Меньера, микроскопический полиангиит смешанное заболевание соединительной ткани, язву Мурена, болезнь Мухи-Габермана, мультифокальную двигательную нейропатию, рассеянный склероз, миастению гравис, миозиту, нарколепсию, неонатальную волчанку, оптикомиелит, нейтропению, глазной рубцующийся пемфигоид, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм, педиатрическое аутоиммунное нервно-психическое расстройство, паранеопластическую дегенерацию мозжечка, пароксизмальную ночную гемоглобинурию, синдром Парри-Ромберга, парспланит (периферический увеит), синдром Парсонейджа-Тернера, пемфигус, периферическую нейропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию, синдром POEMS, узелковый полиартериит, полигландулярный синдром типа I, полигландулярный синдром типа II, полигландулярный синдром типа III, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, постперикардотомный синдром, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, прогестероновый дерматит, псориазу, псориатический артрит, истинную эритроцитарную аплазию, гангренозную пиодермию, болезнь Рейно, реактивный артрит, рефлекторную симпатическую

дистрофию, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног, забрюшинный фиброз, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродерму, синдром Шегрена, аутоиммунитет сперматозоидов и яичек, синдром мышечной скованности, системный бактериальный эндокардит, синдром Сусака, симпатическую офтальмию, артериит Такаясу, височный артериит (гигантоклеточный артериит), тромбоцитопеническую пурпуру, синдром Толоса-Ханта, поперечный миелит, язвенный колит, недифференцированное заболевание соединительной ткани, увеит, васкулит, витилиго, болезнь Фогта-Коянаги-Харада.

Другие показания

[0344] В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в этом документе, модулирует Akt3 и используется для лечения синдрома войны в Персидском заливе, туберозного склероза, пигментного ретинита, отторжения трансплантата, ишемического повреждения ткани или травматического повреждения ткани. В некоторых вариантах осуществления отторжение трансплантата представляет собой болезнь "трансплантат против хозяина". В некоторых вариантах осуществления раскрытое в этом документе соединение применяют для лечения пигментного ретинита путем модулирования Akt3, а не путем модулирования Т-регуляторных клеток. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, применяют для лечения ишемического повреждения ткани или травматического повреждения ткани. В некоторых вариантах осуществления ишемическое повреждение ткани или травматическое повреждение ткани представляет собой ишемическое повреждение ткани или травматическое повреждение ткани головного мозга.

Способы комбинированной терапии

[0345] В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения могут быть введены субъекту, нуждающемуся в этом, отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное терапевтическое средство вводят по отдельности, но одновременно. В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное терапевтическое средство вводят как часть одной и той же композиции. В других вариантах осуществления соединения и второе терапевтическое

средство вводят по отдельности и в разное время, но как часть одной и той же схемы лечения.

[0346] В некоторых вариантах осуществления субъекту можно вводить первое терапевтическое средство через 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более часов или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более дней, перед введением второго терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления субъекту можно вводить одну или более доз первого средства каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35 или 48 дней до первого введения второго средства. Соединения, раскрытые в этом документе, могут быть первым или вторым терапевтическим средством.

[0347] В некоторых вариантах осуществления соединения и дополнительное терапевтическое средство могут быть введены как часть схемы лечения. Например, если первое терапевтическое средство можно вводить субъекту каждый четвертый день, то второе терапевтическое средство можно вводить в первый, второй, третий или четвертый день или их комбинации. Первое терапевтическое средство или второе терапевтическое средство можно вводить повторно в течение всей схемы лечения.

[0348] Примеры дополнительных терапевтических средств включают, без ограничения этим, цитокины, химиотерапевтические средства, радионуклиды, другие иммунотерапевтические средства, ферменты, антибиотики, противовирусные средства (например, ингибиторы протеазы отдельно или в комбинации с нуклеозидами для лечения ВИЧ или гепатита В или С, антипаразиты (например, гельминты или простейшие), факторы роста, ингибиторы роста, гормоны, антагонисты гормонов, антитела и их биологически активные фрагменты (включая гуманизированные, одноцепочечные и химерные антитела), антигены и составы вакцин (включая адъюванты), пептидные препараты, противовоспалительные средства, лиганды, которые связываются с Toll-подобными рецепторами (включая, помимо прочего, олигонуклеотиды CpG) для активации врожденной иммунной системы, молекулы, которые мобилизуют и оптимизируют адаптивную иммунную систему, другие молекулы, которые активируют или положительно регулируют действие цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток и хелперных Т-клеток, а также других молекул, которые дезактивируют или подавляют супрессорные или регуляторные Т-клетки.

[0349] Дополнительные терапевтические средства выбирают на основе состояния, расстройства или заболевания, подлежащего лечению. Например, соединения согласно изобретению могут быть введены совместно с одним или более дополнительными средствами, которые усиливают или стимулируют иммунный ответ или снижают или ингибируют иммунный ответ.

Химиотерапевтические средства

[0350] В некоторых вариантах осуществления соединения согласно изобретению можно комбинировать с одним или более химиотерапевтическими средствами или проапоптотическими средствами. Репрезентативные химиотерапевтические средства включают, без ограничения этим, амсакрин, блеомицин, бусульфан, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризантаспазу, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, доцетаксел, доксорубицин, эписидерубицин, флударабин, фторурацил, гемцитабин, гидроксикарбамид, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, лейковорин, липосомальный доксорубицин, липосомальный даунорубицин, ломустин, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, митомицин, митоксантрон, оксалиплатин, сатреплатин, простатакарсел, пеметрексед, пеметрексед, стрептозоцин, тегафур-урацил, темозоломид, тенипозид, тиотепу, тиогуанин, топотекан, треосульфат, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин или их комбинацию. Репрезентативные проапоптотические средства включают, без ограничения этим, флударабинтауроспорин, циклогексимид, актиномицин D, лактозилцерамид, 15d-PGJ(2) и их комбинации.

Противовоспалительные средства

[0351] Другие подходящие дополнительные терапевтические средства включают, без ограничения этим, противовоспалительные средства. В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное средство может быть нестероидным, стероидным или их комбинацией. В одном варианте осуществления предложены композиции для ухода за полостью рта, содержащие от приблизительно 1 % (вес/вес) до приблизительно 5 % (вес/вес), обычно приблизительно 2,5 % (вес/вес) противовоспалительного агента. Репрезентативные примеры нестероидных противовоспалительных средств включают, без ограничения, оксикамы, такие как пироксикам, изоксикам, теноксикам, судоксикам; салицилаты, такие как аспирин,

дисальцид, бенорилат, трилизат, сафаприн, солприн, дифлунисал и фендосал; производные уксусной кислоты, такие как диклофенак, фенклофенак, индометацин, сулиндак, толметин, изоксепак, фурофенак, тиопинак, зидометацин, ацематацин, фентиазак, зомепирак, клинданак, оксепинак, фелбинак и кеторолак; фенаматы, такие как мефенамовая, меклофенамовая, флуфенамовая, нифлумовая и толфенамовая кислоты; производные пропионовой кислоты, такие как ибупрофен, напроксен, беноксапрофен, флурбипрофен, кетопрофен, фенопрофен, фенбуфен, индопрофен, пирпрофен, карпрофен, оксапрозин, пранопрофен, миропрофен, тиоксапрофен, супрофен, алминопрофен и тиапрофен; пиразолы, такие как фенилбутазон, оксифенбутазон, фепразон, азапропазон и триметазон. В некоторых вариантах осуществления также могут быть использованы смеси этих нестероидных противовоспалительных средств.

[0352] Репрезентативные примеры стероидных противовоспалительных препаратов включают, без ограничения, кортикостероиды, такие как гидрокортизон, гидроксил-триамцинолон, альфа-метилдексаметазон, дексаметазон-фосфат, дипропионаты беклометазона, клобетазола валерат, дезонид, дезоксиметазон, триамцинолона ацетонид, кортизон, кортодоксон, флукетонид, флудрокортизон, дифторзона диацетат, флурадренолон, флудрокортизон, дифлурозона диацетат, флурадренолона ацетонид, медризон, амцинафель, амцинафид, бетаметазон и баланс его эфиров, хлорпреднизон, хлорпреднизона ацетат, клокортелон, клецинолон, дихлоризон, дифлупреднат, флуклоронид, флунизолид, фторметалон, флуперолон, флупреднизолон, гидрокортизона валерат, гидрокортизона циклопентилпропионат, гидрокортамат, мепреднизон, параметазон, преднизолон, преднизолон, беклометазона дипропионат, триамцинолон и их смеси.

Иммунодепрессивные средства

[0353] В некоторых вариантах осуществления раскрытое в данном документе соединение снижает активность или продуцирование Трегов. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в этом документе, используется в индукционной терапии рака. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в этом документе, используется в комбинации с другими иммунными терапевтическими средствами, иммуномодуляторами, костимулирующими активирующими агонистами, другими цитокинами и хемокинами и факторами, вакцинами, онколитическими вирусами, клеточной терапией, малыми молекулами и

таргетной терапией, химиотерапией и лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторы включают ингибиторы контрольных точек, такие как анти-PD1, анти-CTLA4, анти-TIM3, анти-LAG3. В некоторых вариантах осуществления костимулирующие активирующие агонисты включают анти-OX40, анти-GITR и т.п. В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия включает сконструированные Т-клетки, CAR-T, TCR-T-клетки и другие.

[0354] В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в этом документе, используется в комбинации с другими иммунными терапевтическими агентами, иммуномодуляторами, биологическими препаратами (например, антителами), вакцинами, низкомолекулярными препаратами и таргетной терапией, противовоспалительными средствами, клеточной терапией (*например*, сконструированные Треги и другие типы клеток, химиотерапией и лучевой терапией).

[0355] В некоторых вариантах осуществления раскрытое в этом документе соединение, используемое отдельно или в комбинации с другими средствами, вводят пациенту *in vivo* внутривенным, внутримышечным или другим парентеральным путем. Их также можно вводить интраназально, ингаляционно, ректально, вагинально, местно, перорально или как имплантаты. В других вариантах осуществления соединение, описанное в этом документе, либо используемое отдельно, либо в комбинации с другими средствами, применяется *ex vivo* для усиления функции супрессивных Трегов, включая природные Треги, индуцирующие Треги, сконструированные Треги и другие типы супрессорных Т-клеток, которые опционально могут быть затем использованы для лечения пациента.

[0356] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой иммунодепрессант. Иммунодепрессанты включают, без ограничения этим, антитела против других маркеров поверхности лимфоцитов (например, CD40, интегрин альфа-4) или против цитокинов, слитых белков (например, CTLA-4-Ig (Orencia®), TNFR-Ig (Enbrel®)) блокаторы TNF-α, такие как Enbrel, Remicade, Cimzia и Humira, циклофосфамид ("CTX") (например, Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox® и Revimmune™), метотрексат ("MTX") (например, Rheumatrex® и Trexall®), белимумаб (например, Benlysta®), другие иммунодепрессанты (например, циклоспорин А, соединения, подобные FK506, соединения рапамицина и стероиды), антипролиферативные средства, цитотоксические средства и другие соединения, которые могут способствовать иммуносупрессии.

[0357] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой ингибитор контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой слитый белок CTLA-4, такой как CTLA-4-Ig (абатацепт). Слитые белки CTLA-4-Ig могут конкурировать с костимулирующим рецептором CD28 на Т-клетках за связывание с CD80/CD86 (B7-1/B7-2) на антигенпрезентирующих клетках и, таким образом, ингибировать активацию Т-клеток. В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой слитый белок CTLA-4-Ig, известный как белатацепт. Белатацепт содержит два аминокислотных замещения (L104E и A29Y), которые могут заметно увеличить его авидность к CD86 *in vivo*. В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой Маху-4.

[0358] В другом варианте осуществления дополнительный терапевтическое средство представляет собой СТХ. СТХ (общее название Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox® и Revimmune™), также известный как цитофосфан, является алкилирующим азотистым ипритом из группы оксазофоринов. Его можно использовать для лечения различных видов рака и некоторых аутоиммунных заболеваний. СТХ является основным препаратом, используемым при диффузном пролиферативном гломерулонефрите у пациентов с почечной волчанкой.

[0359] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство можно вводить в количестве, эффективном для снижения уровня аутоантител против двухцепочечной ДНК ("анти-дц ДНК") в крови или сыворотке и/или для снижения протеинурии пациента, нуждающегося в этом.

[0360] В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство может повышать количество аденозина в сыворотке (см., например, WO 08/147482). Например, второе терапевтическое средство может представлять собой CD73-Ig, рекомбинантный CD73 или другое средство (например, цитокин, моноклональное антитело или малую молекулу), которое увеличивает экспрессию CD73 (см., например, WO 04/084933). В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой интерферон-бета.

[0361] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой небольшую молекулу, которая ингибирует или

снижает дифференциацию, пролиферацию, активность, продуцирование цитокинов и/или секрецию цитокинов клетками Th1, Th17, Th22 и/или другими клетками, секретирующими или побуждающими другие клетки секретировать воспалительные молекулы, включая, помимо прочего, IL-1 β , TNF- α , TGF-бета, IFN- γ , IL-18, IL-17, IL-6, IL-23, IL-22, IL-21 и MMP. В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой небольшую молекулу, которая взаимодействует с Трегами, усиливает активность Трегов, стимулирует или усиливает секрецию IL-10 Трегами, увеличивает количество Трегов, увеличивает супрессорную способность Трегов или их комбинации.

[0362] В некоторых вариантах осуществления композиция увеличивает активность или продуцирование Трегов. Примерные средства, усиливающие Треги, включают, без ограничения этим, флутиказон глюкокортикоида, салметероал, антитела к IL-12, IFN- γ и IL-4; витамин D3 и дексаметазон и их комбинации.

[0363] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антитело, например, функционально блокирующее антитело против провоспалительной молекулы, такой как IL-6, IL-23, IL-22 или IL-21.

[0364] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство включает нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство включает рибонуклеиновую кислоту.

Комбинированные способы лечения нейродегенеративных заболеваний

[0365] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в этом документе, можно вводить со вторым терапевтическим средством, которое выбирают на основании состояния болезни субъекта. В некоторых вариантах реализации второе терапевтическое средство может представлять собой средство для лечения болезни Альцгеймера. Современные способы лечения болезни Альцгеймера включают, без ограничения 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 нейролептики, такие как арипипразол, клозапин, галоперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон и zipразидон.

[0366] В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой средство для лечения БАС. В настоящее время

существует два препарата, одобренных FDA США для лечения БАС: рилузол и эдаварон. Показано, что оба препарата замедляют прогрессирование БАС. Помимо рилузола и эдаварона, пациентов с БАС также можно лечить препаратами, нацеленными на конкретный симптом заболевания. Типичные лекарственные средства включают, без ограничения этим, лекарственные средства для снижения спастичности, такие как антиспастические средства (например, баклофен, дантролен и диазепам); препараты, помогающие контролировать нервную боль, такие как амитриптилин, карбамазепин, дулоксетин, габапентин, ламотриджин, милнаципран, нортриптилин, прегабалин и венлафаксин; и препараты, помогающие пациентам глотать, такие как тригексифенидил или амитриптилин.

[0367] В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой средство для лечения болезни Паркинсона. Существующие способы лечения болезни Паркинсона включают, без ограничения этим, карбидопу-леводопу; агонисты дофамина, такие как прамипексол, ропинирол и ротиготин; ингибиторы МАО В, такие как селегилин, разагилин и сафинамид; ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, такие как энтакапон и толкапон; антихолинергические средства, такие как бензтропин и тригексифенидил; и амантадин.

[0368] В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство может представлять собой средство для лечения болезни Гентингтона. Существующие способы лечения болезни Гентингтона включают, без ограничения этим, тетрабеназин; нейролептики, такие как галоперидол, хлорпромазин, рисперидон и кветиапин; амантадин; леветирацетам; клоназепам; антидепрессанты, такие как циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин и сертралин; и противосудорожные препараты, такие как вальпроат, карбамазепин и ламотриджин.

Комбинированные методы лечения потери веса

[0369] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в этом документе, можно вводить субъекту с дополнительным терапевтическим средством, используемым для лечения кахексии или чрезмерной потери веса. Существующая стратегия лечения кахексии и чрезмерной потери веса заключается в улучшении аппетита с помощью стимуляторов аппетита для обеспечения адекватного потребления питательных веществ. Фармакологические вмешательства со стимуляторами аппетита,

пищевыми добавками, антагонистами 5-HT₃ и ингибитором ЦОГ-2 использовались для лечения раковой кахексии.

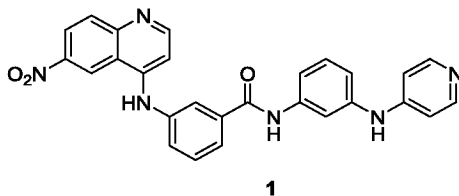
[0370] В некоторых вариантах осуществления стимуляторы аппетита представляют собой, например, витамины, минералы или травы, включая, без ограничения этим, цинк, тиамин или рыбий жир. В другом варианте осуществления стимулятор аппетита представляет собой лекарственное средство, включающее, без ограничения этим, дронабинол, мегестерол и оксандролон.

Эквиваленты

[0371] Приведенные ниже репрезентативные примеры предназначены для иллюстрации изобретения и не предназначены и не должны толковаться как ограничивающие объем изобретения. Действительно, различные модификации изобретения и многие другие его варианты осуществления, в дополнение к показанным и описанным в данном документе, будут очевидны для специалиста в данной области техники из полного содержания этого документа, включая нижеследующие примеры и ссылки на научную и патентную литературу, цитируемую в данном документе. Кроме того, следует понимать, что содержание этих цитируемых документов включено в настоящий документ посредством ссылки для иллюстрации уровня техники. Нижеследующие примеры содержат важную дополнительную информацию, примеры и рекомендации, которые могут быть адаптированы к реализации настоящего изобретения в его различных вариантах осуществления и их эквивалентах.

ПРИМЕРЫ

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



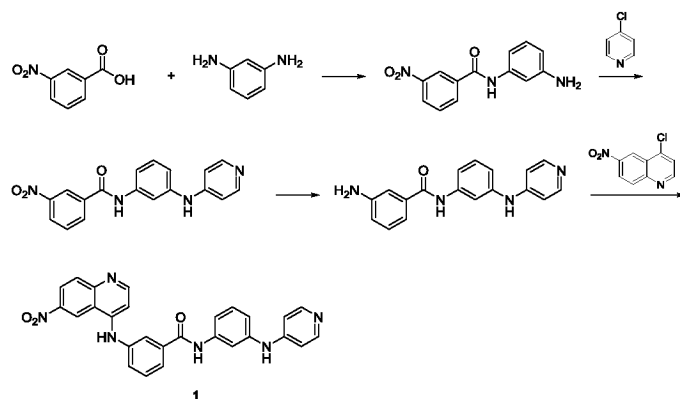


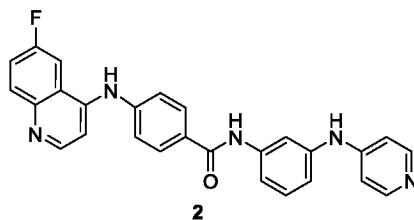
Схема 1

[0372] Как показано на Схеме 1, мета-нитробензойную кислоту сочетали с 1,3-фенилендиамином с использованием EDCI в присутствии HOBt и DIPEA. Полученное промежуточное соединение соединили с 4-хлорпиридином с последующим восстановлением нитрогруппы в аминогруппу с использованием Sn/HCl. Затем полученный amino-промежуточный продукт подвергли взаимодействию с 4-хлор-6-нитрохинолином в EtOH с обратным холодильником в течение 3 часов с добавлением 2-3 капель ТЭА с получением метазамещенного продукта соединения 1. Конечный продукт осаждали из реакционной смеси после того, как она достигала комнатной температуры, затем отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из смеси этанол(EtOH): диэтиловый эфир 1:1.

[0373] Соединения, показанные в следующих примерах, были получены сходным образом на основе экспериментальной процедуры, как описано в Примере 1, и/или как описано ниже, и/или способом, известным в данной области техники.

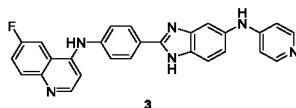
[0374] Следующие сокращения, используемые в нижеследующих примерах, определяются следующим образом: DCE = дихлорэтан; DCM = дихлорметан; DIEPA или DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин; DMAP = 4-диметиламинопиридин; DMF = диметилформамид; EA или EtOAc = этилацетат; EDC или EDCI = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; 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 (*e.g.*, время удерживания при HPLC); TEA = триэтиламин; TFA = трифторуксусная кислота; THF = тетрагидрофуран; и TsOH или TosOH = п-толуолсульфокислота. Эти сокращения и определения не предназначены для ограничения других сокращений и определений в описании.

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



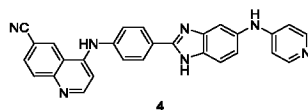
[0375] Соединение 2 получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 2** (4-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид): $C_{27}H_{20}FN_5O$; 449,49 г/моль; 36 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=450 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,68 мин, 100 % (214 нм и 254 нм).

Пример 3: Соединение 3 (6-фтор-N-(4-(5-(пиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин)



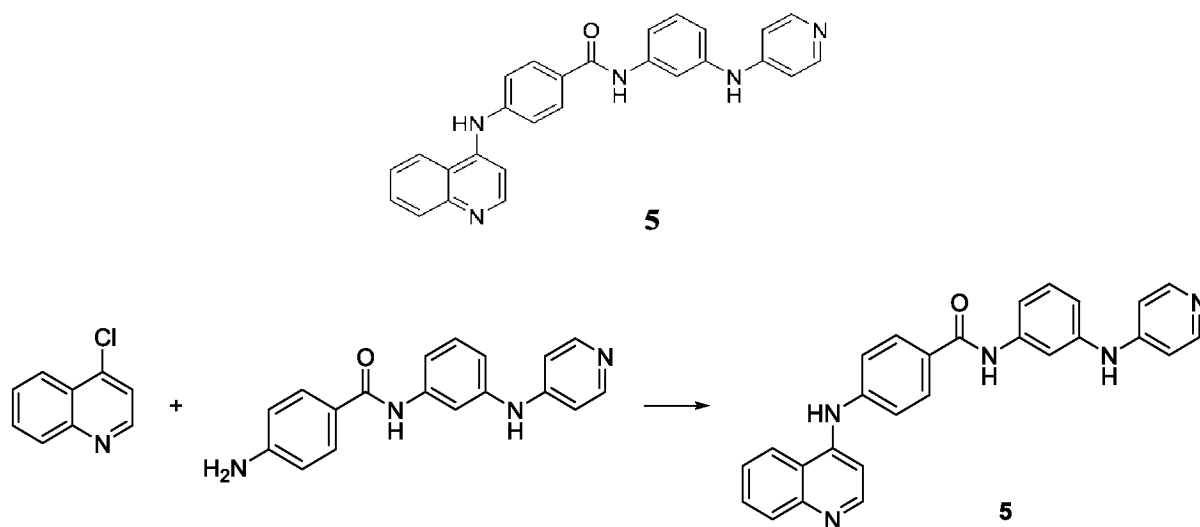
[0376] **Соединение 3** получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 3** (6-фтор-N-(4-(5-(пиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин): $C_{27}H_{19}FN_6$; 446,49 г/моль; 25 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=447 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,549 мин, 100 % (214 нм и 254 нм).

Пример 4: Соединение 4 (4-((4-(5-(пиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)амино)хинолин-6-карбонитрил)



[0377] **Соединение 4** получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 4** (4-((4-(5-(пиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)амино)хинолин-6-карбонитрил): $C_{28}H_{19}N_7$; 453,51 г/моль; 48 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=454 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,508 мин, 100 % (214 нм).

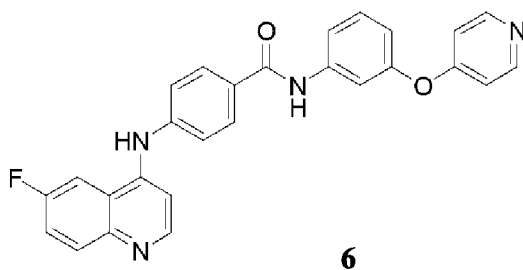
Пример 5: Соединение 5 (N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-4-(хинолин-4-иламино)бензамид)

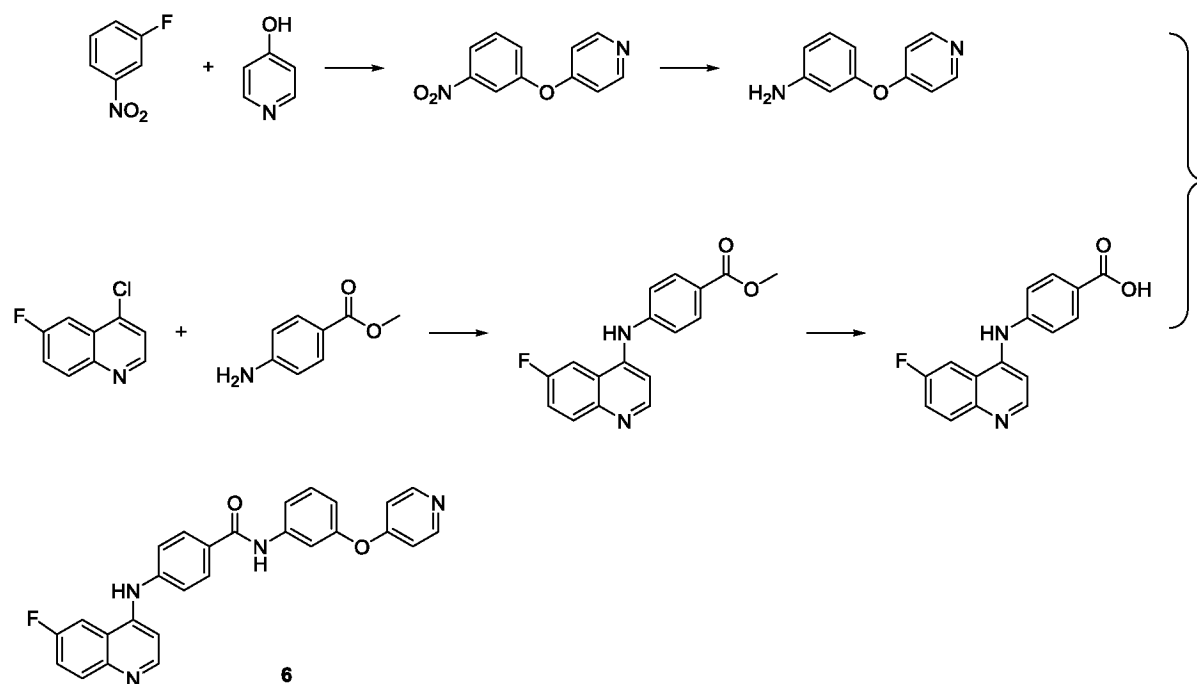


Scheme 2

[0378] Соединение 5 получали способом, показанным на Схеме 2. **Соединение 5** (N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-4-(хинолин-4-иламино)бензамид): $C_{27}H_{21}N_5O$; 431,50 г/моль получали, как показано на Схеме 2; 14 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=432 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,40 мин, >95,00 % (214 нм).

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

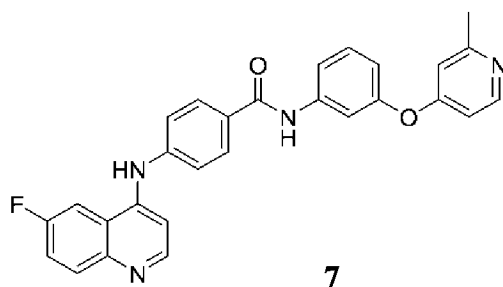




Scheme 3

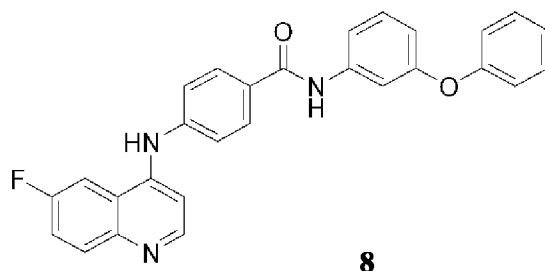
[0379] Соединение 6 получали способом, показанным на Схеме 3. **Соединение 6** (4-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) получали, как показано на Схеме 3: $C_{27}H_{19}FN_4O_2$; 450,47 г/моль; 10 мг; бледно-красное твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=451 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,43 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 7: Соединение 7 (4-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)окси)фенил)бензамид)



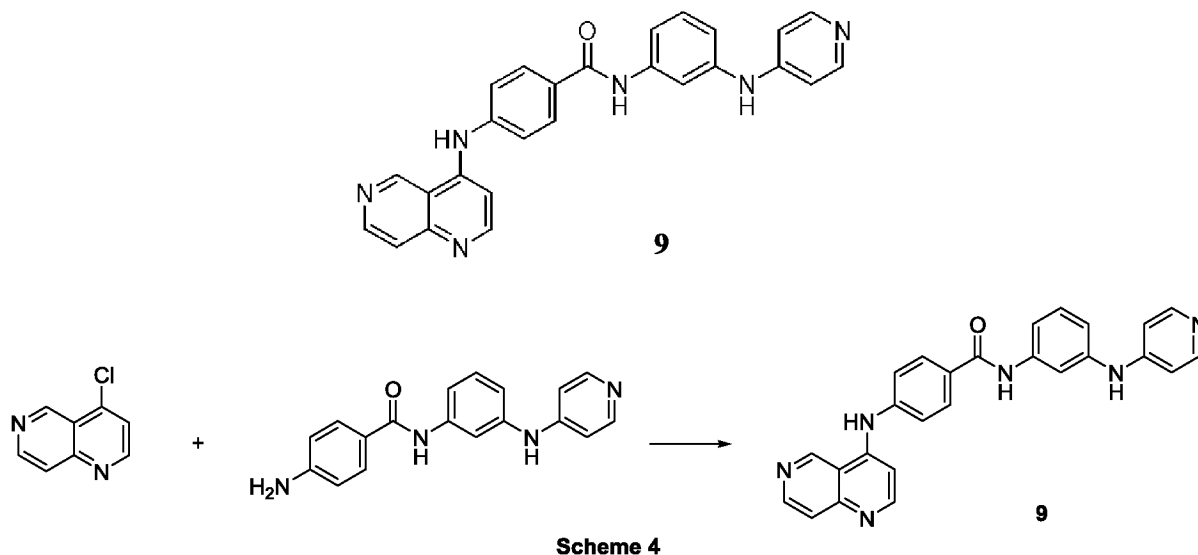
[0380] Соединение 7 получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 7** (4-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)окси)фенил)бензамид): $C_{28}H_{21}FN_4O_2$; 464,50 г/моль; 18 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=465 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,66 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 8: Соединение 8 (4-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-феноксифенил)бензамид)



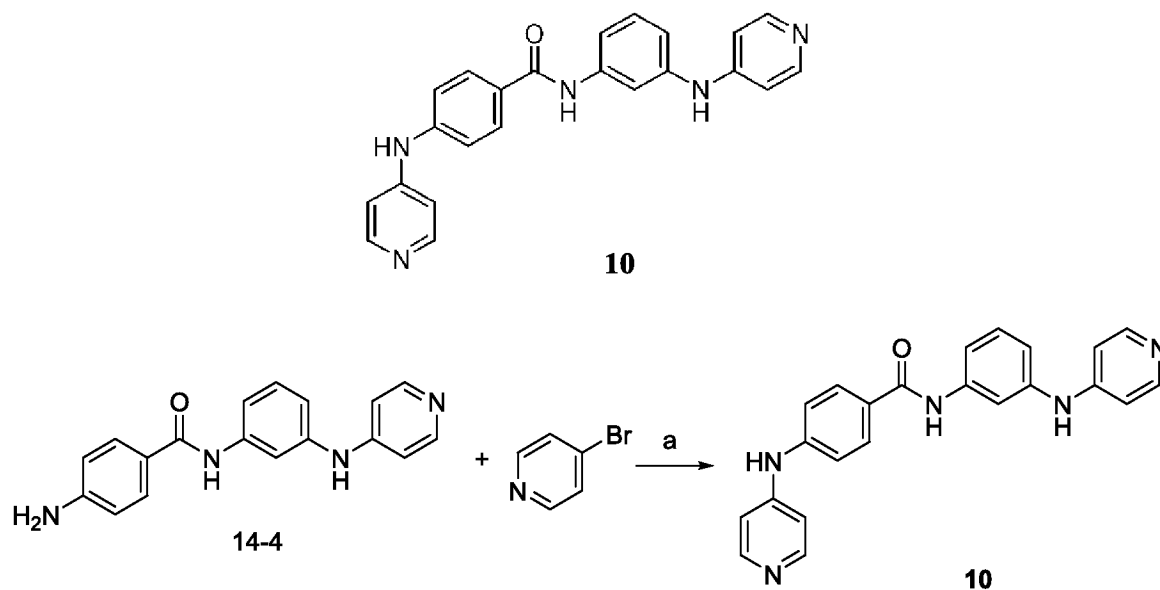
[0381] **Соединение 8** получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 8** (4-((6-фторхинолин-4-ил)амино)-N-(3-феноксифенил) бензамид): $C_{28}H_{20}FN_3O_2$; 449,49 г/моль; 14 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=450 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,73 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 9: Соединение 9 (4-((1,6-нафтиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино) фенил)бензамид)



[0382] **Соединение 9** получали способом, показанным на Схеме 4. **Соединение 9** (4-((1,6-нафтиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) получали, как показано на Схеме 4: $C_{26}H_{20}N_6O$; 432,49 г/моль; 10 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=433 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,30 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 10: Соединение 10 (4-(пиридин-4-иламино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид)

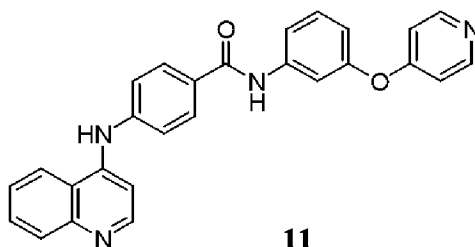


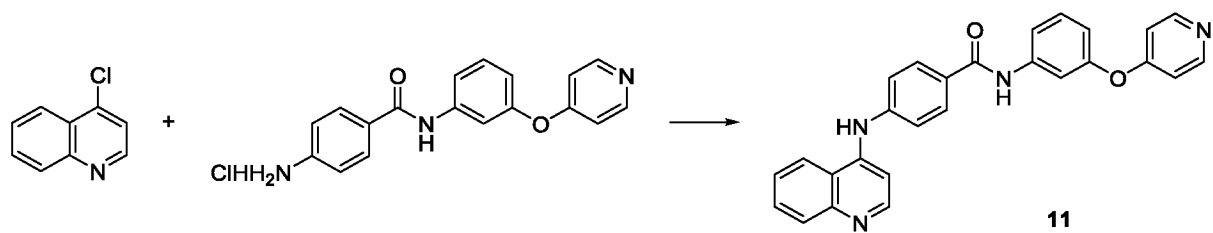
Scheme 5

[0383] Соединение 14-4 получали способом, аналогичным процедуре, описанной в примере 14.

[0384] Этап а: К смеси Соединения 14-4 (50 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4-бромпиридин (26 мг, 0,16 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,1 мг, 0,01 ммоль), ксантфос (6 мг, 0,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (104 мг, 0,32 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали препаративной HPLC с получением Соединения 10 (4-(пиридин-4-иламино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамид) в виде желтого твердого вещества (18 мг, 29 %): $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$; 381,44 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=382 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,32 мин, >95,00 % (214 нм)

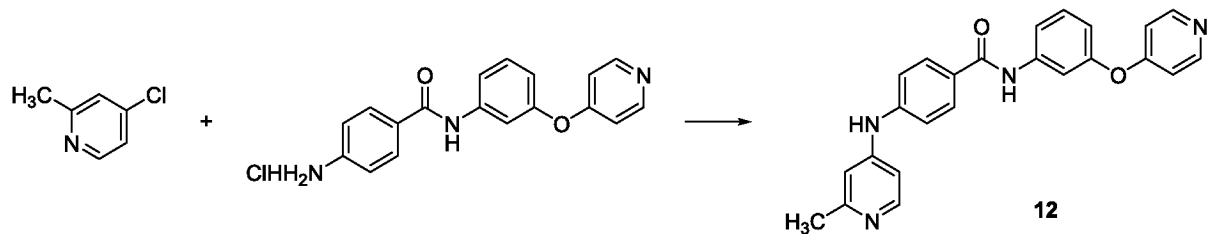
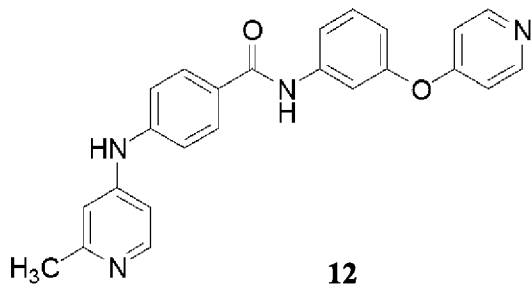
Пример 11: Соединение 11 (N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)-4-(хинолин-4-иламино)бензамид)



**Scheme 6**

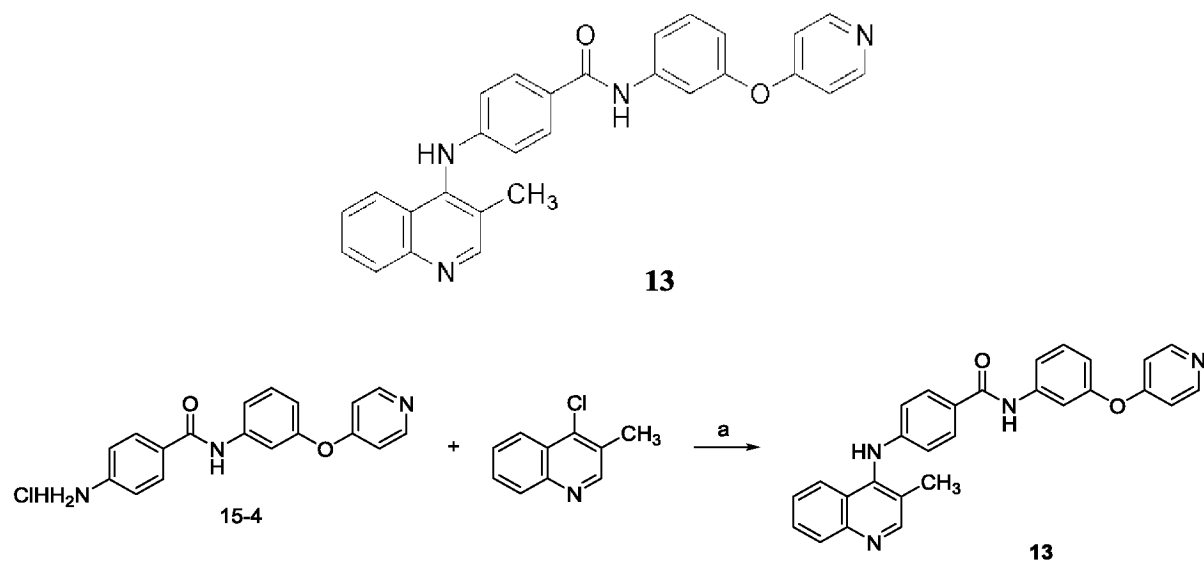
[0385] Соединение **11** получали способом, показанным на Схеме 6. Соединение **11** (N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)-4-(хинолин-4-иламино)бензамид) получали, как показано на Схеме 6: $C_{27}H_{20}N_4O_2$; 432,48 г/моль; 19 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=433 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,32 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 12: Соединение 12 (4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)

**Scheme 7**

[0386] Соединение **12** получали способом, показанным на Схеме 7. Соединение **12** (4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) получали, как показано на Схеме 7: $C_{24}H_{20}N_4O_2$; 396,45 г/моль; 18 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=397 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,21 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 13: Соединение 13 (4-((3-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)

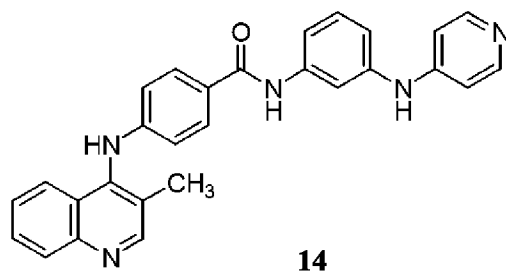


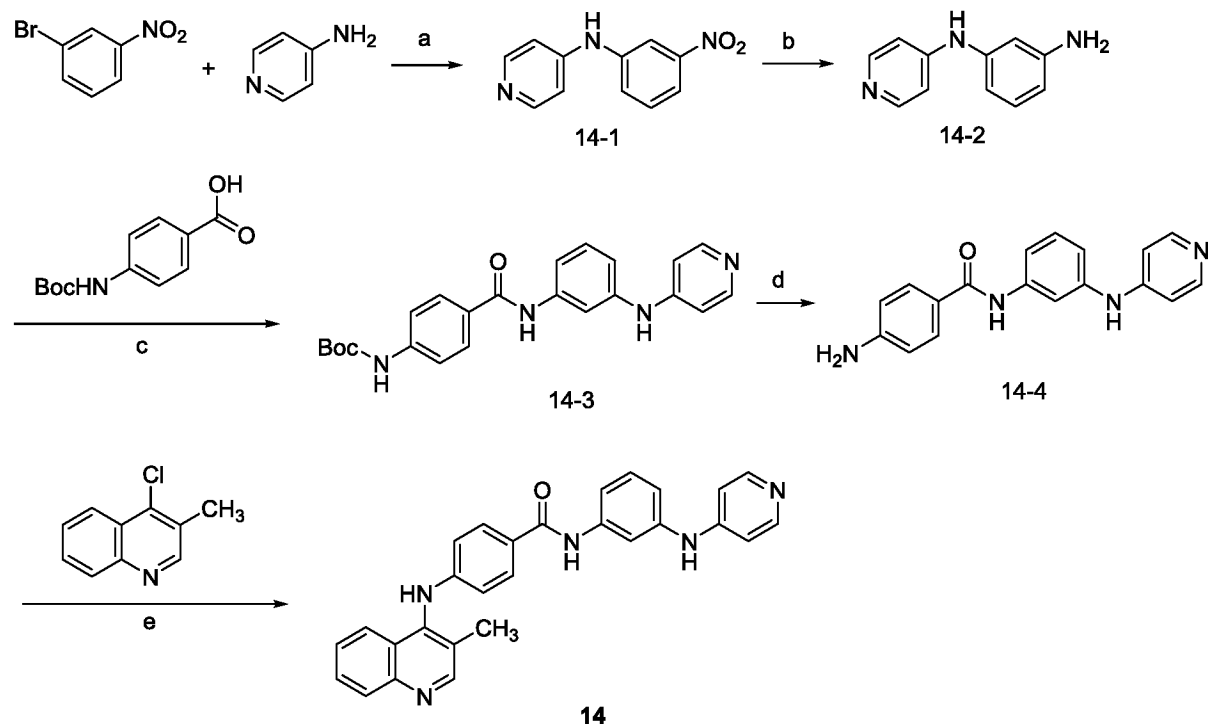
Scheme 8

[0387] Соединение 15-4 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 15.

[0388] Этап а: К смеси Соединения 15-4 (100 мг, 0,29 ммоль), Cs_2CO_3 (190 мг, 0,58 ммоль) и ксантфоса (33 мг, 0,058 ммоль) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_3$ (13 мг, 0,058 ммоль) в сухом диоксане (8 мл) с последующим добавлением 4-хлор-3-метилхинолина (51 мг, 0,29 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 4 часов, затем разбавляли водой (10 мл). Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением Соединения 13 (4-((3-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамида) в виде бледно-желтого твердого вещества (25 мг, 19,3 %): $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$; 446,51 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=447 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,36 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 14: Соединение 14 (4-((3-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино) фенил)бензамид)





Scheme 9

[0389] Этап а: К перемешиваемой смеси 1-бром-3-нитробензола (20 г, 0,1 моль) в 1,4-диоксане (500 мл) добавляли пиридин-4-амин (9,4 г, 0,1 моль), Cs_2CO_3 (65 г, 0,2 моль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (457 мг, 0,5 ммоль) и ксантифос (457 мг, 0,8 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Затем реакцию гасили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×500 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50 % ЕА в РЕ) с получением Соединения 14-1 (20 г, 93 %) в виде желтого твердого вещества.

[0390] Этап b: К смеси Соединения 14-1 (20 г, 93 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавляли Pd/C (986 мг, 0,93 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере H_2 . Объединенную органическую фазу фильтровали через диатомит с получением Соединения 14-2 в виде желтого твердого вещества (17,0 г, 98,7 %).

[0391] Этап c: К смеси Соединения 14-2 (17,0 г, 92 ммоль) в DMF (250 мл) добавляли 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензойную кислоту (21,8 г, 92 ммоль), EDCI (9,1 мг, 0,01 ммоль) и DMAP (22,4 г, 184 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакцию гасили водой (1000 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×600 мл). Объединенную органическую фазу сушили

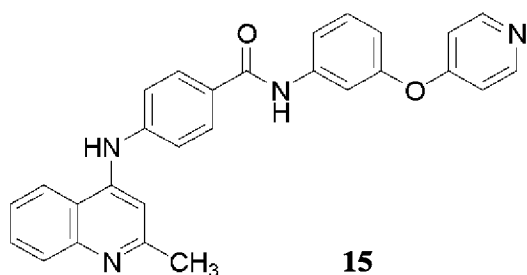
над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50 % ЕА в РЕ) с получением Соединения 14-3 (30 г, 81 %) в виде белого твердого вещества.

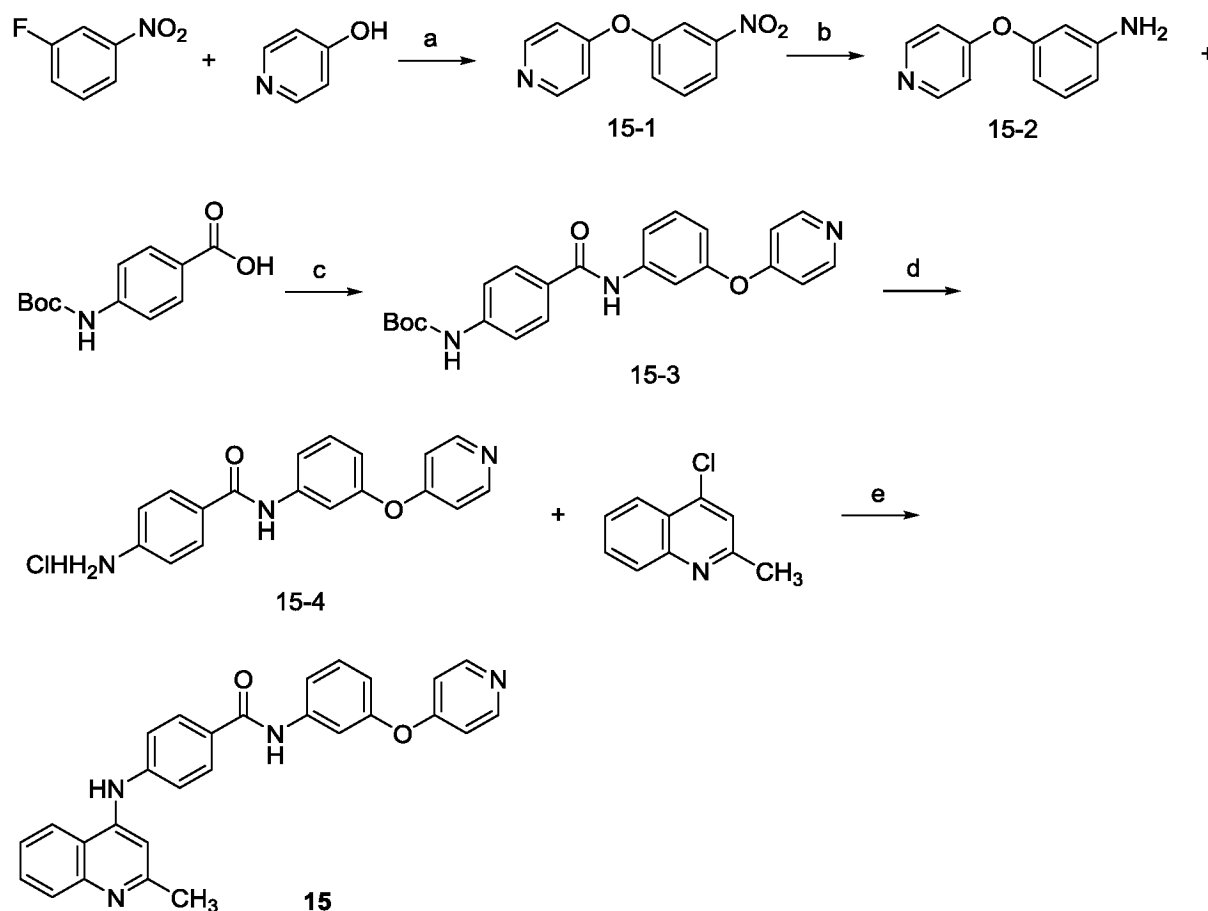
[0392] Этап d: Смесь соединения 14-3 (30 г, 74 ммоль) в гидрохлориде диоксана (1000 мл, 4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов.

Объединенную органическую фазу концентрировали с получением Соединения 14-4 в виде белого твердого вещества (20,2 г, 90 %).

[0393] Этап e: К смеси Соединения 14-4 (50 мг, 0,16 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли 4-хлор-3-метилхинолин (28 мг, 0,16 ммоль) и каплю хлористоводородной кислоты. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC с получением Соединения 14 (4-((3-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)бензамида) в виде бледно-желтого твердого вещества (13 мг, 18 %): $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$; 445,53 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=446 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,46 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 15: Соединение 15 (4-((2-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)





Scheme 10

[0394] Этап а: К раствору 1-фтор-3-нитробензола (1,41 г, 10 ммоль), пиридин-4-ола (950 мг, 10 ммоль), Cs_2CO_3 (6,5 г, 20 ммоль) в DMFA (20 мл) добавляли KI (1,6 г, 10 ммоль) и CuI (190 мг, 1 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с использованием EA (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали соляным раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (PE:EA = 10:1) до Соединения 15-1 (2 г, 92 %).

[0395] Этап b: раствор Соединения 15-1 (1,8 г, 8,33 ммоль) и Pd/C (200 мг) в MeOH (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Соединения 15-2 (1,5 г, 96 %).

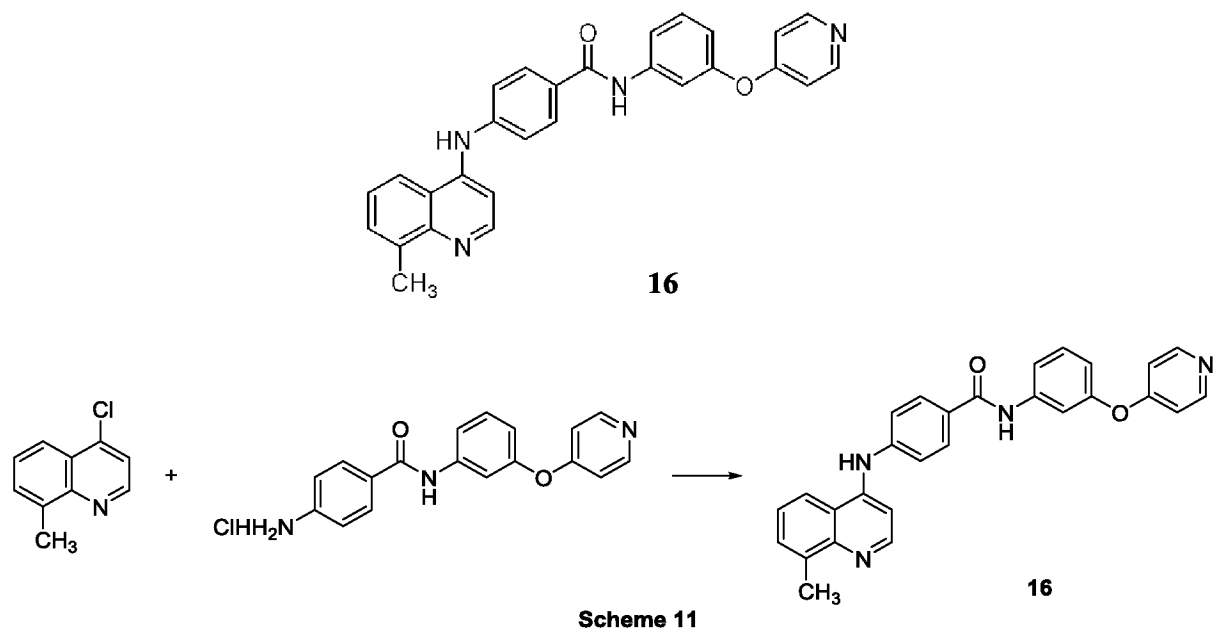
[0396] Этап с: к раствору 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензойной кислоты (771 мг, 3 ммоль), HATU (2,28 г, 6 ммоль) и DIEPA (1,16 г, 9 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Соединение 15-2 (558 мг, 3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (ЕА:РЕ = 1:3) с получением Соединения 15-3 в виде твердого вещества (810 мг, 66,7 %).

[0397] Этап d: К раствору Соединения 15-3 (810 мг, 2 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли диоксан/HCl (4 М, 10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрировали с получением Соединения 15-4 (545 мг, 80 %).

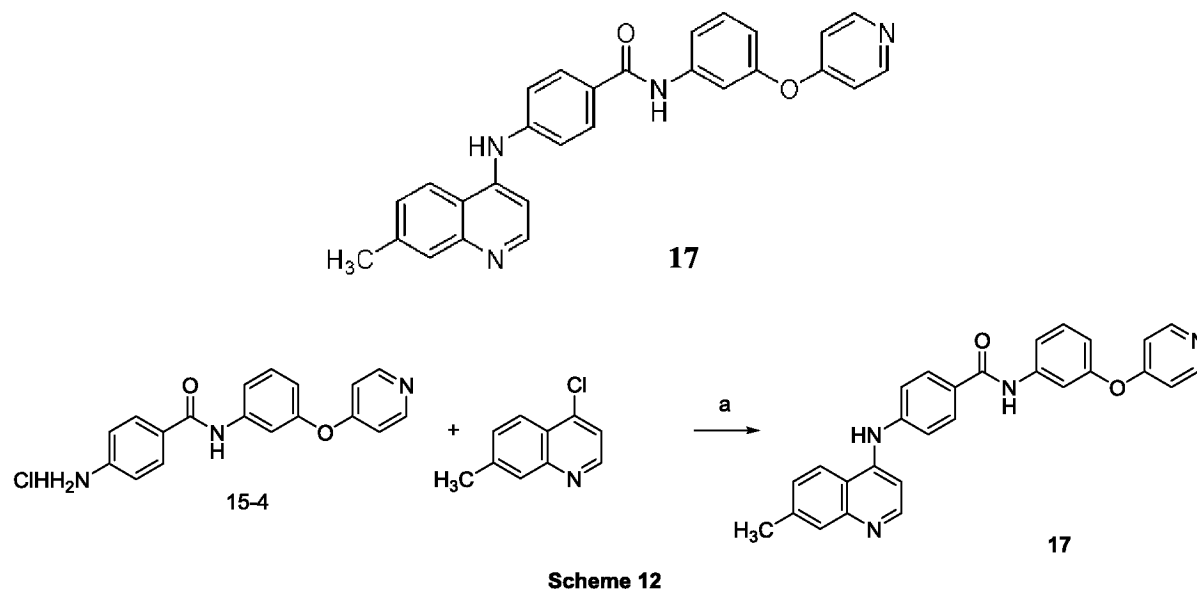
[0398] Этап e: к смеси Соединения 15-4 (100 мг, 0,29 ммоль), Cs_2CO_3 (190 мг, 0,58 ммоль), ксанфоса (33 мг, 0,058 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_3$ (13 мг, 0,058 ммоль) в сухом диоксане (8 мл) добавляли 4-хлор-2-метилхиолин (51 мг, 0,29 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 4 часов, затем разбавляли водой (10 мл). Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением Соединения 15 (4-((2-метилхиолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамида) в виде бледно-желтого твердого вещества (23 мг, 17,6 %): $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$; 446,51 г/моль; 20 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=447 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,50 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 16: Соединение 16 (4-((8-метилхиолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)



[0399] Соединение 16 получали способом, показанным на Схеме 11. **Соединение 16** (4-((8-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) получали, как показано на Схеме 11: $C_{28}H_{22}N_4O_2$; 446,51 г/моль; 11 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=447 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,51 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 17: Соединение 17 (4-((7-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)

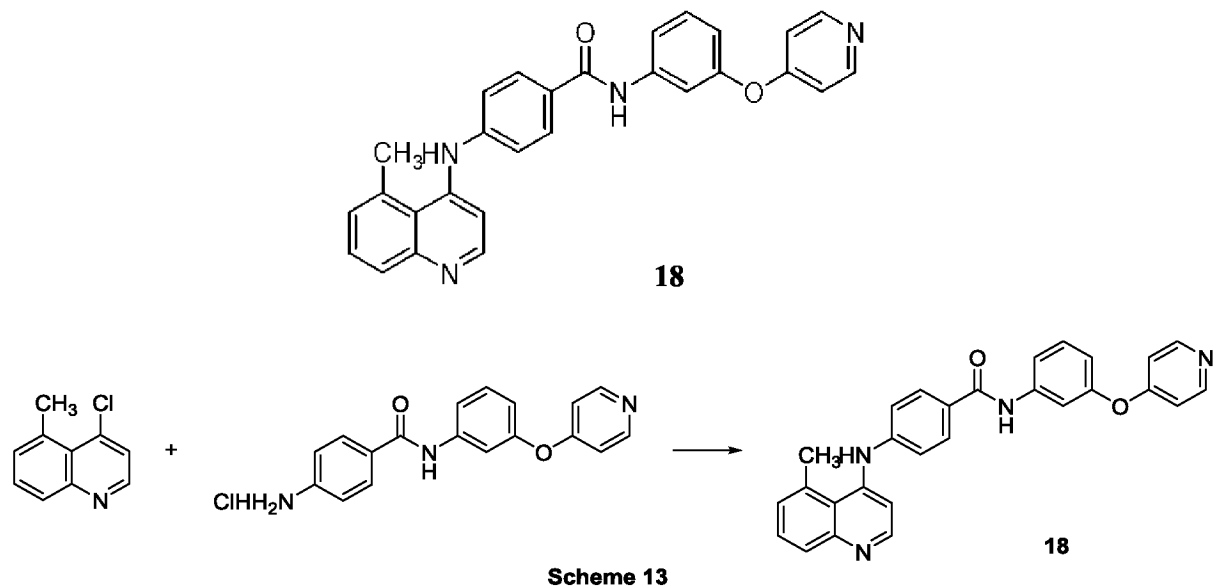


[0400] Соединение 15-4 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 15.

[0401] Этап а: К смеси Соединения 15-4 (100 мг, 0,29 ммоль), CS_2CO_3 (190 мг, 0,58 ммоль) и ксантфоса (33 мг, 0,058 ммоль) добавляли $Pd(OAc)_3$ (13 мг, 0,058 ммоль) в сухом диоксане (8 мл) и затем 4-хлор-7-метилхинолин (51 мг, 0,29 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 4 часов, затем разбавляли водой (10 мл).

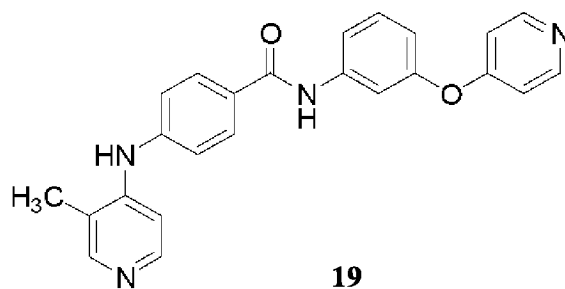
Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением Соединения 17 (4-((7-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамида) в виде бледно-желтого твердого вещества (23 мг, 17,6 %): $C_{28}H_{22}N_4O_2$; 446,51 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=447 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,52 мин, >95,00 % (214 нм).

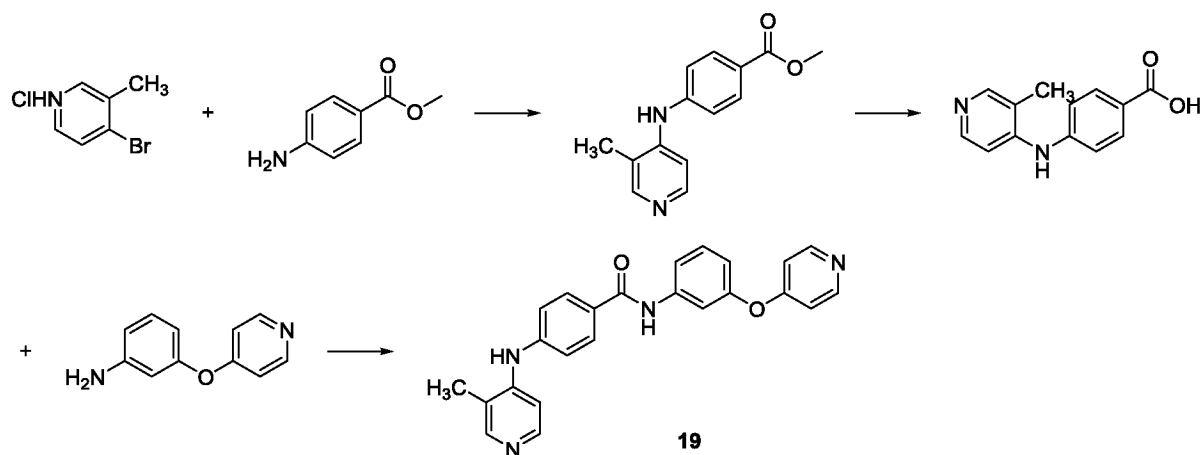
Пример 18: Соединение 18 (4-((5-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)



[0402] Соединение 18 получали способом, показанным на Схеме 13. **Соединение 18** (4-((5-метилхинолин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) получали, как показано на Схеме 13: $C_{28}H_{22}N_4O_2$; 446,51 г/моль; 14 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=447 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,50 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 19: Соединение 19 (4-((3-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)

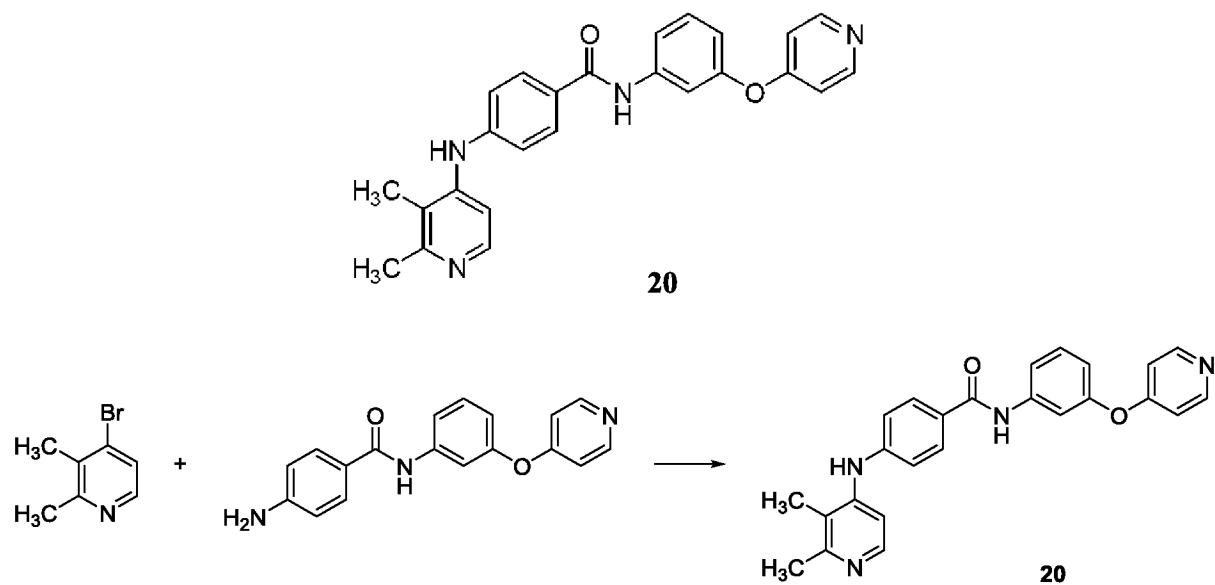




Scheme 14

[0403] **Соединение 19** получали способом, показанным на Схеме 14. **Соединение 19** (4-((3-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) получали, как показано на Схеме 14: $C_{24}H_{20}N_4O_2$; 396,45 г/моль; 12 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=397 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,24 мин, >95,00 % (214 нм).

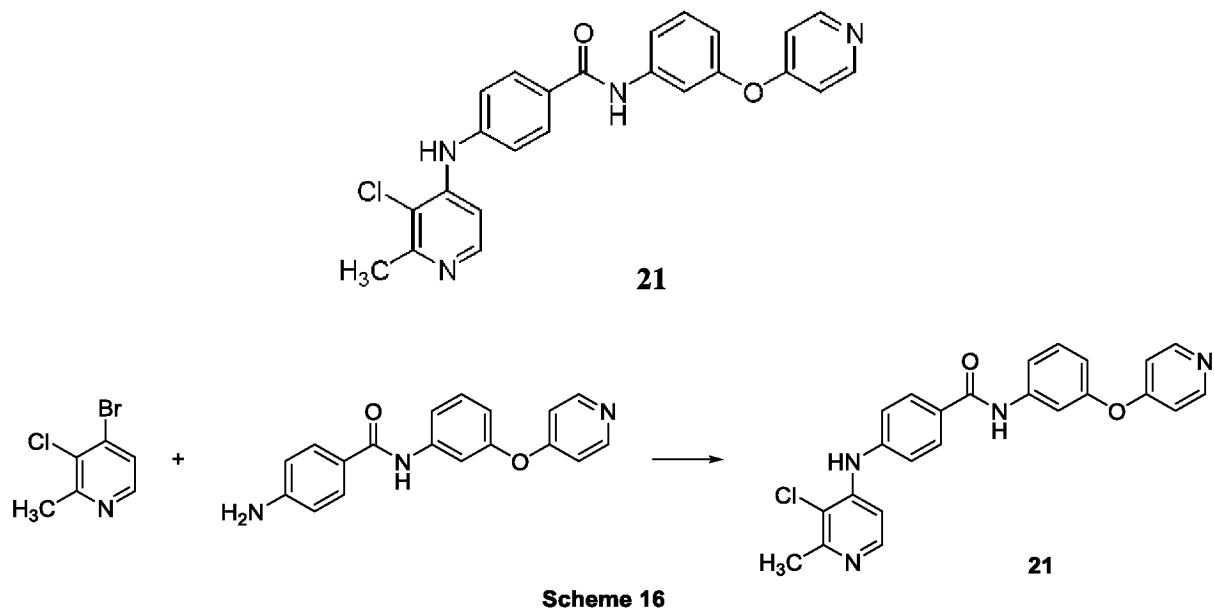
Пример 20: Соединение 20 (4-((2,3-диметилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси) фенил)бензамид)



Scheme 15

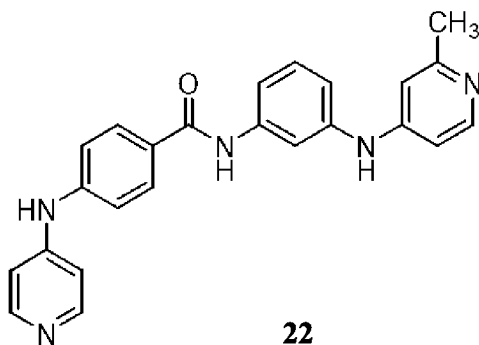
[0404] **Соединение 20** получали способом, показанным на Схеме 15. **Соединение 20** (4-((2,3-диметилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) получали, как показано на Схеме 15: $C_{25}H_{22}N_4O_2$; 410,48 г/моль; 19 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=411 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,34 мин, >95,00 % (214 нм).

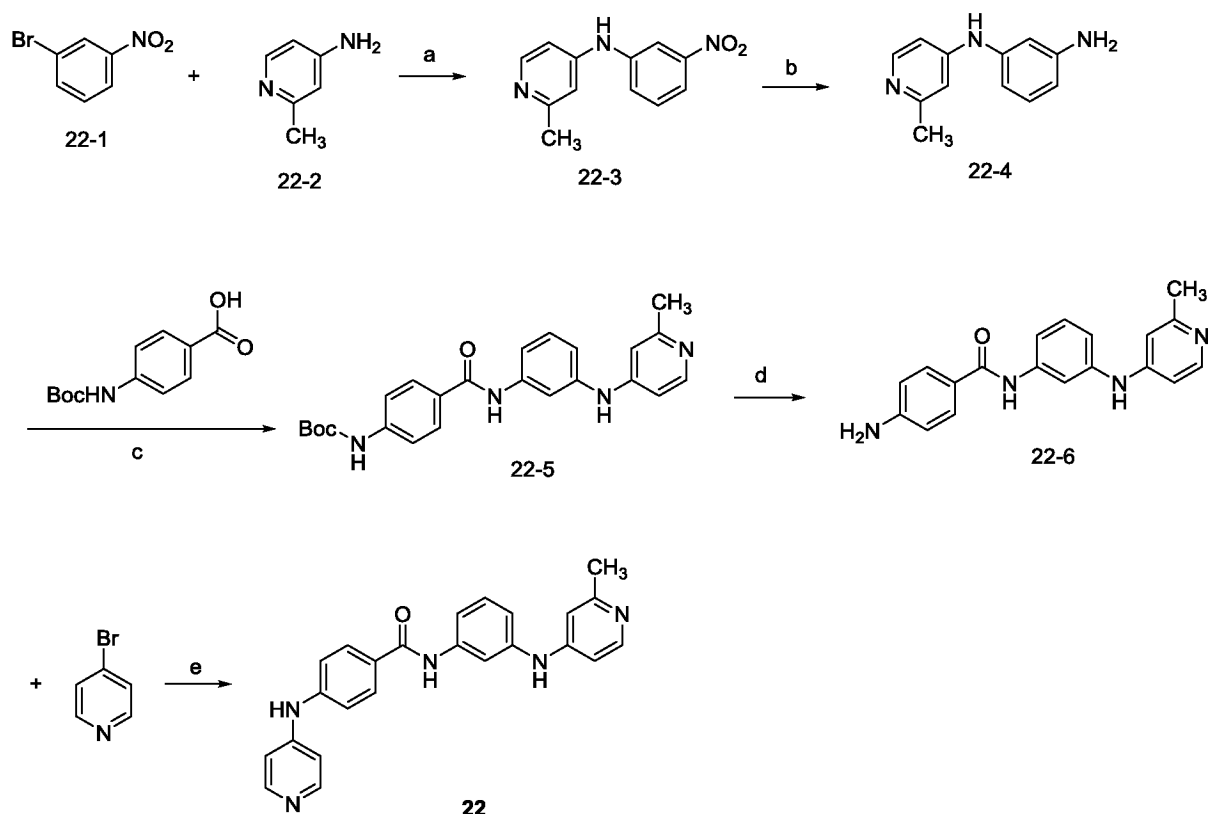
Пример 21: Соединение 21 (4-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид)



[0405] Соединение 21 получали способом, показанным на Схеме 16. **Соединение 21** (4-((3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)бензамид) получали, как показано на Схеме 16: $C_{24}H_{19}ClN_4O_2$; 430,89 г/моль; 25 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=431 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,36 мин, >95,00 % (214 нм).

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





[0406] Этап а: К перемешиваемой смеси Соединения 22-1 (20 г, 0,1 моль) в 1,4-диоксане (500 мл) добавляли 2-метилпиридин-4-амин (Соединение 22-2) (10,8 г, 0,1 моль), Cs_2CO_3 (65 г, 0,2 моль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (457 мг, 0,5 ммоль) и ксантфос (457 мг, 0,8 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Затем реакцию гасили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×500 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50 % ЕА в РЕ) с получением Соединения 22-3 (21 г, 92 %) в виде желтого твердого вещества.

[0407] Этап b: К смеси Соединения 22-3 (21 г, 92 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавляли Pd/C (986 мг, 0,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере H_2 . Объединенную органическую фазу фильтровали через диатомит с получением Соединения 22-4 в виде желтого твердого вещества (18 г, 98,6 %).

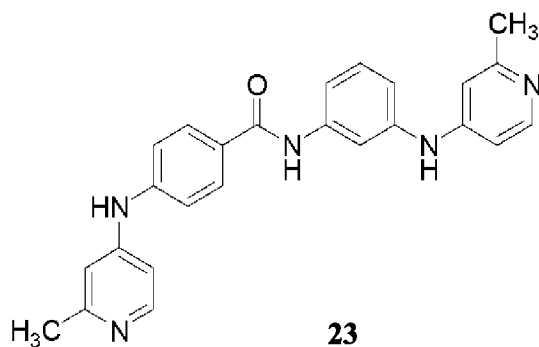
[0408] Этап с: К смеси Соединения 22-4 (18 г, 90 ммоль) в DMF (250 мл) добавляли 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензойную кислоту (21,3 г, 90 ммоль), EDCI (9,1 мг, 0,01 ммоль) и DMAP (21,9 г, 180 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакцию гасили водой (1000 мл) и

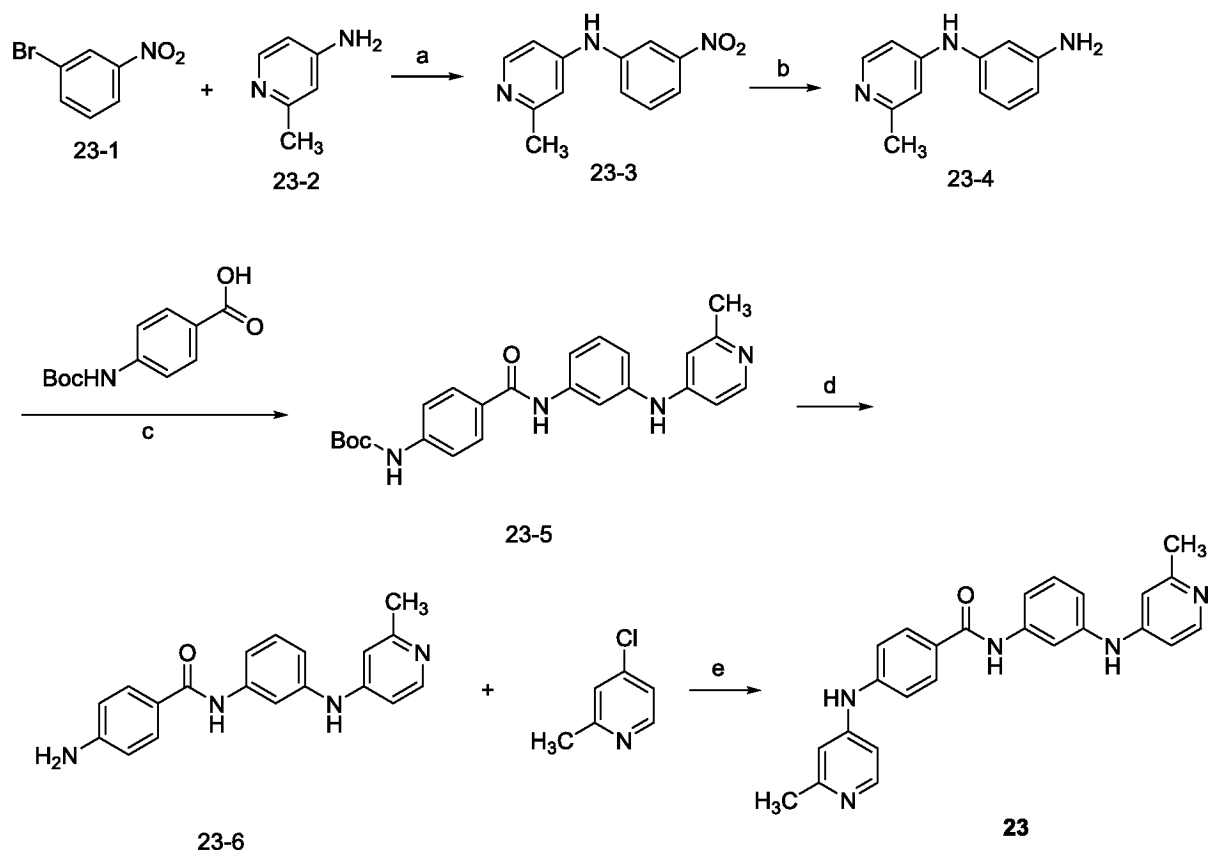
экстрагировали с помощью ЕА (3×600 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50 % ЕА в РЕ) с получением Соединения 22-5 (32 г, 84,6 %) в виде белого твердого вещества.

[0409] Этап d: Смесь Соединения 22-5 (32 г, 76 ммоль) в гидрохлориде диоксана (1000 мл, 4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Объединенную органическую фазу концентрировали с получением Соединения 22-6 в виде белого твердого вещества (22,2 г, 92 %).

[0410] Этап e: К смеси Соединения 22-6 (50 мг, 0,157 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4-бромпиридин (25 мг, 0,157 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,1 мг, 0,01 ммоль), ксантофос (6 мг, 0,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (102 мг, 0,32 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали препаративной HPLC с получением Соединения 22 (N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид) в виде белого твердого вещества (13 мг, 10,46 %): $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$; 395,47 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=396 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,43 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 23: Соединение 23 (4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)бензамид)





[0411] Этап а: К перемешиваемой смеси Соединения 23-1 (20 г, 0,1 моль) в 1,4-диоксане (500 мл) добавляли 2-метилпиридин-4-амин (соединение 23-2) (10,8 г, 0,1 моль), Cs_2CO_3 (65 г, 0,2 моль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (457 мг, 0,5 ммоль) и ксантафос (457 мг, 0,8 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Затем реакцию гасили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×500 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50 % ЕА в РЕ) с получением Соединения 23-3 (21 г, 92 %) в виде желтого твердого вещества.

[0412] Этап b: К смеси Соединения 23-3 (21 г, 92 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавляли Pd/C (986 мг, 0,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере H_2 . Объединенную органическую фазу фильтровали через диатомит с получением Соединения 23-4 в виде желтого твердого вещества (18 г, 98,6 %).

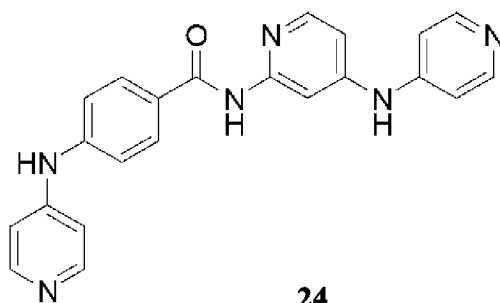
[0413] Этап с: К смеси Соединения 23-4 (18 г, 90 ммоль) в DMF (250 мл) добавляли 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бензойную кислоту (21,3 г, 90 ммоль), EDCI (9,1 мг, 0,01 ммоль) и DMAP (21,9 г, 180 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной

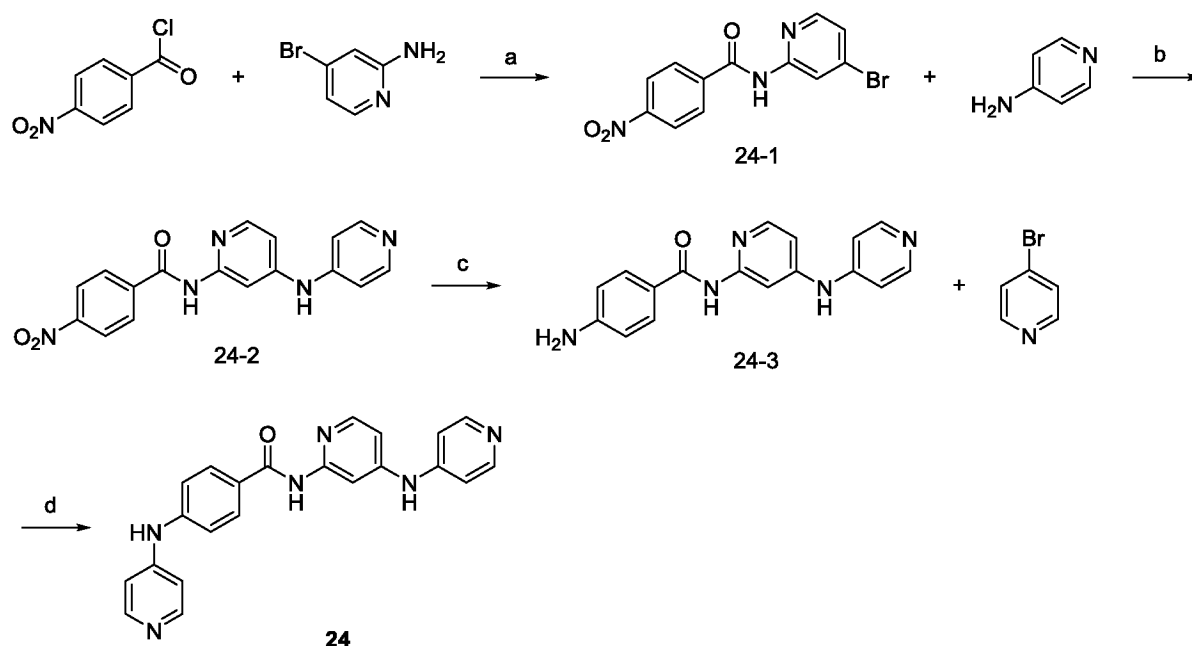
температуре в течение 16 часов. Затем реакцию гасили водой (1000 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3 × 600 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50 % ЕА в РЕ) с получением Соединения 23-5 (32 г, 84,6 %) в виде белого твердого вещества.

[0414] Этап d: Смесь Соединения 23-5 (32 г, 76 ммоль) в гидрохлориде диоксана (1000 мл, 4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Объединенную органическую фазу концентрировали с получением Соединения 23-6 в виде белого твердого вещества (22,2 г, 92 %).

[0415] Этап e: К смеси Соединения 23-6 (50 мг, 0,157 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4-хлор-2-метилпиридин (20 мг, 0,157 ммоль), Cs₂CO₃ (9,1 мг, 0,01 ммоль), ксантафос (6 мг, 0,01 ммоль) и Cs₂CO₃ (102 мг, 0,32 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали препаративной HPLC с получением Соединения 23 (4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-((2-метилпиридин-4-ил)амино)фенил)бензамид) в виде белого твердого вещества (15 мг, 11,7 %): C₂₅H₂₃N₅O; 409,49 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=410 [M+H]⁺; LCMS RT = 1,35 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 24: Соединение 24 (4-(пиридин-4-иламино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид)





Scheme 19

[0416] Этап а: К смеси 4-нитробензоилхлорида (10 г, 54 ммоль) в THF (100 мл) добавляли 4-бромпиридин-2-амин (9,3 г, 54 ммоль) и TEA (10,9 г, 108 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Объединенную органическую фазу концентрировали с получением Соединения 24-1 в виде белого твердого вещества (16,5 г, 95 %).

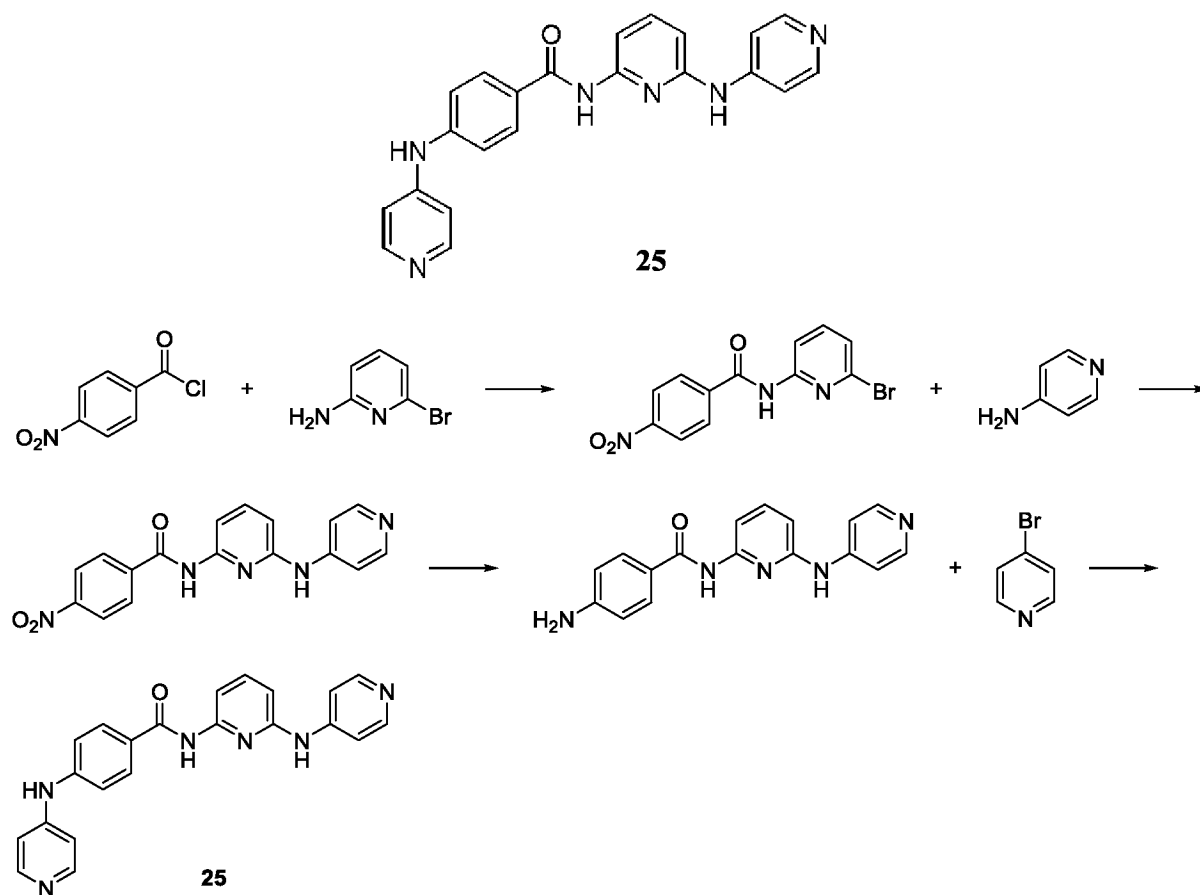
[0417] Этап b: К смеси Соединения 24-1 (16,5 г, 51 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли пиридин-4-амин (4,9 г, 51 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (457 мг, 0,05 ммоль), ксанфос (289 мг, 0,05 ммоль), и Cs_2CO_3 (33 г, 102 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50 % EA в PE) с получением Соединения 24-2 (14,3 г, 83,6 %) в виде желтого твердого вещества.

[0418] Этап с: К смеси Соединения 24-3 (14,3 г, 43 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавляли Pd/C (986 мг, 0,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере H_2 . Объединенную органическую фазу фильтровали через диатомит с получением Соединения 24-4 в виде желтого твердого вещества (12,1 г, 92 %).

[0419] Этап d: К смеси Соединения 24-4 (50 мг, 0,164 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4-бромпиридин (26 мг, 0,164 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,1 мг, 0,01 ммоль), ксантфос (6 мг, 0,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (102 мг, 0,32 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и неочищенный

остаток очищали препаративной HPLC с получением Соединения 24 (4-(пиридин-4-иламино)-N-(4-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид) в виде белого твердого вещества (13 мг, 20,7 %): $C_{22}H_{18}N_6O$; 382,43 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=383 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,56 мин, >95,00 % (214 нм).

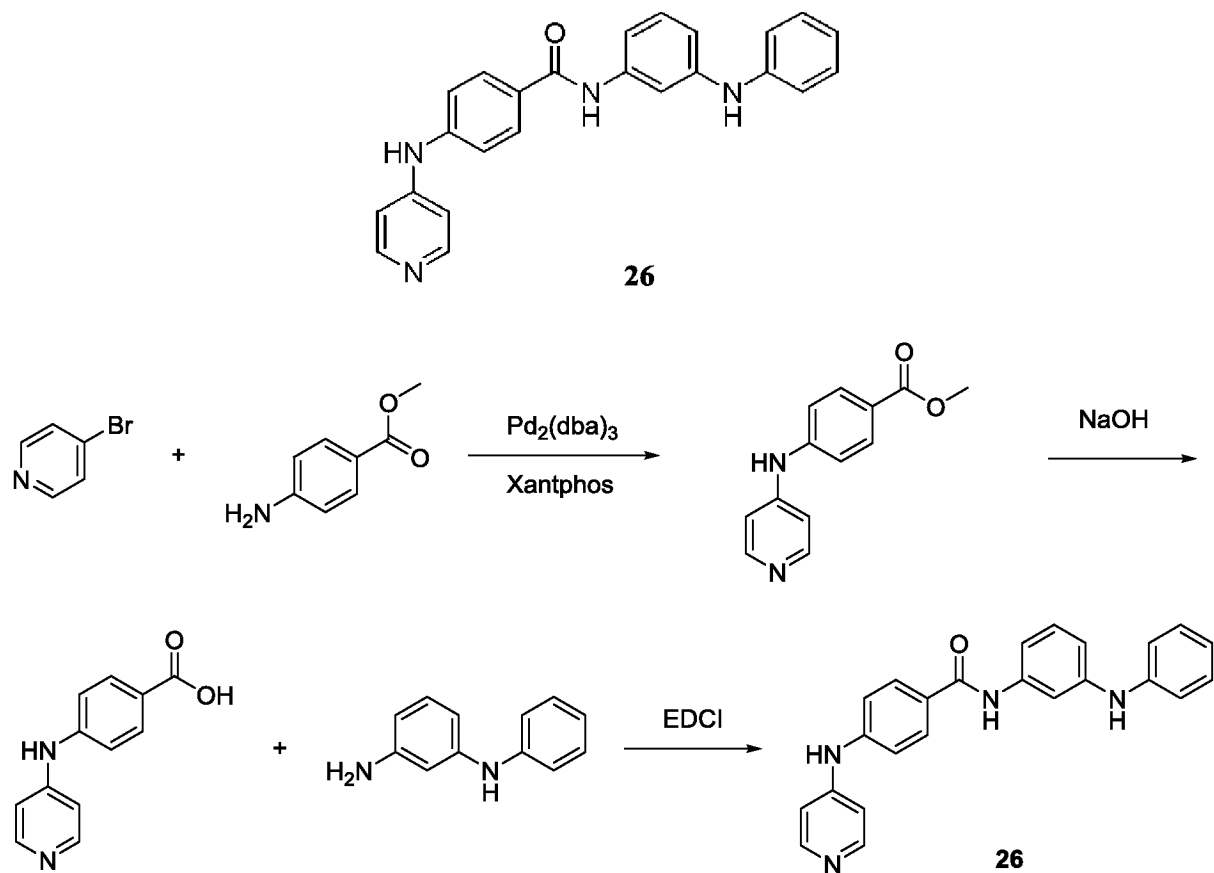
Пример 25: Соединение 25 (4-(пиридин-4-иламино)-N-(6-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид)



Scheme 20

[0420] Соединение 25 получали способом, показанным на Схеме 20. **Соединение 25** (4-(пиридин-4-иламино)-N-(6-(пиридин-4-иламино)пиридин-2-ил)бензамид) получали как показано на Схеме 20: $C_{22}H_{18}N_6O$; 382,43 г/моль; 10 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=383 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,66 мин, >95,00 % (214 нм).

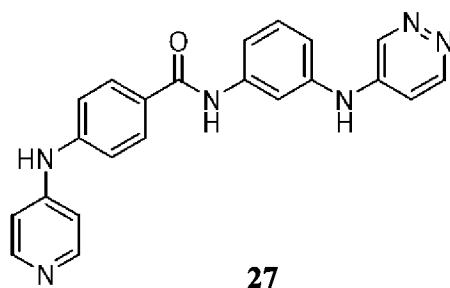
Пример 26: Соединение 26 (N-(3-(фениламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид)

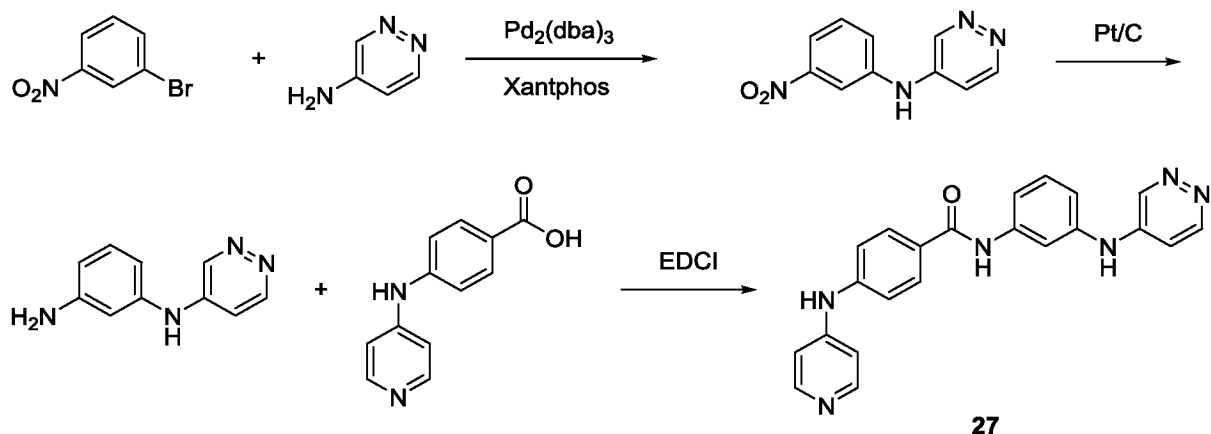


Scheme 21

[0421] **Соединение 26** получали способом, показанным на Схеме 21. **Соединение 26** (N-(3-(фениламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид) получали, как показано на Схеме 21: $C_{24}H_{20}N_4O$; 380,45 г/моль; 16 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=381 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,89 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 27: Соединение 27 (N-(3-(пиридазин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид)

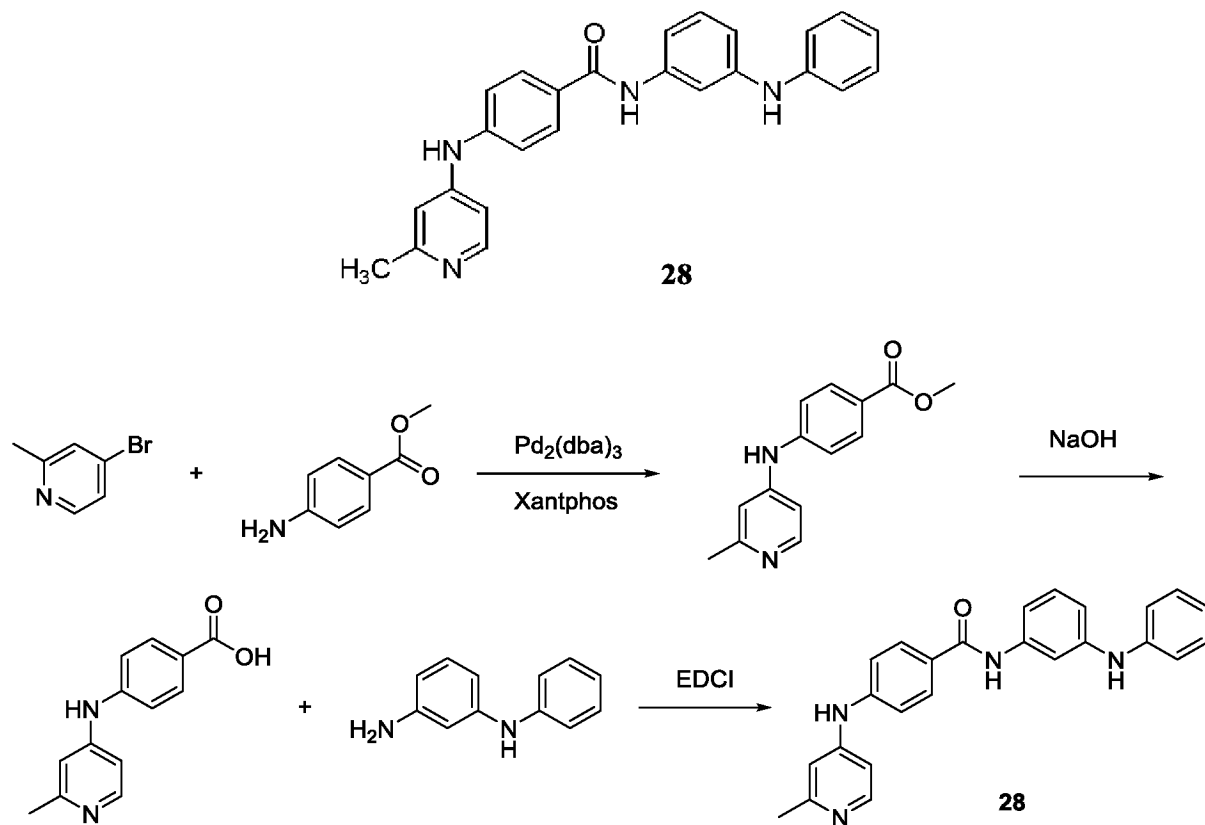




Scheme 22

[0422] Соединение 27 получали способом, показанным на Схеме 22. **Соединение 27** (N-(3-(пиридазин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид) получали, как показано на Схеме. 22: $C_{22}H_{18}N_6O$; 382,43 г/моль; 13 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=383 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,54 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 28: Соединение 28 (4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид)

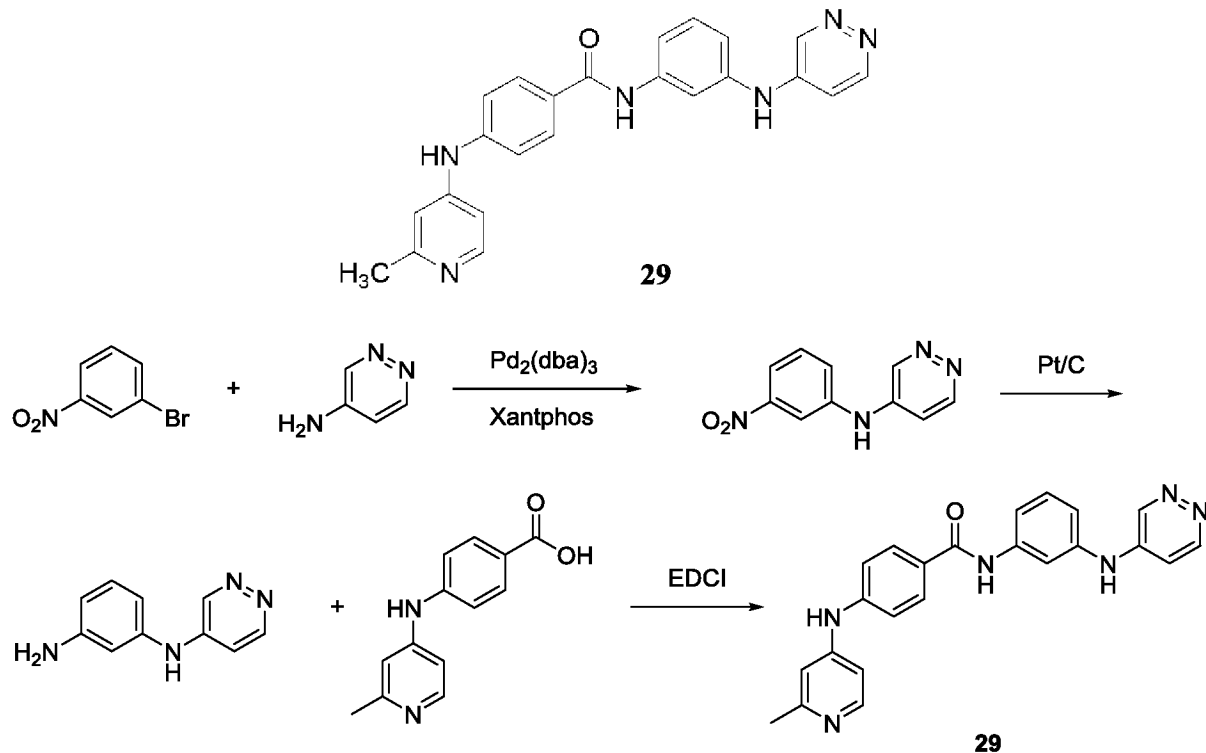


Scheme 23

[0423] Соединение 28 получали способом, показанным на Схеме 23. **Соединение 28** (4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(фениламино)фенил)бензамид) получали,

как показано на Схеме 23: $C_{25}H_{22}N_4O$; 394,48 г/моль; 25 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=395 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,56 мин, >95,00 % (214 нм).

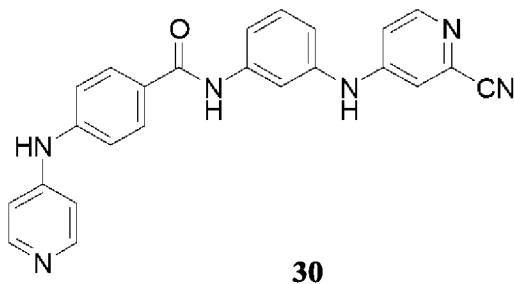
Пример 29: Соединение 29 (4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридазин-4-иламино)фенил)бензамид)

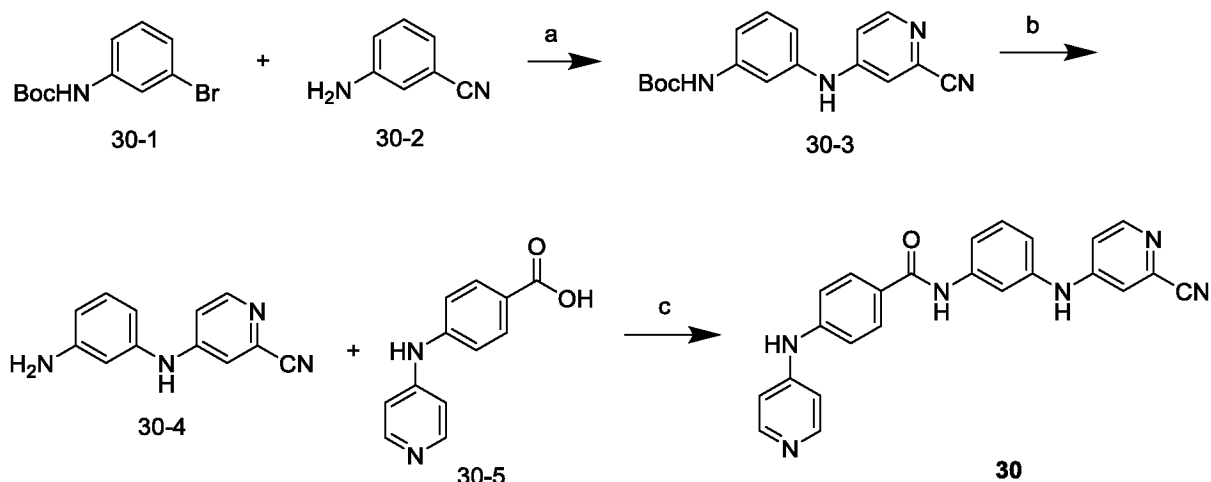


Scheme 24

[0424] Соединение 29 получали способом, показанным на Схеме 24. **Соединение 29** (4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-N-(3-(пиридазин-4-иламино)фенил)бензамид) получали, как показано на Схеме 24: $C_{23}H_{20}N_6O$; 396,45 г/моль; 10 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=397 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,57 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 30: Соединение 30 (N-(3-(2-цианопиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид)





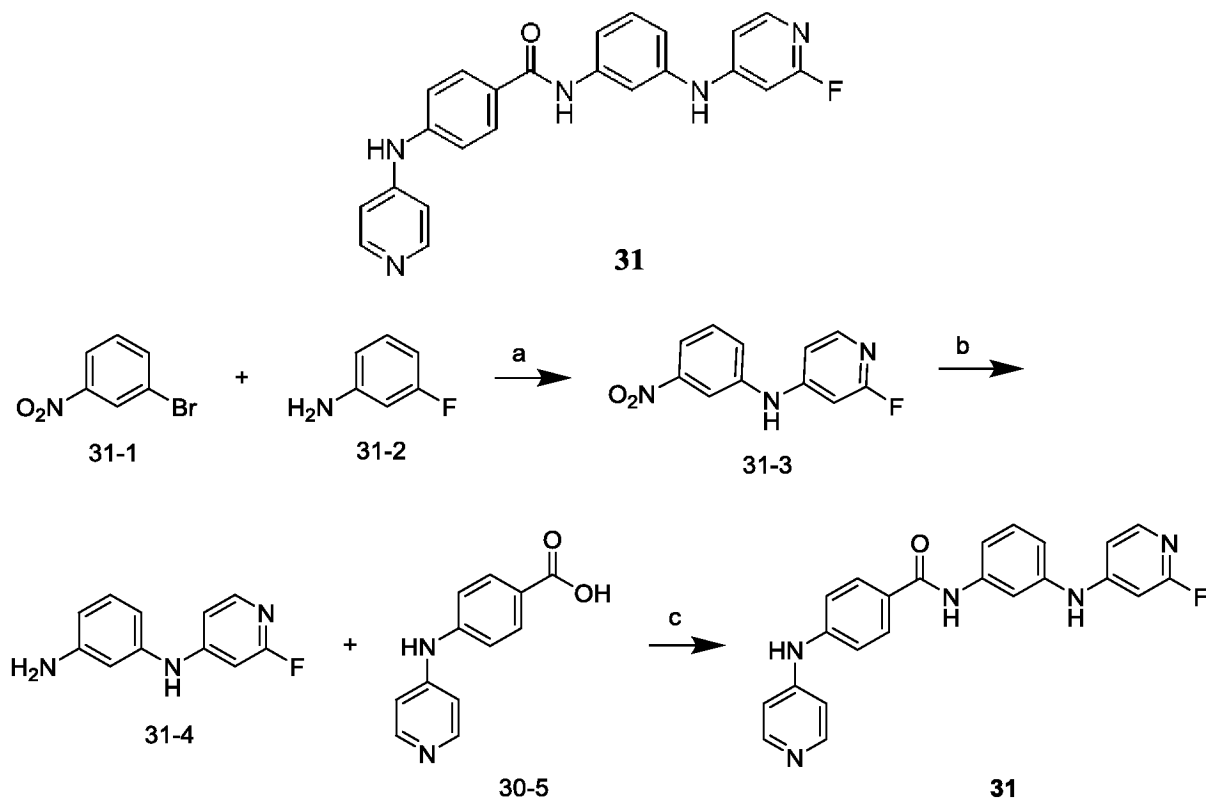
Scheme 25

[0425] Этап а: К раствору Соединения 30-1 (400 мг, 1,47 ммоль) и Соединения 30-2 (174 мг, 1,47 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (716 мг, 2,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 мг) и ксанфос (40 мг). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи и затем гасили водой, экстрагировали с помощью ЕА, промывали водой и рассолом, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:20$) с получением Соединения 30-3 (300 мг, 65,8 %).

[0426] Этап b: К перемешиваемому раствору Соединения 30-3 (300 мг, 0,97 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, гасили NaHCO_3 , экстрагировали с помощью DCM, сушили и концентрировали с получением Соединения 30-4 (200 мг, 98 %) в виде масла.

[0427] Этап с: К перемешиваемому раствору Соединения 30-4 (100 мг, 0,47 ммоль) и Соединения 30-5 (102 мг, 0,47 ммоль) в DMFA (2 мл) добавляли EDCI (135 мг, 0,7 ммоль) и DMAP (85 мг, 0,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную смесь очищали препаративной HPLC с получением Соединения 30 (N-(3-(2-цианопиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид) в виде бледно-желтого твердого вещества (20 мг, 10 %): $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$; 406,44 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=407 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,41 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 31: Соединение 31 (N-(3-(2-фторпиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид)



Scheme 26

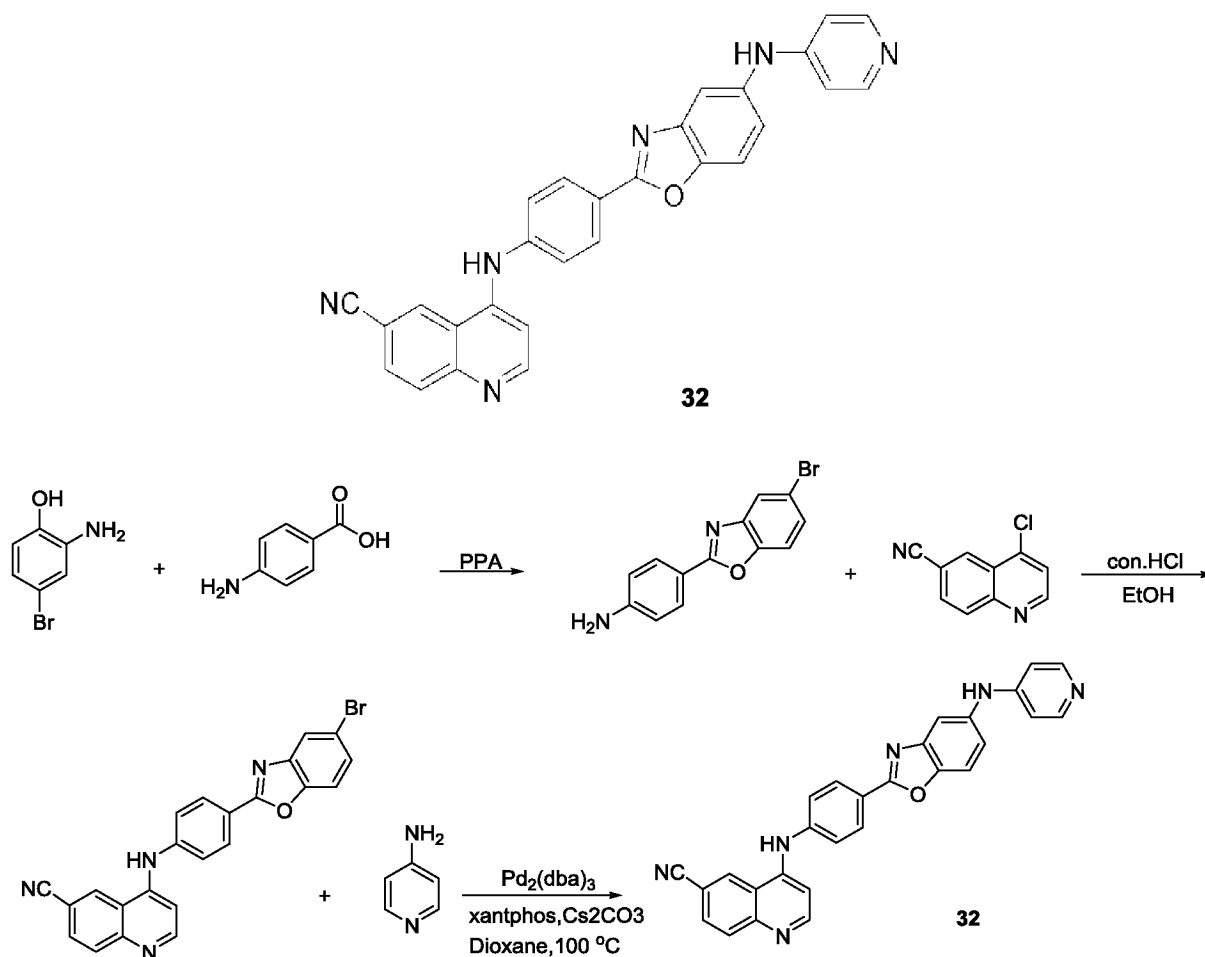
[0428] Этап а: К раствору Соединения 31-1 (294 мг, 1,47 ммоль) и Соединения 31-2 (163 мг, 1,47 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (716 мг, 2,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40 мг) и ксанфос (40 мг). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи, гасили водой, экстрагировали с помощью ЕА, промывали водой и рассолом, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:20$) с получением Соединения 31-3 (229 мг, 67 %).

[0429] Этап b: К перемешиваемому раствору Соединения 31-3 (229 мг, 0,98 ммоль) в THF (3 мл) добавляли Pd/C (20 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере H_2 , фильтровали и концентрировали с получением Соединения 31-4 (194 мг, 98 %) в виде масла.

[0430] Этап с: К перемешиваемому раствору соединения 31-4 (95 мг, 0,47 ммоль) и соединения 30-5 (пример 30) (102 мг, 0,47 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли EDCI (135 мг, 0,7 ммоль) и DMAP (85 мг, 0,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную смесь очищали препаративной HPLC с

получением Соединения 31 (N-(3-(2-фторпиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид) в виде белого твердого вещества (18 мг, 9,6 %): $C_{23}H_{18}FN_5O$; 499,42 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=400 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,44 мин, >95,00 % (214 нм).

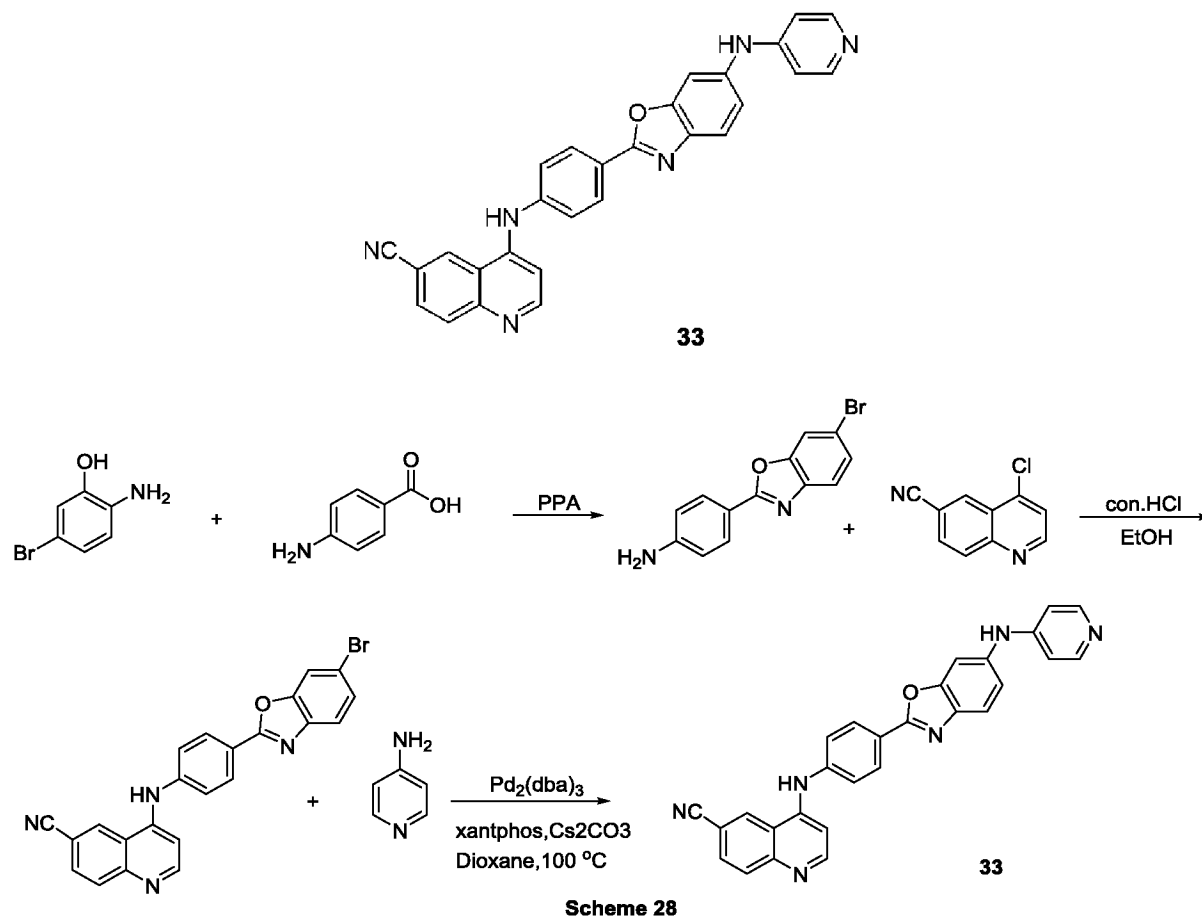
Пример 32: Соединение 32 (4-(4-(5-(пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2-ил)фениламино)хинолин-6-карбонитрил)



Scheme 27

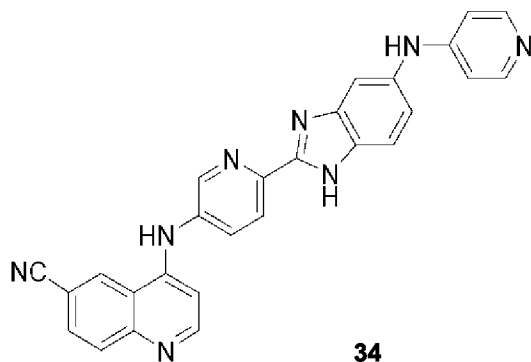
[0431] Соединение 32 получали способом, показанным на Схеме 27. **Соединение 32** (4-(4-(5-(пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2-ил)фениламино)хинолин-6-карбонитрил) получали, как показано на Схеме 27: $C_{28}H_{18}N_6O$; 454,48 г/моль; 12 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=455 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,88 мин, >95,00 % (214 нм).

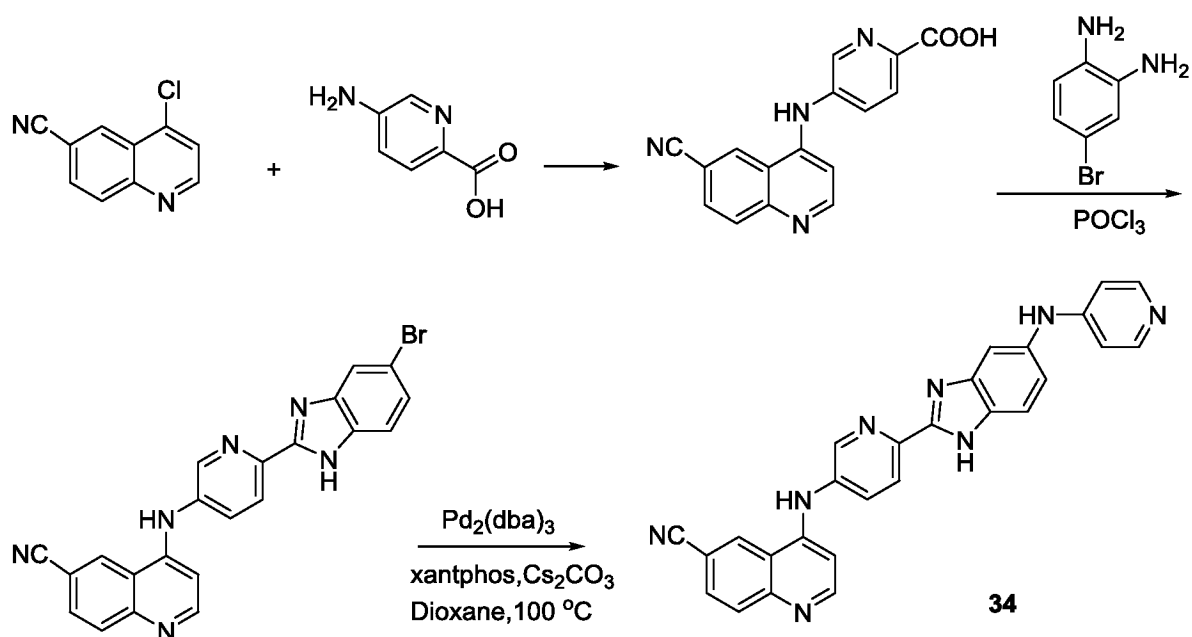
Пример 33: Соединение 33 (4-(4-(6-(пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2-ил)фениламино)хинолин-6-карбонитрил)



[0432] Соединение **33** получали способом, показанным на Схеме 28. Соединение **33** (4-(4-(6-(пиридин-4-иламино)бензо[d]оксазол-2-ил)фениламино)хинолин-6-карбонитрил) получали, как показано на Схеме 28: $C_{28}H_{18}N_6O$; 14 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=455 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,85 мин, >95,00 % (214 нм).

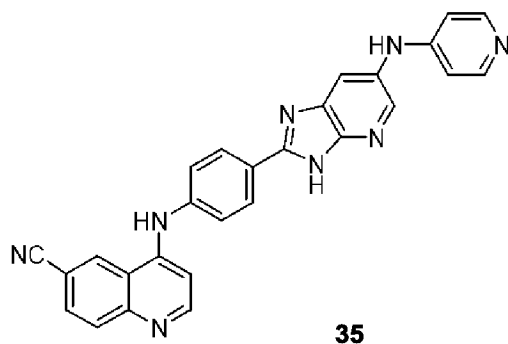
Пример 34: Соединение 34 (4-(6-(5-(пиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-иламино)хинолин-6-карбонитрил)

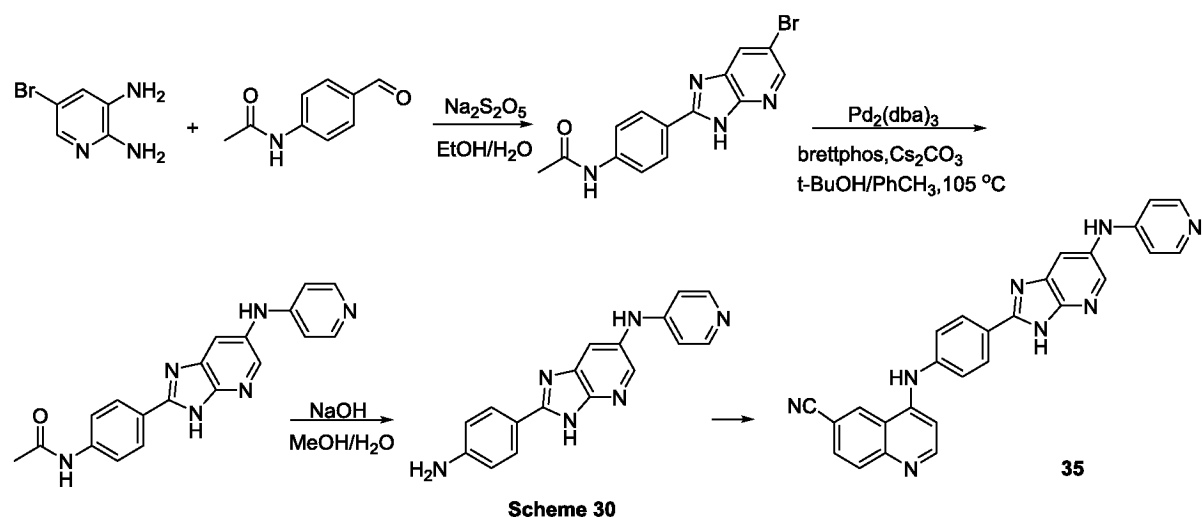




[0433] Соединение 34 получали способом, показанным на Схеме 29. **Соединение 34** (4-(6-(5-(пиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-иламино)хинолин-6-карбонитрил) получали, как показано на Схеме 29: $C_{27}H_{18}N_8$; 12 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=455 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,41 мин, >95,00 % (214 нм).

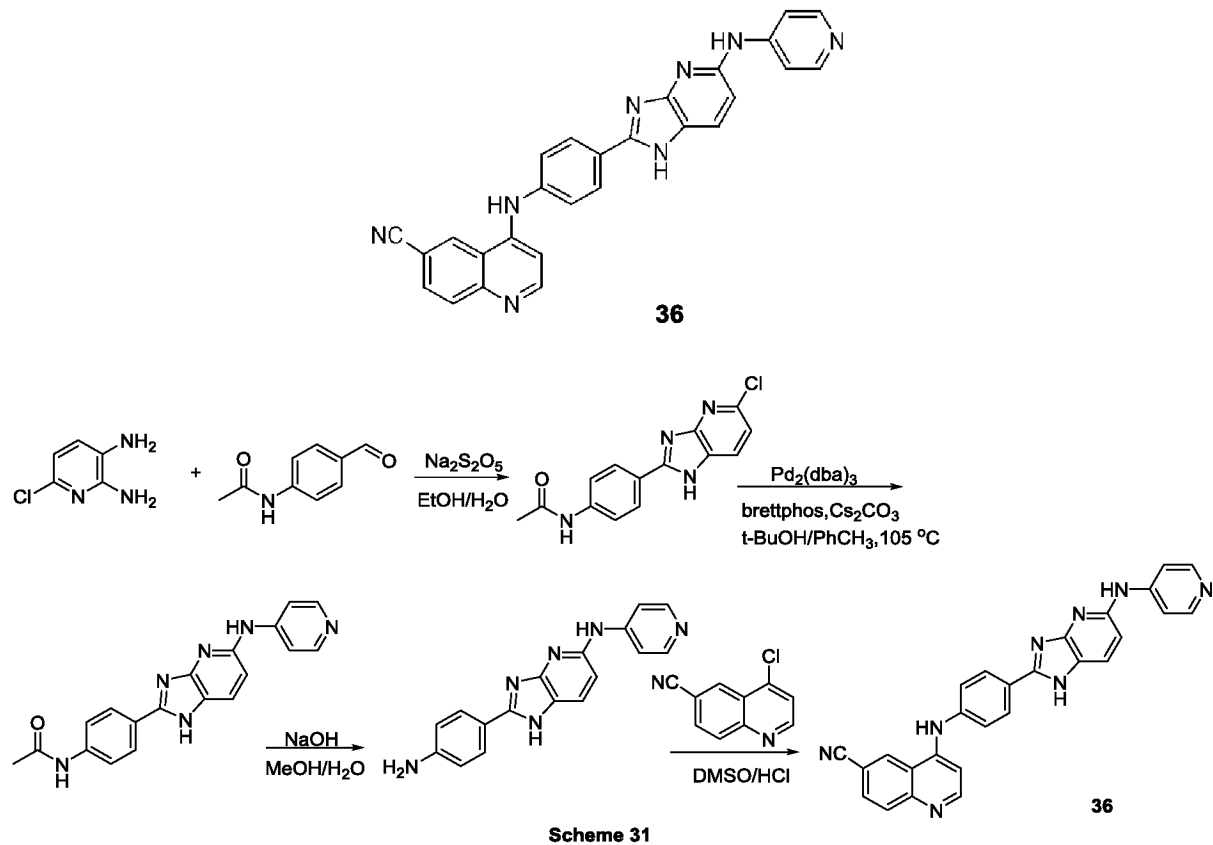
Пример 35: Соединение 35 (4-(4-(6-(пиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фениламино)хинолин-6-карбонитрил)





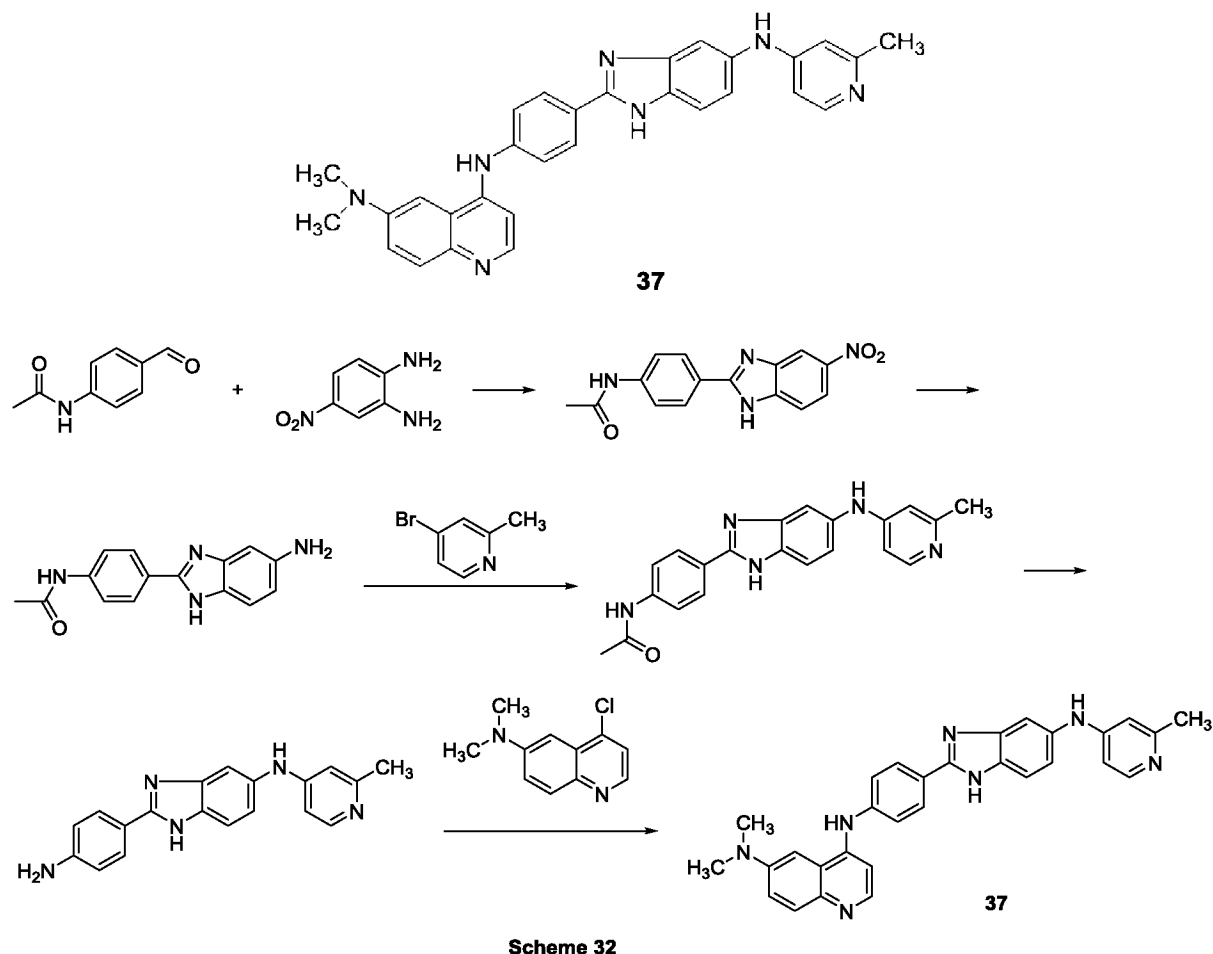
[0434] Соединение 35 получали способом, показанным на Схеме 30. **Соединение 35** (4-(4-(6-(пиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фениламино)хинолин-6-карбонитрил) получали, как показано на Схеме 30: $C_{27}H_{18}N_8$; 454,49 г/моль; 12 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=455 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,66 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 36: Соединение 36 (4-(4-(5-(пиридин-4-иламино)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фениламино)хинолин-6-карбонитрил)



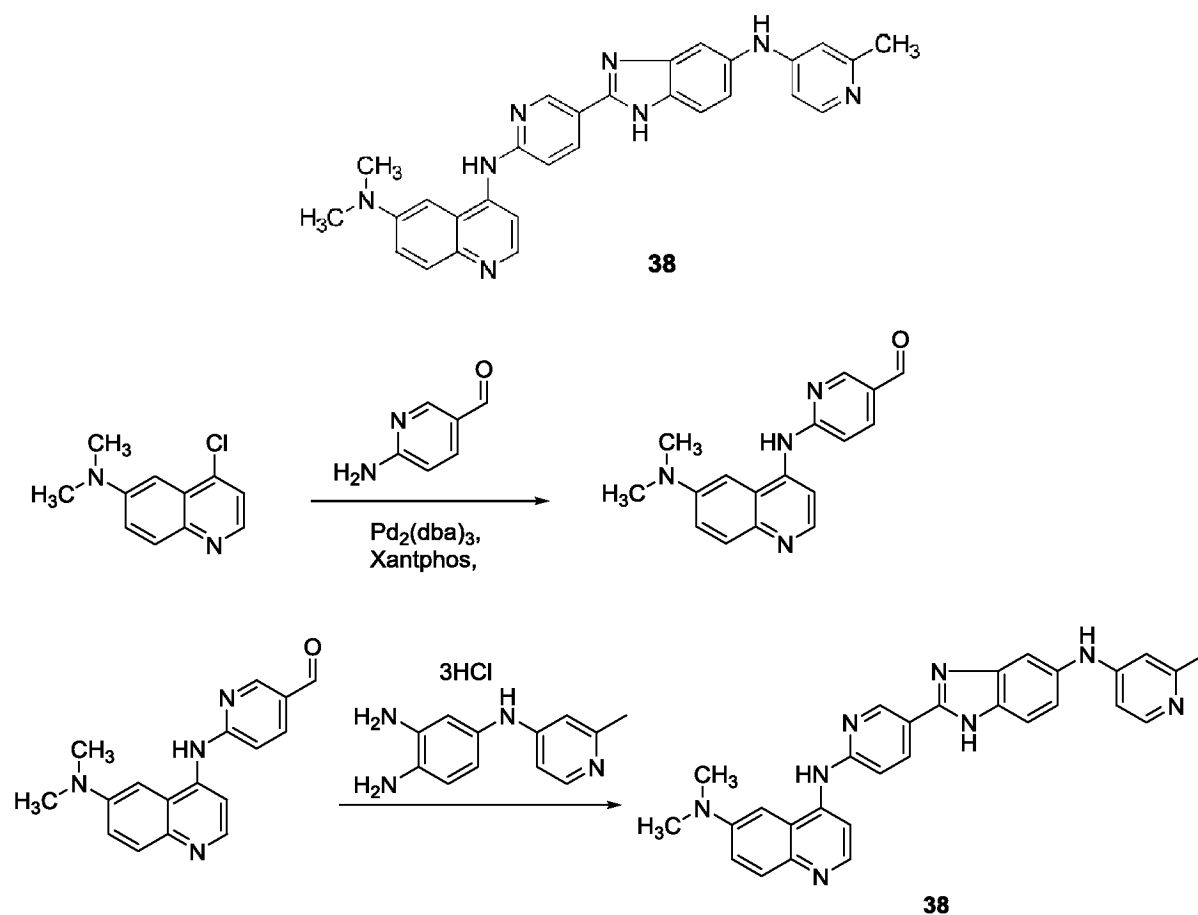
[0435] Соединение 36 получали способом, показанным на Схеме 31. **Соединение 36** (4-(4-(5-(пиридин-4-иламино)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фениламино)хинолин-6-карбонитрил) получали, как показано на Схеме 31: $C_{27}H_{18}N_8$; 454,49 г/моль; 11 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=455 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,66 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 37: Соединение 37 (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4,6-диамин)



[0436] Соединение 37 получали способом, показанным на Схеме 32. **Соединение 37** (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4,6-диамин) получали, как показано на Схеме 32: $C_{30}H_{27}N_7$; 485,60 г/моль; 10 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=486 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,58 мин, >95,00 % (214 нм).

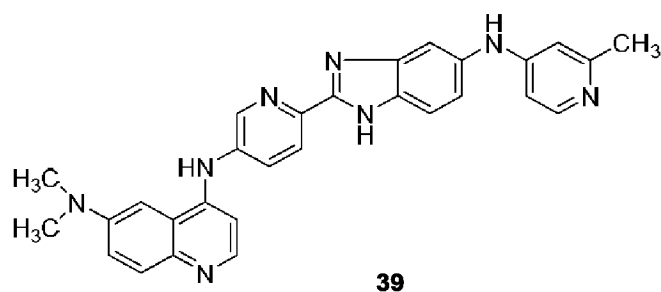
Пример 38: Соединение 38 (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(5-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил))хинолин-4,6-диамин)

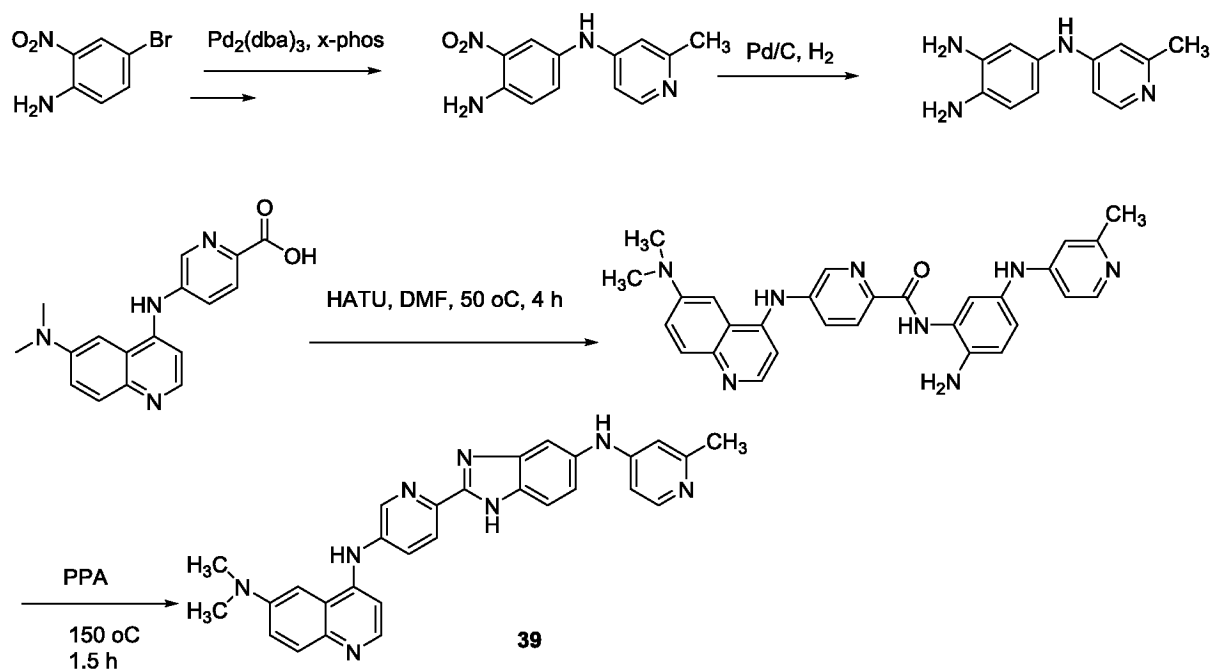


Scheme 33

[0437] **Соединение 38** получали способом, показанным на Схеме 33. **Соединение 38** (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(5-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4,6-диамин получали, как показано на Схеме 33: $C_{29}H_{26}N_8$ 8; 486,57 г/моль; 11 мг; темно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=487,0 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,39 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 39: Соединение 39 (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4,6-диамин)

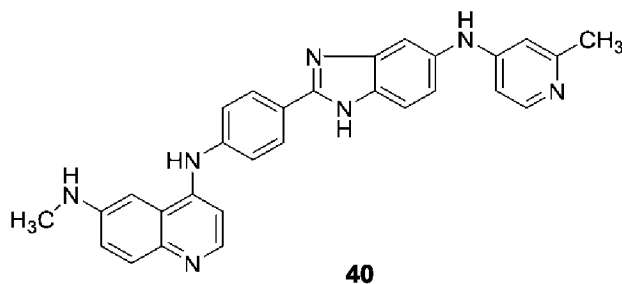


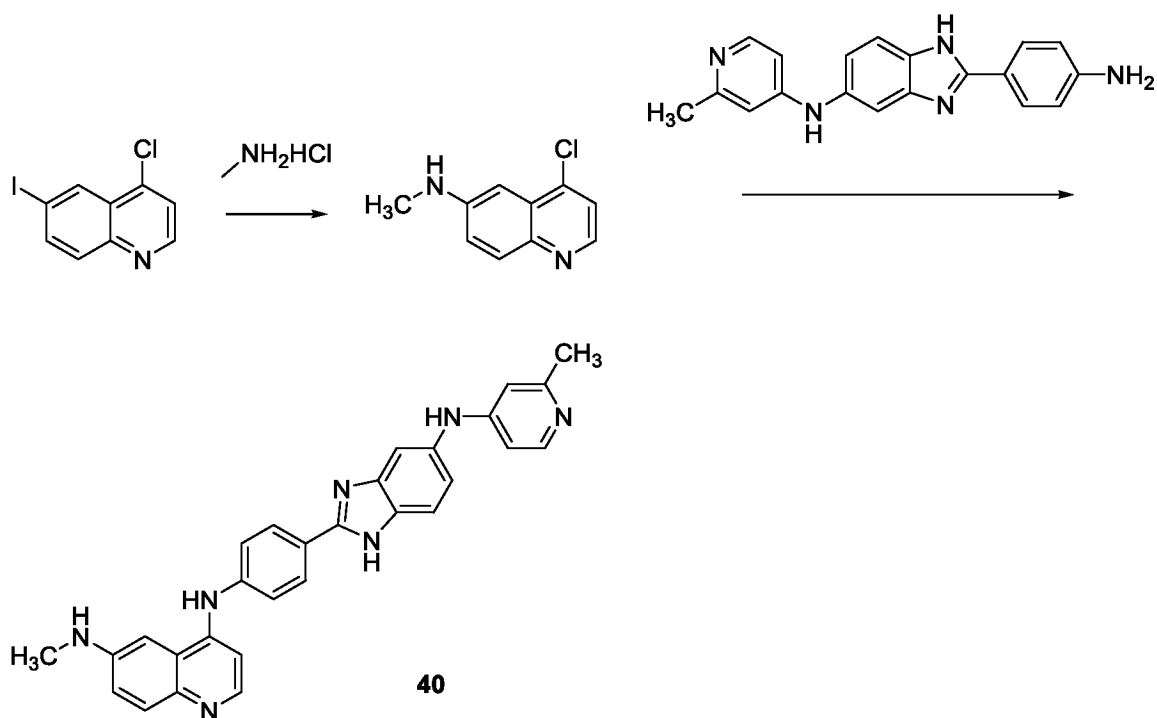


Scheme 34

[0438] Соединение 39 получали способом, показанным на Схеме 34. **Соединение 39** (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4,6-диамин) получали, как показано на Схеме 34: $C_{29}H_{26}N_8$; 486,58 г/моль; 18 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=487 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,38 мин, >95,00 % (214 нм).

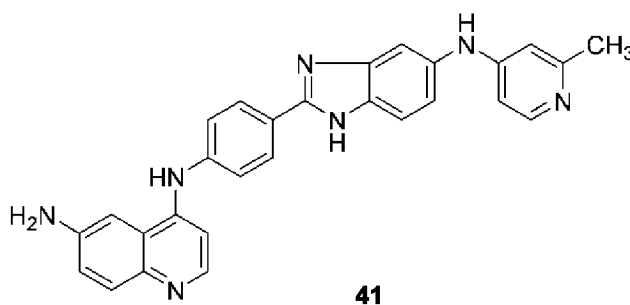
Пример 40: Соединение 40 (N^6 -methyl- N^4 -(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4,6-диамин)

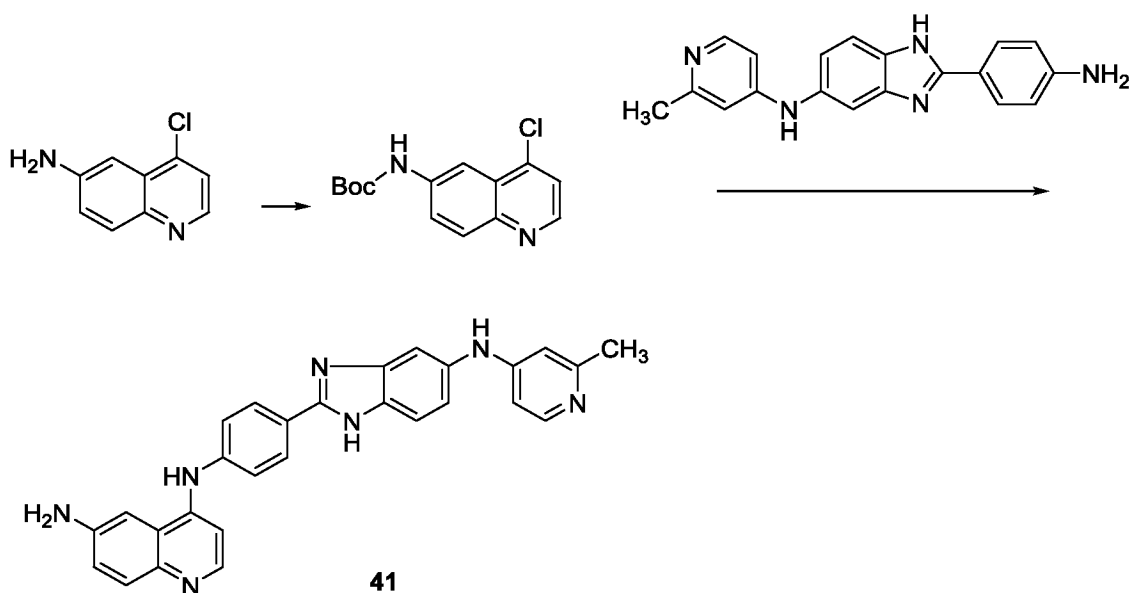


**Scheme 35**

[0439] Соединение 40 получали способом, показанным на Схеме 35. **Соединение 40** (N^6 -метил- N^4 -(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4,6-диамин получали, как показано на Схеме 35: $C_{29}H_{25}N_7$; 471,57 г/моль; 10 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=472 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,51 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 41: Соединение 41 (N^4 -(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4,6-диамин)

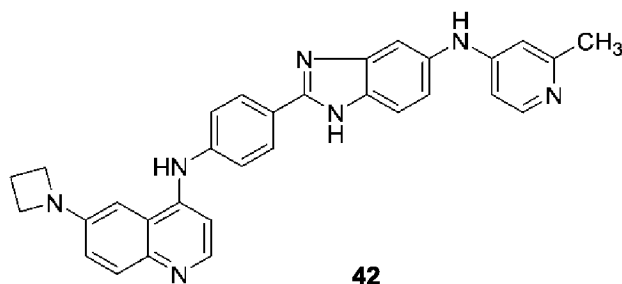


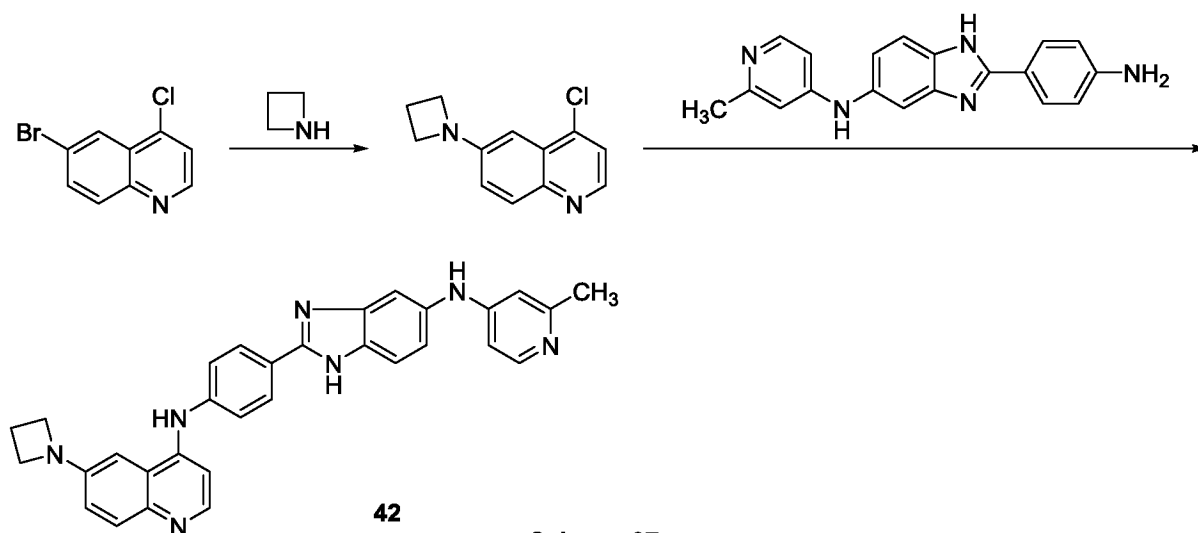


Scheme 36

[0440] Соединение 41 получали способом, показанным на Схеме 36. **Соединение 41** (N^4 -(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4,6-диамин) получали, как показано на Схеме 36: $C_{28}H_{23}N_7$; 457,54 г/моль; 11 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=458 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,47 мин, >95,00 % (214 нм).

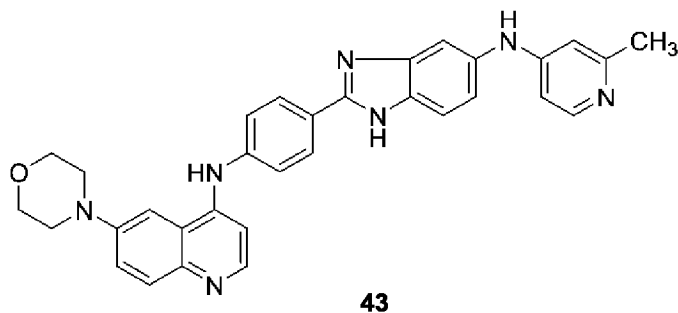
Пример 42: Соединение 42 (6-(азетидин-1-ил)-N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин)

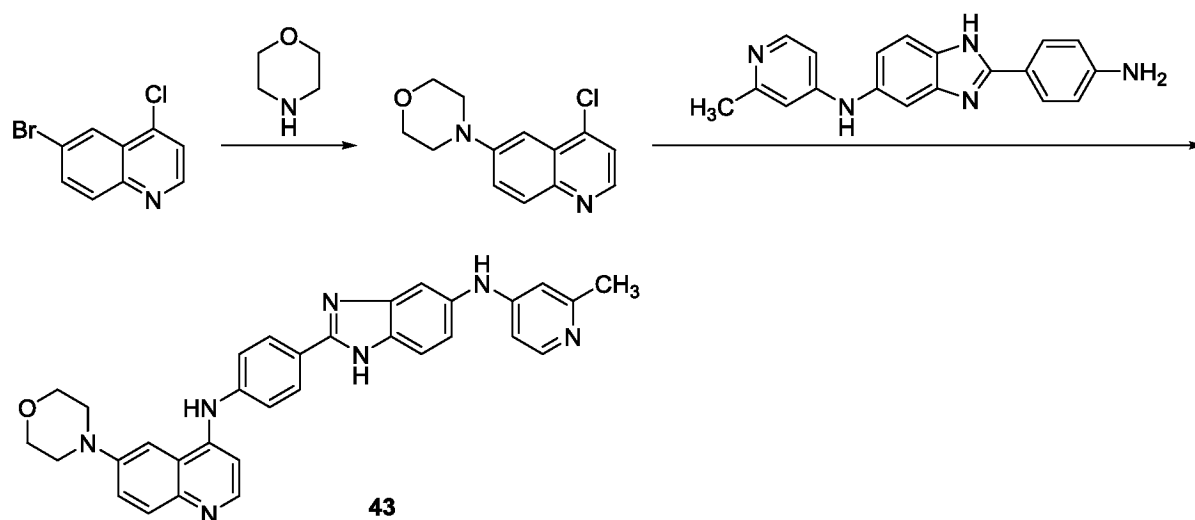




[0441] Соединение 42 получали способом, показанным на Схеме 37. **Соединение 42** (6-(азетидин-1-ил)-N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 37: $C_{31}H_{27}N_7$; 497,61 г/моль; 15 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=498 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,50 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 43: Соединение 43 (N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-6-морфолинохинолин-4-амин)

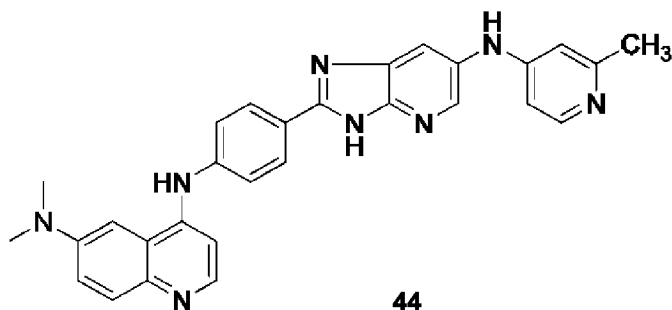


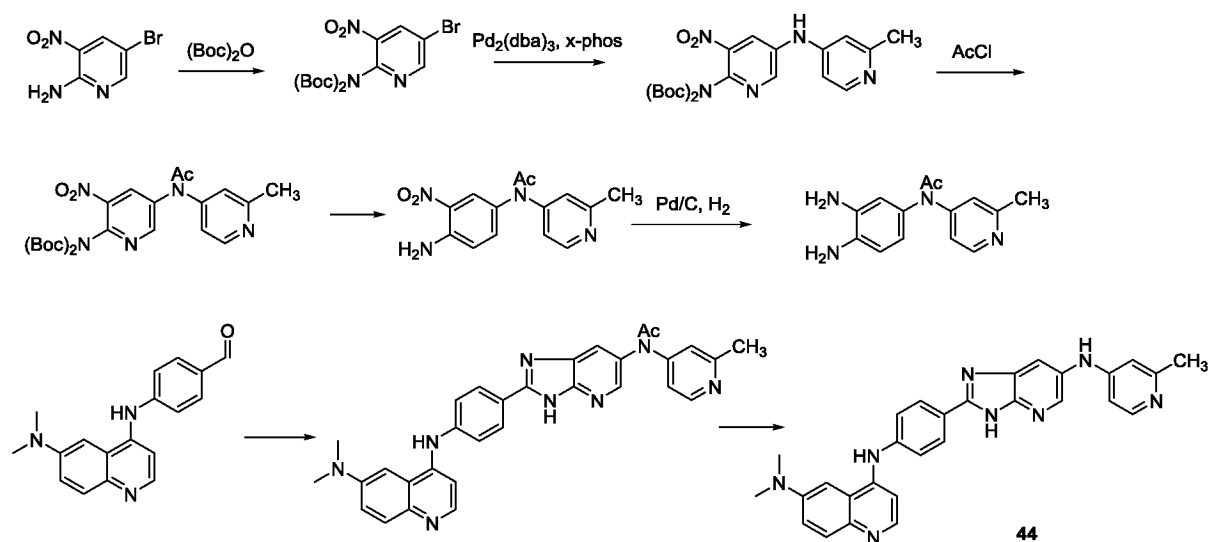


Scheme 38

[0442] Соединение 43 получали способом, показанным на Схеме 38. **Соединение 43** (N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-6-морфолинохинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 38: $C_{32}H_{29}N_7O$; 527,63 г/моль; 16 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=528 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,51 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 44: Соединение 44 (N⁶,N⁶-диметил-N⁴-(4-(6-(2-метилпиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фенил))хинолин-4,6-диамин)

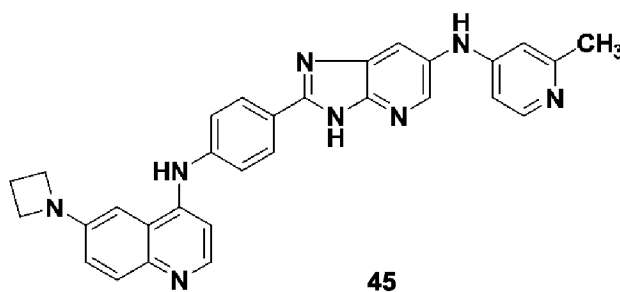


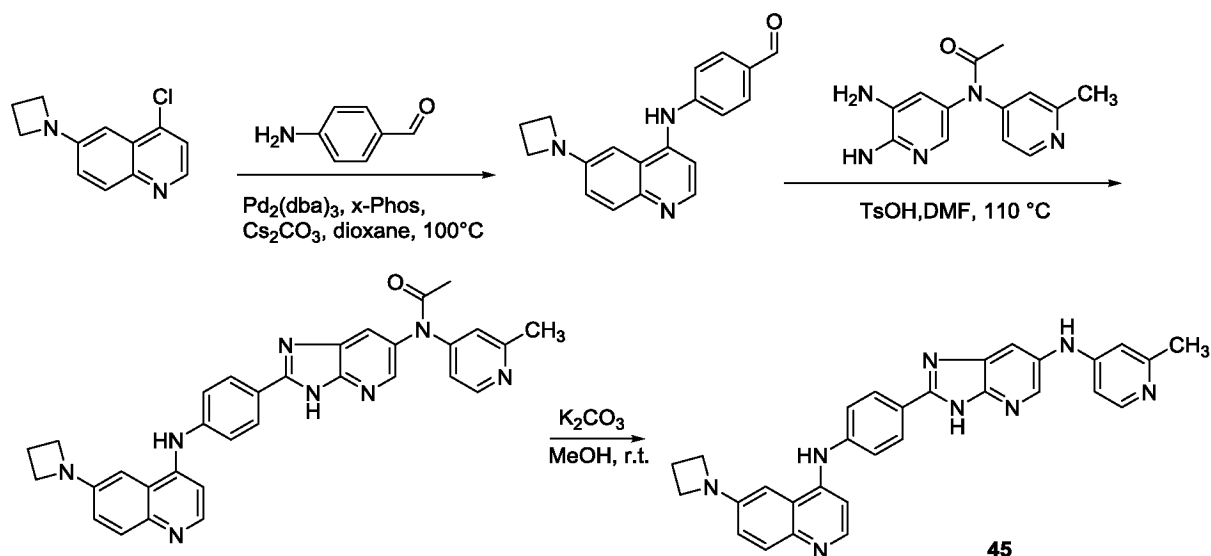


Scheme 39

[0443] Соединение 44 получали способом, показанным на Схеме 39. **Соединение 44** (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(4-(6-(2-метилпиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фенил)хинолин-4,6-диамин получали, как показано на Схеме 39: $C_{29}H_{26}N_8$ 8; 486,57 г/моль; 20 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=487 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,37 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 45: Соединение 45 (6-(азетидин-1-ил)-N-(4-(6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фенил)хинолин-4-амин)

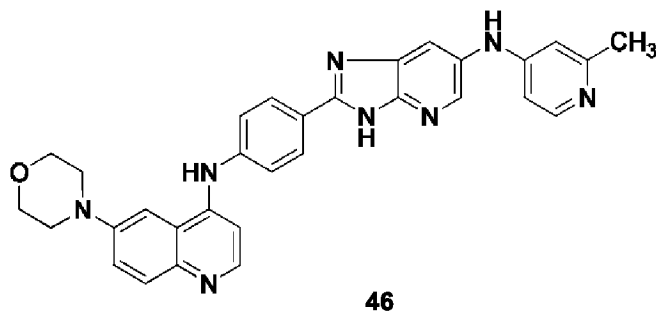


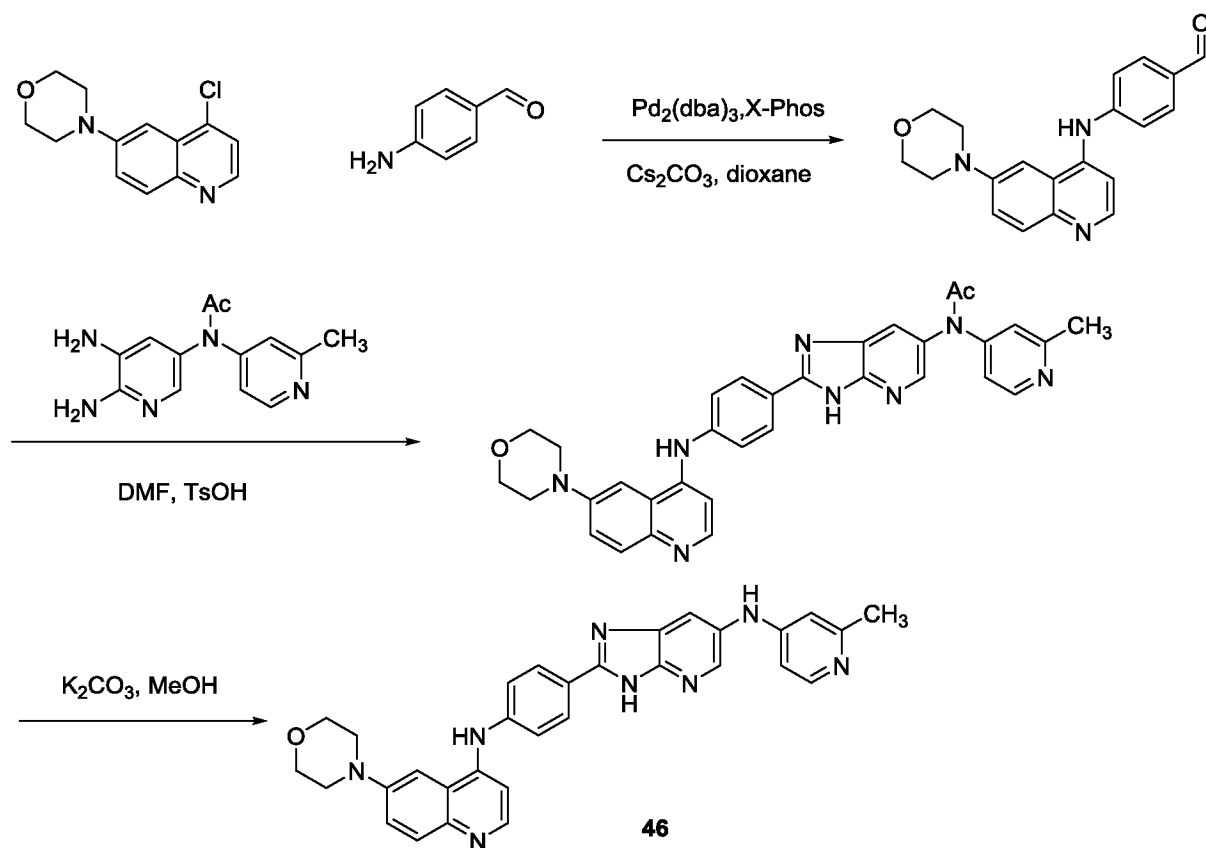


Scheme 40

[0444] **Соединение 45** получали способом, показанным на Схеме 40. **Соединение 45** (6-(азетидин-1-ил)-N-(4-(6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фенил)хинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 40: $C_{30}H_{26}N_8$; 498,594 г/моль; 15 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=499,0 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,22 мин, >95,00 % (214 нм).

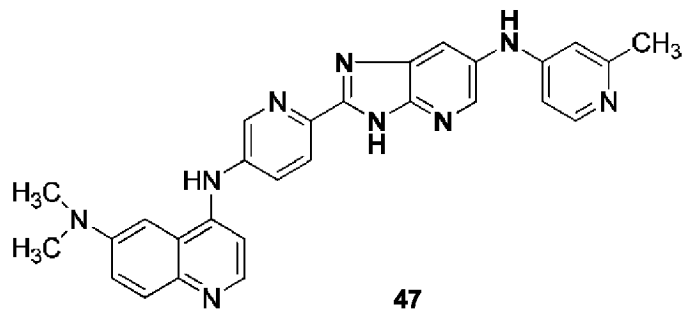
Пример 46: Соединение 46 (N-(4-(6-(2-метилпиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фенил)-6-морфолинохинолин-4-амин)



**Scheme 41**

[0445] **Соединение 46** получали способом, показанным на Схеме 41. **Соединение 46** (N-(4-(6-(2-метилпиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фенил)-6-морфолинохинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 41: $C_{31}H_{28}N_8O$; 528,61 г/моль; 20 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=529 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,32 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 47: Соединение 47 N⁶,N⁶-диметил-N⁴-(6-(6-(2-метилпиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4,6-диамин)



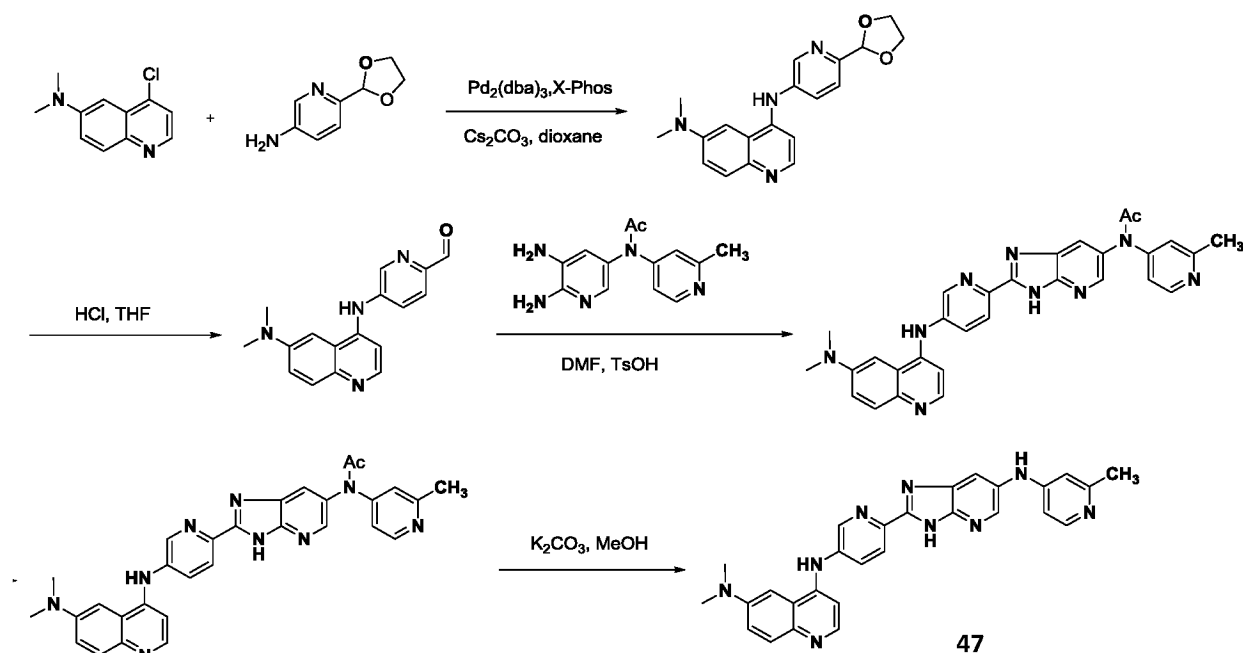
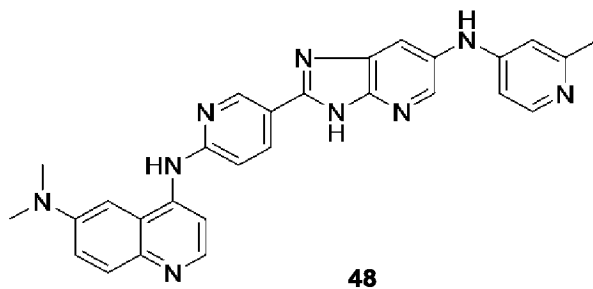
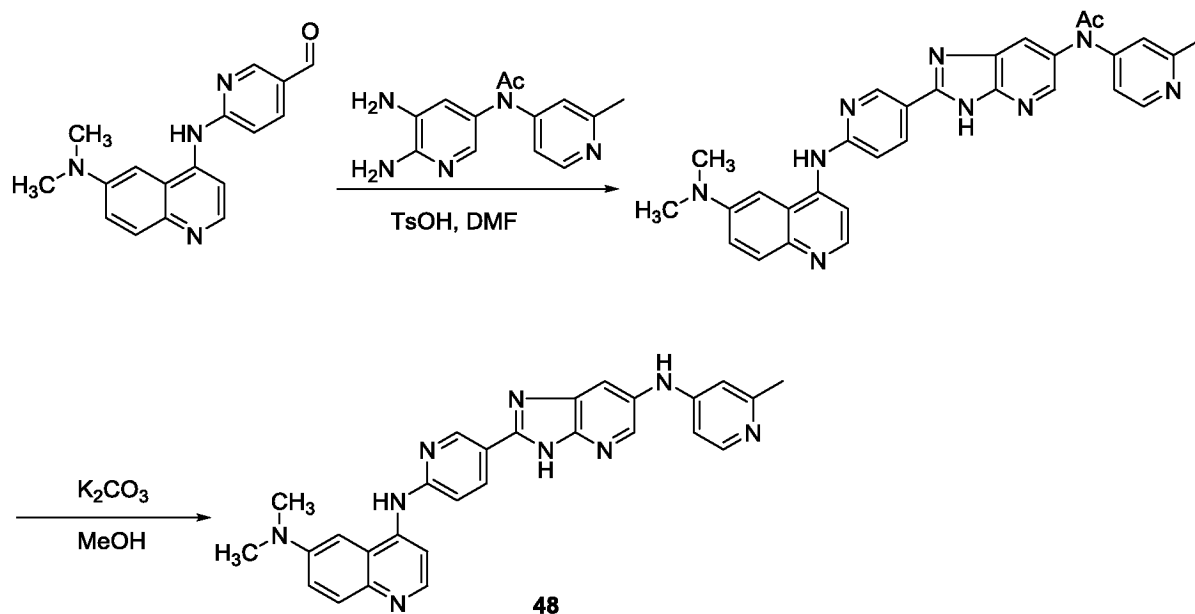


Схема 42

[0446] Соединение 47 получали способом, показанным на Схеме 42. Соединение 47 (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(6-(6-(2-метилпиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4,6-диамин) получали, как показано на Схеме 42: $C_{28}H_{25}N_9$; 487,56 г/моль; 15 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=488 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,35 мин, >95,00 % (214 нм).

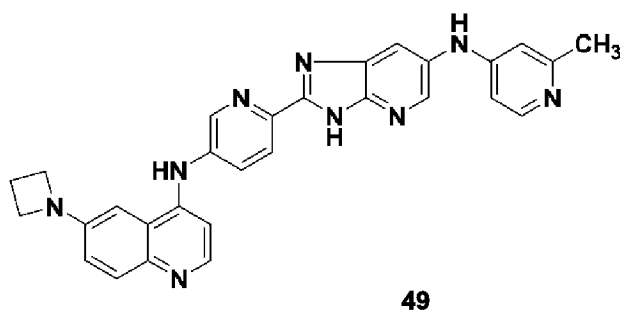
Пример 48: Соединение 48 (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(5-(6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4,6-диамин)

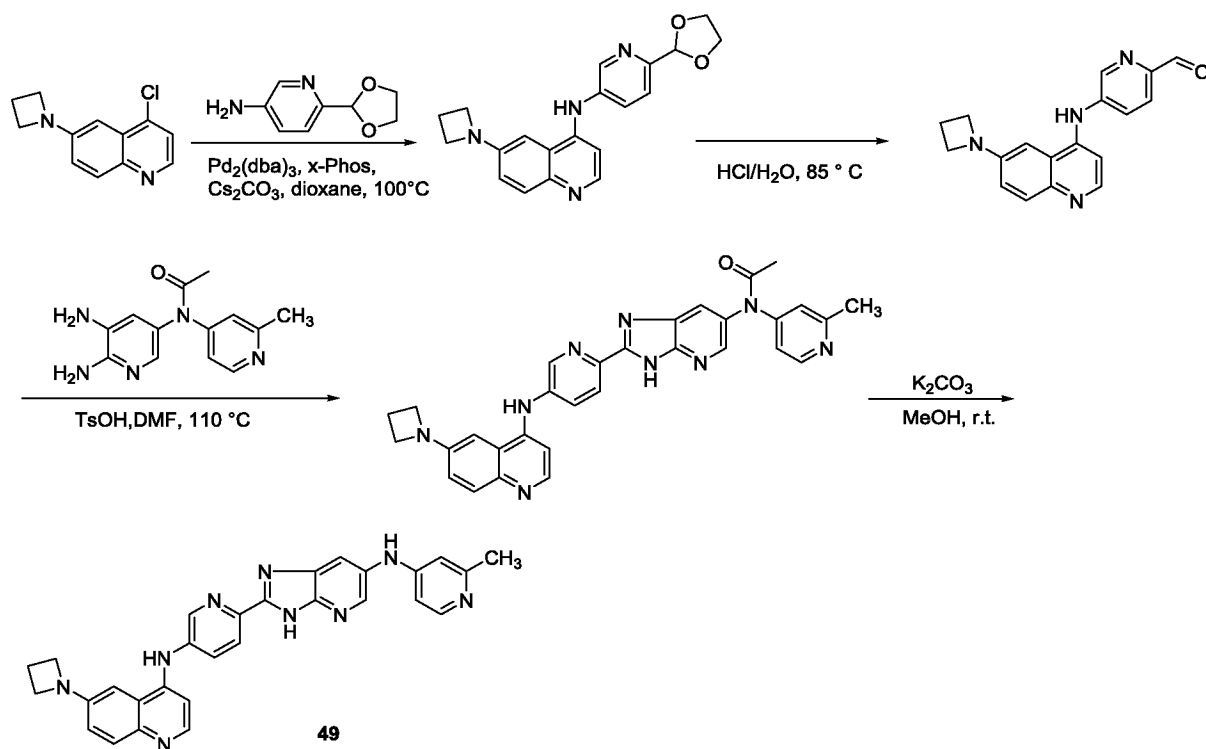


**Scheme 43**

[0447] **Соединение 48** получали способом, показанным на Схеме 43. **Соединение 48** (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(5-(6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4,6-диамин получали, как показано на Схеме 43: $C_{28}H_{25}N_9$; 487,57 г/моль; 11 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=488 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,23 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 49: Соединение 49 (6-(азетидин-1-ил)-N-(6-(6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4-амин)

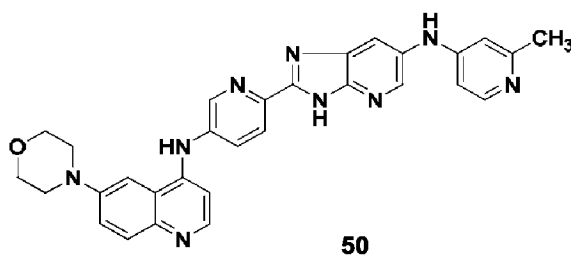


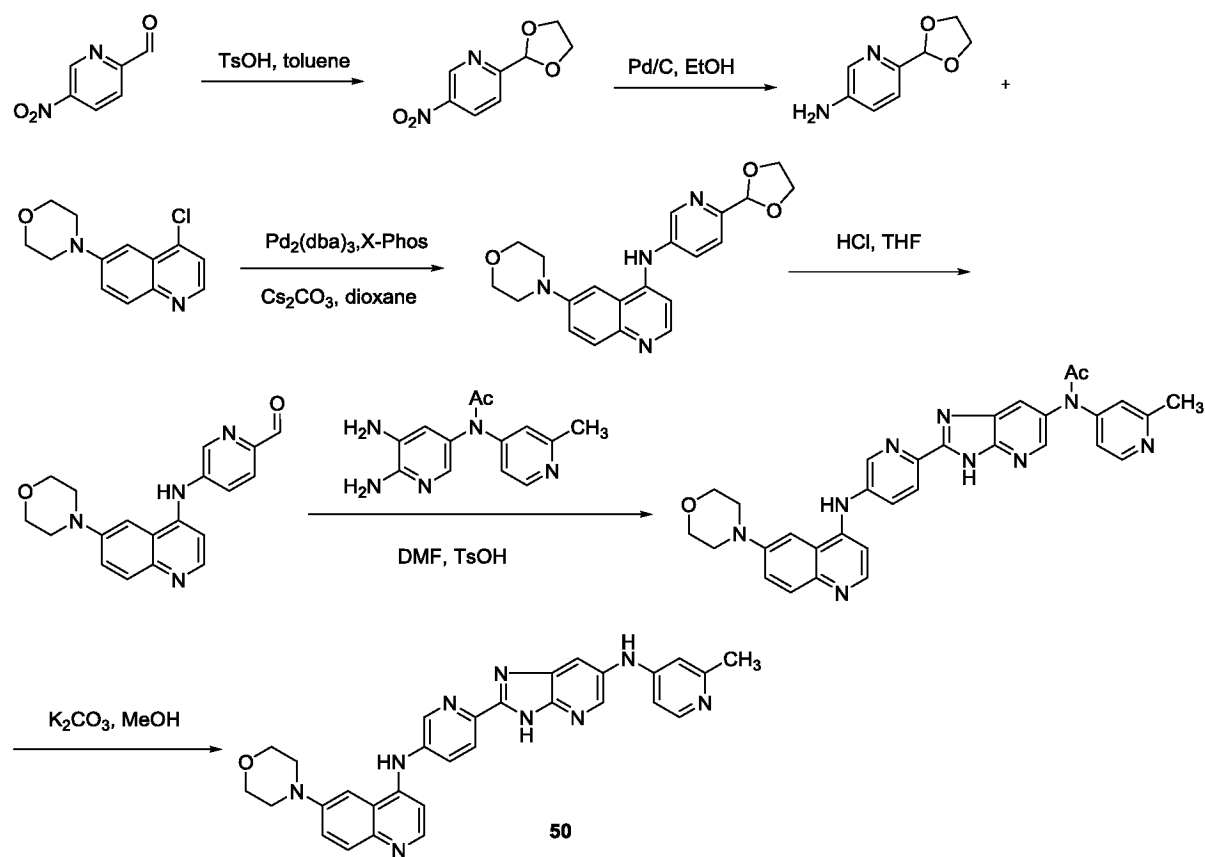


Scheme 44

[0448] Соединение 49 получали способом, показанным на Схеме 44. **Соединение 49** (6-(азетидин-1-ил)-N-(6-(6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 44: $C_{29}H_{25}N_9$; 499,582 г/моль; 13 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=500,1 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,35 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 50: Соединение 50 (N-(6-(6-(2-метилпиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин)

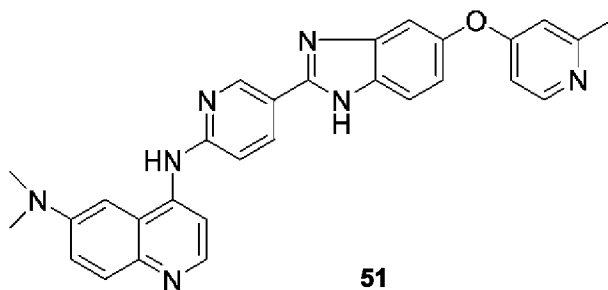


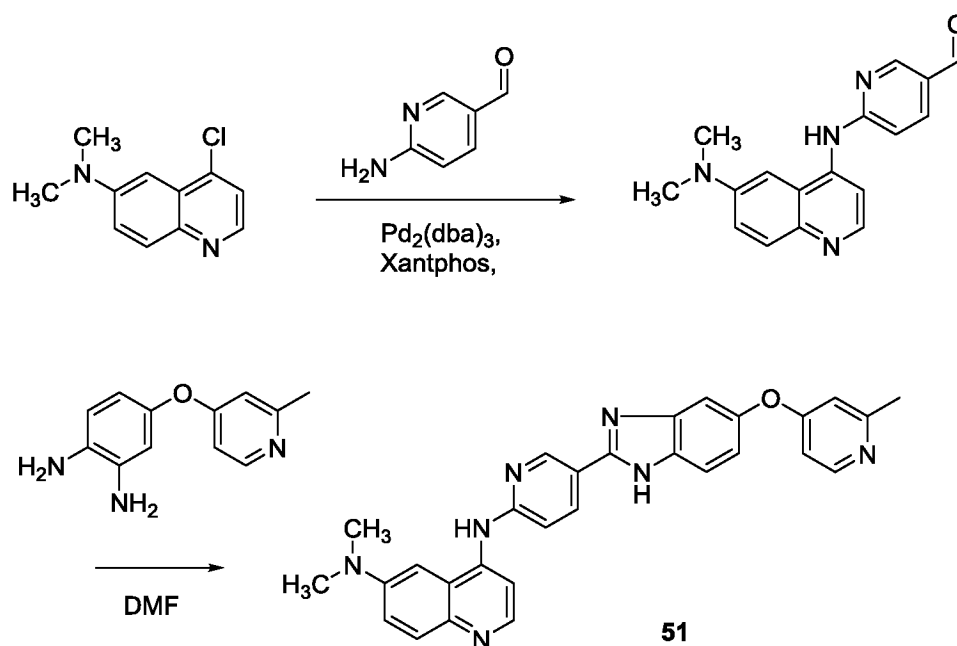


Scheme 45

[0449] **Соединение 50** получали способом, показанным на Схеме 45. **Соединение 50** (N-(6-(6-(2-метилпиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 45: $C_{30}H_{27}N_9O$; 529,60 г/моль; 20 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=530 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,31 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 51: Соединение 51 (N⁶,N⁶-диметил-N⁴-(5-(5-((2-метилпиридин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4,6-диамин)

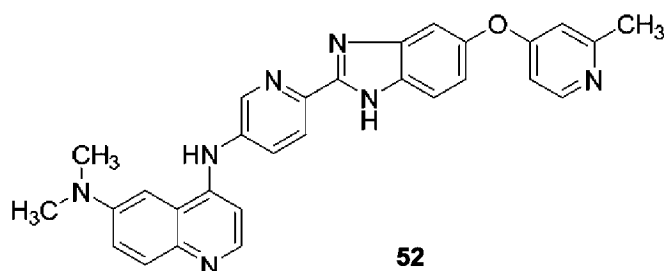


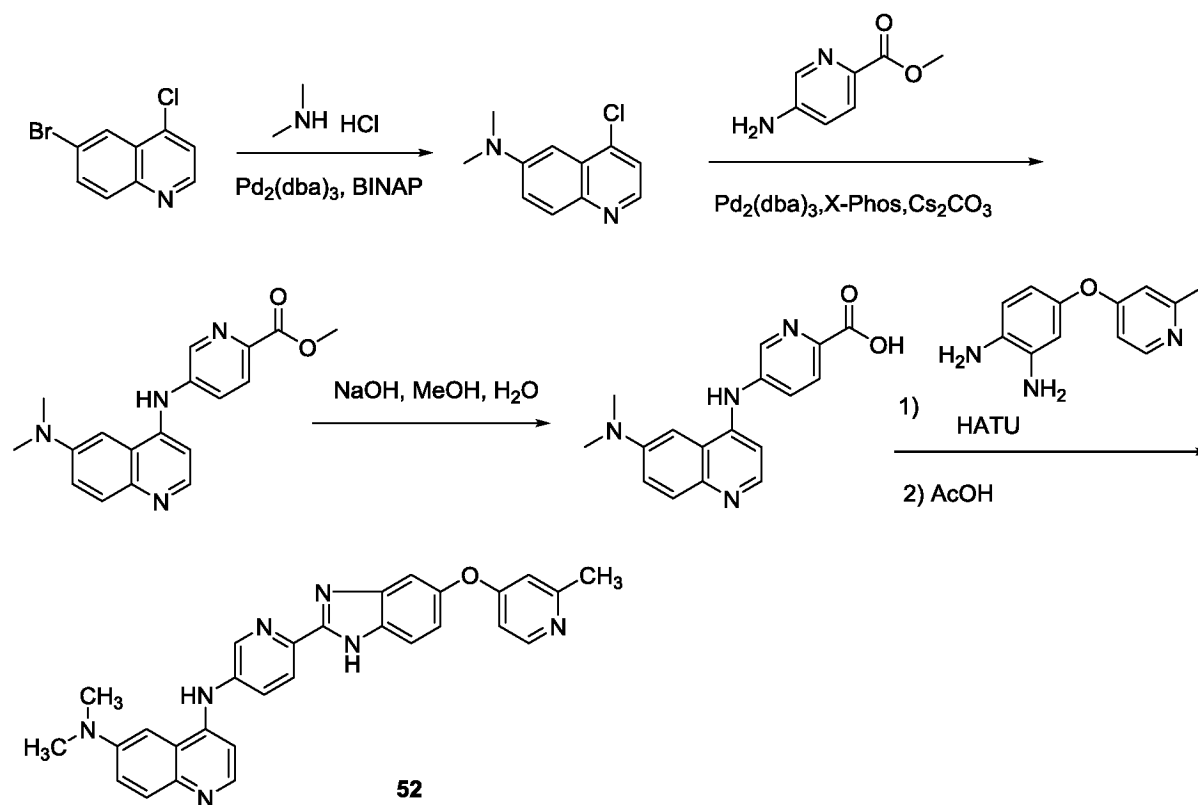


Scheme 46

[0450] Соединение **51** получали способом, показанным на Схеме 46. Соединение **51** (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(5-(5-((2-метилпиридин-4-ил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4,6-диамин) получали, как показано на Схеме 46: $C_{29}H_{25}N_7O$; 487,57 г/моль; 13 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=488 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,66 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 52: Соединение 52 (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)окси)-1H бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4,6-диамин)

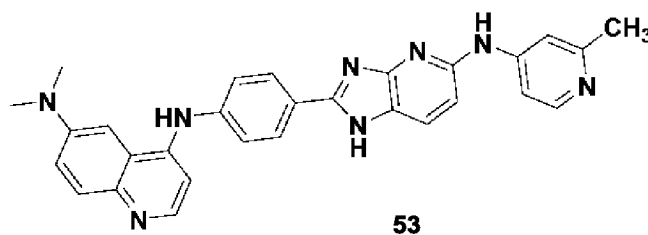


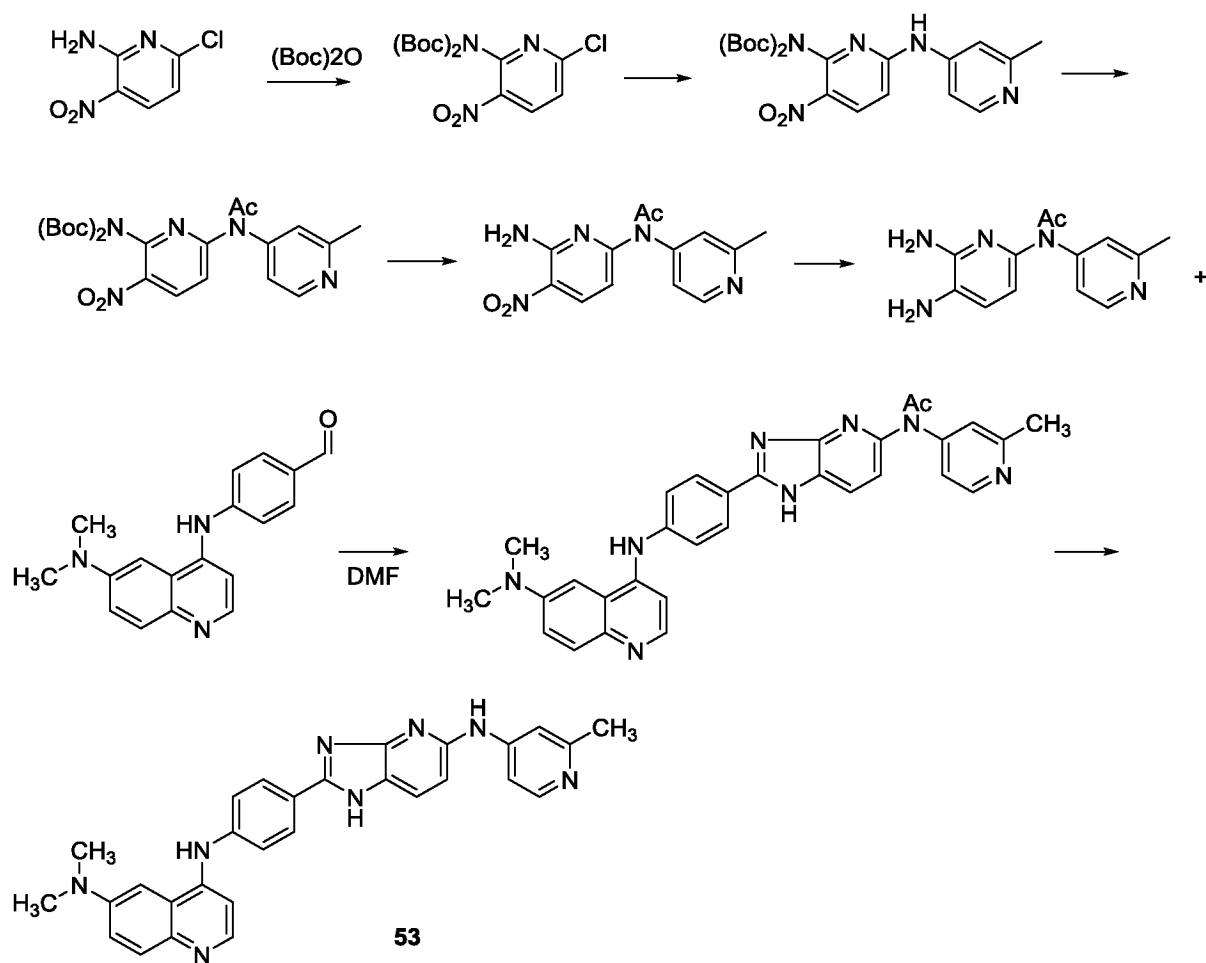


Scheme 47

[0451] **Соединение 52** получали способом, показанным на Схеме 47. **Соединение 52** (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)окси)-1H бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4,6-диамин) получали, как показано на Схеме 47: $C_{29}H_{25}N_7O$; 487,57 г/моль; 25 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=488 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,78 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 53: Соединение 53 (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фенил)хинолин-4,6-диамин)

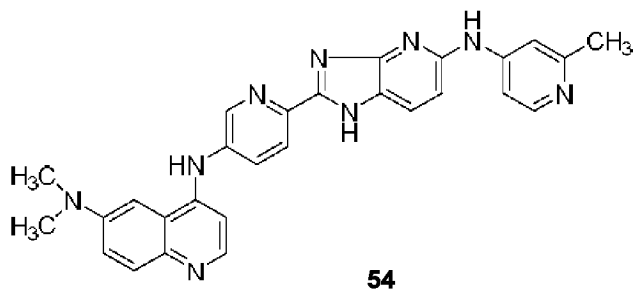


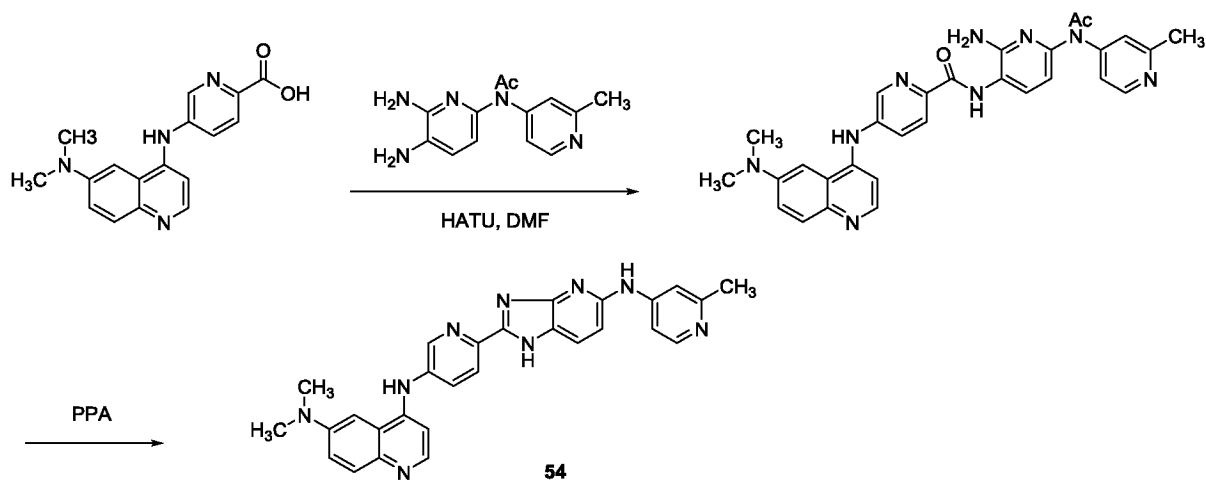


Scheme 48

[0452] **Соединение 53** получали способом, показанным на Схеме 48. **Соединение 53** (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)фенил)хинолин-4,6-диамин получали, как показано на Схеме 48: $C_{29}H_{26}N_8$; 486,58 г/моль; 18 мг; желто-коричневое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=487 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,401 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 54: Соединение 54 (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4,6-диамин)



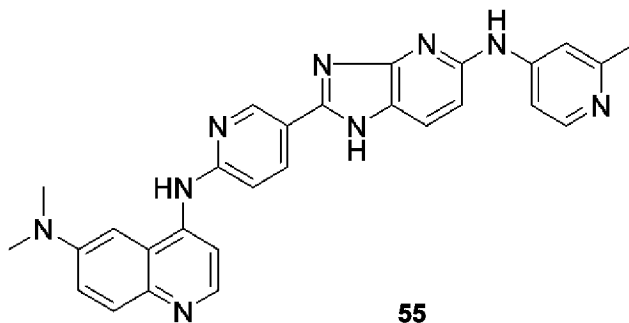


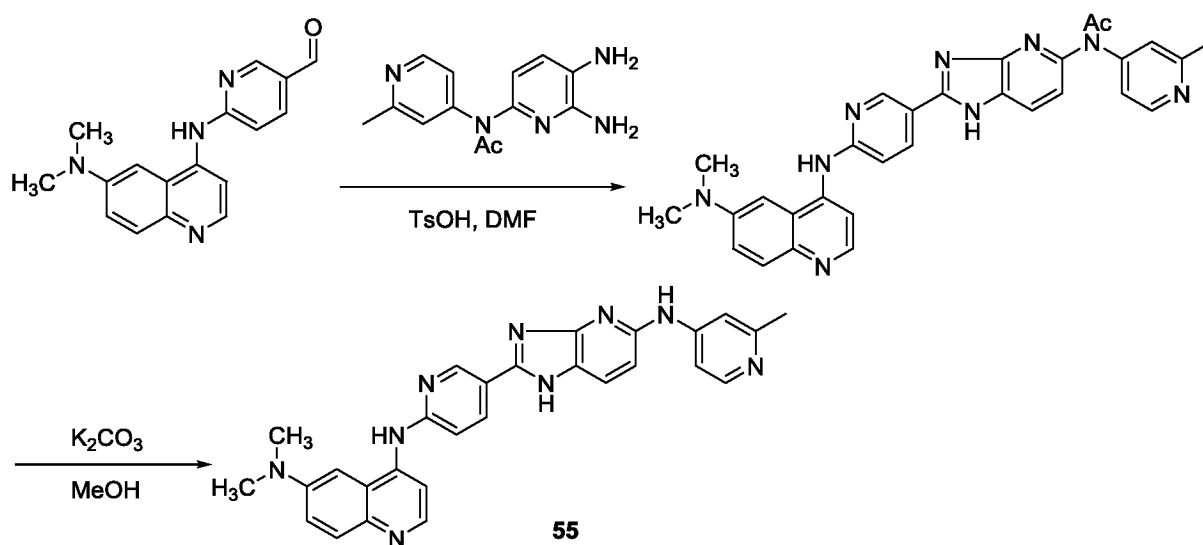
Scheme 49

[0453] **Соединение 54** получали способом, показанным на Схеме 49. **Соединение 54** (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4,6-диамин) получали, как показано на Схеме 49:

$C_{28}H_{25}N_9$; 487,57 г/моль; 14 мг; серое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд = 488 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,39 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 55: Соединение 55 (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(5-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-yl)хинолин-4,6-диамин)



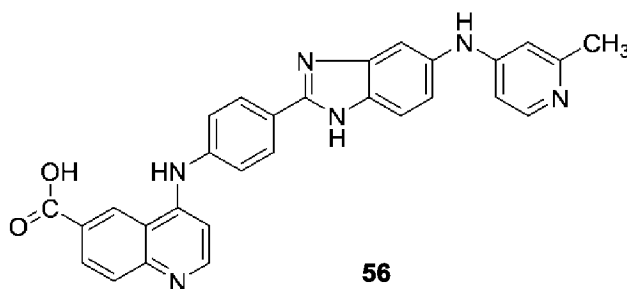


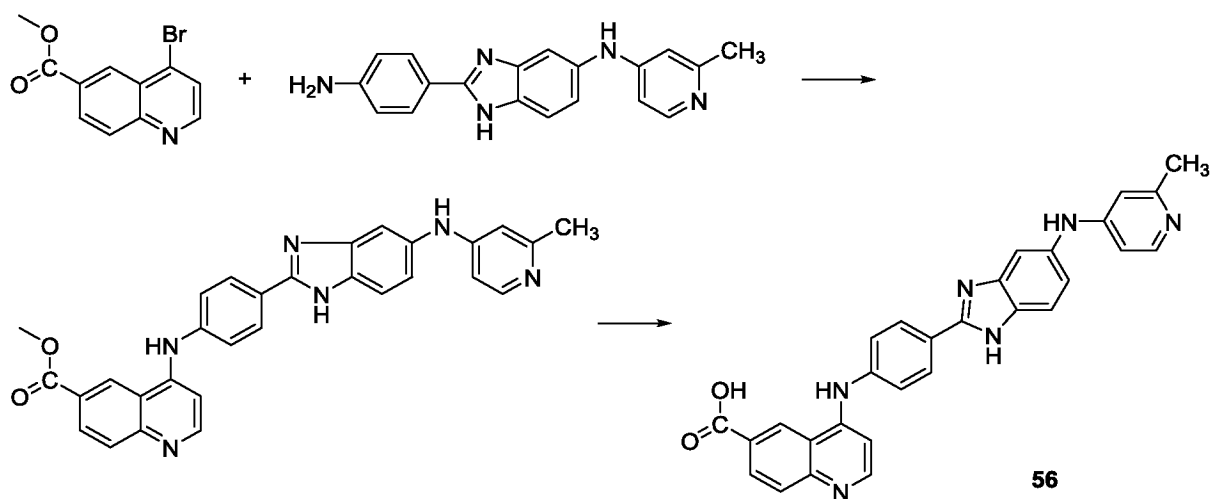
Scheme 50

[0454] **Соединение 55** получали способом, показанным на Схеме 50. **Соединение 55** (N^6, N^6 -диметил- N^4 -(5-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4,6-диамин) получали, как показано на Схеме 50:

$C_{28}H_{25}N_9$; 487,57 г/моль; 10,3 мг; зеленое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд = 488 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,403 мин, >95,00 % (214 нм).

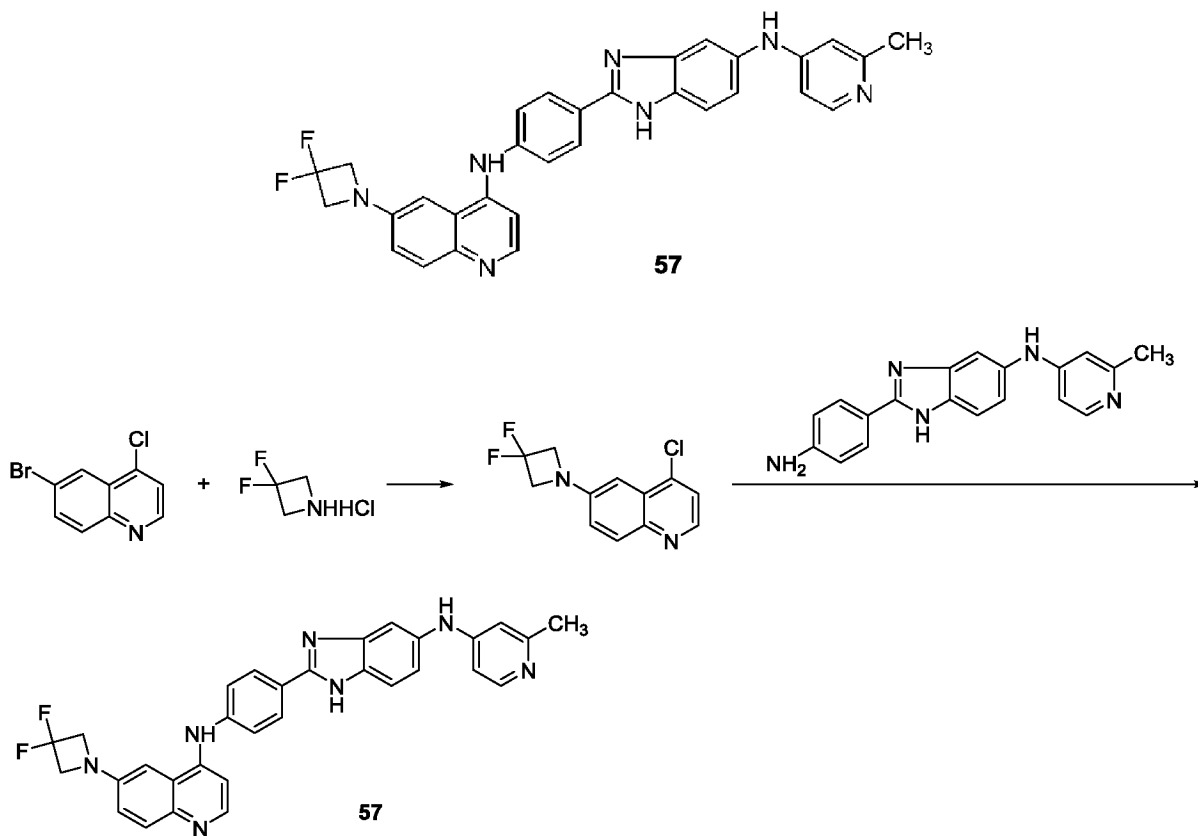
Пример 56: Соединение 56 (4-((4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)амино)хинолин-6-карбоновая кислота)



**Scheme 51**

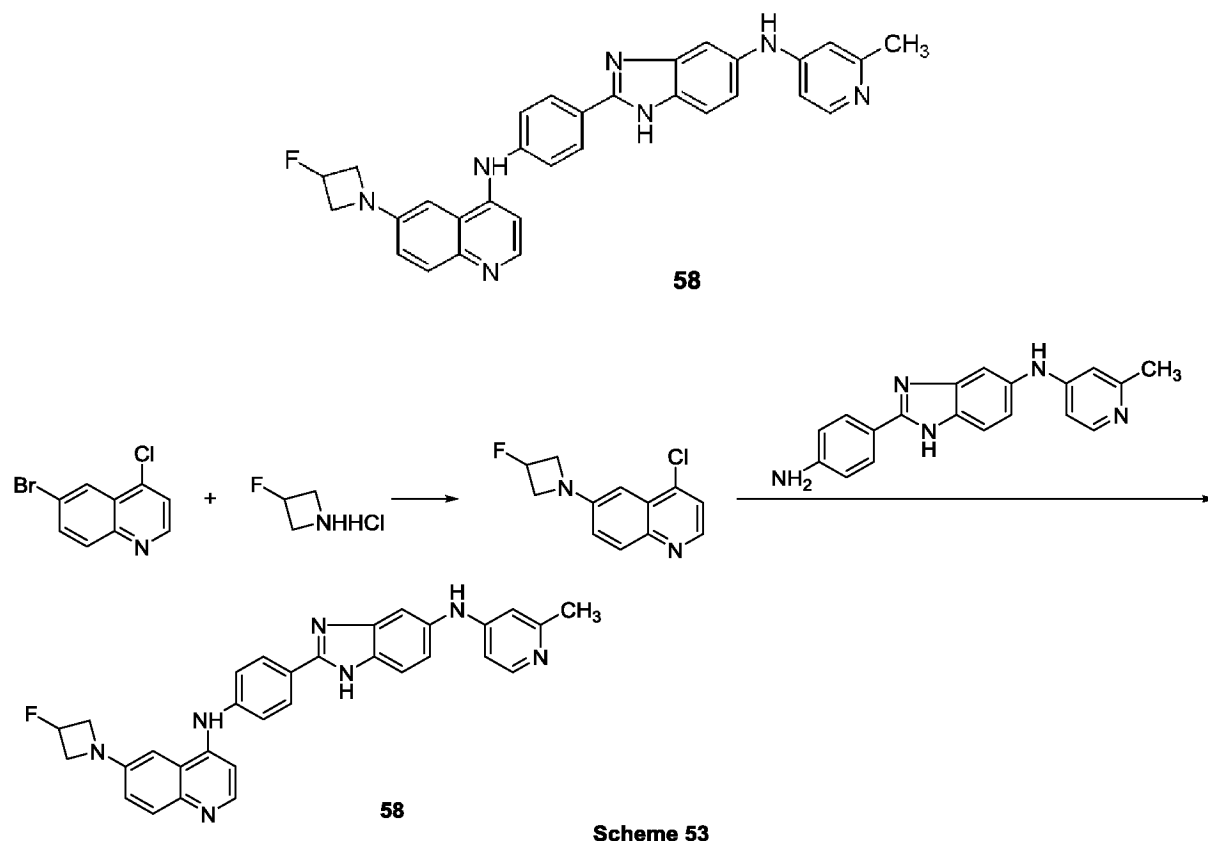
[0455] **Соединение 56** получали способом, показанным на Схеме 51. **Соединение 56** (4-((4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)амино)хинолин-6-карбоновая кислота) получали, как показано на Схеме 51: $C_{29}H_{22}N_6O_2$; 486,54 г/моль; 11 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=487 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,39 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 57: Соединение 57 (6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-(4-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) фенил)хинолин-4-амин)

**Scheme 52**

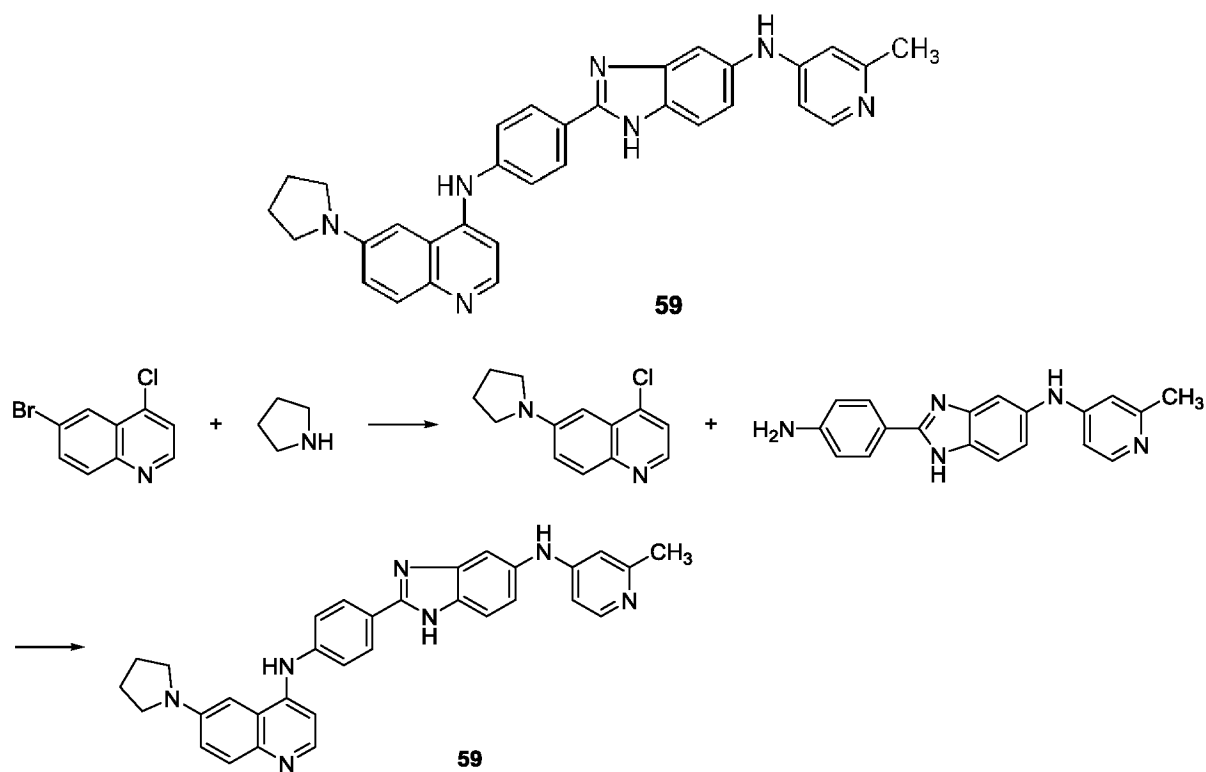
[0456] Соединение 57 получали способом, показанным на Схеме 52. **Соединение 57** (6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-(4-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 52: $C_{31}H_{25}F_2N_7$; 533,57 г/моль; 12 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=534 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,55 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 58: Соединение 58 (6-(3-фторазетидин-1-ил)-N-(4-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин)



[0457] Соединение 58 получали способом, показанным на Схеме 53. **Соединение 58** (6-(3-фторазетидин-1-ил)-N-(4-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 53: $C_{31}H_{26}FN_7$; 515,58 г/моль; 18 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=516 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,49 мин, >95,00 % (214 нм).

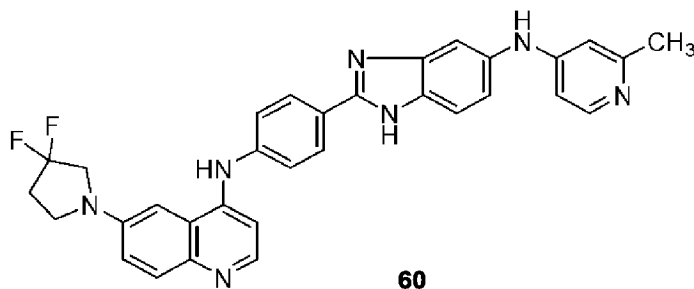
Пример 59: Соединение 59 (N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-6-(пирролидин-1-ил))хинолин-4-амин)

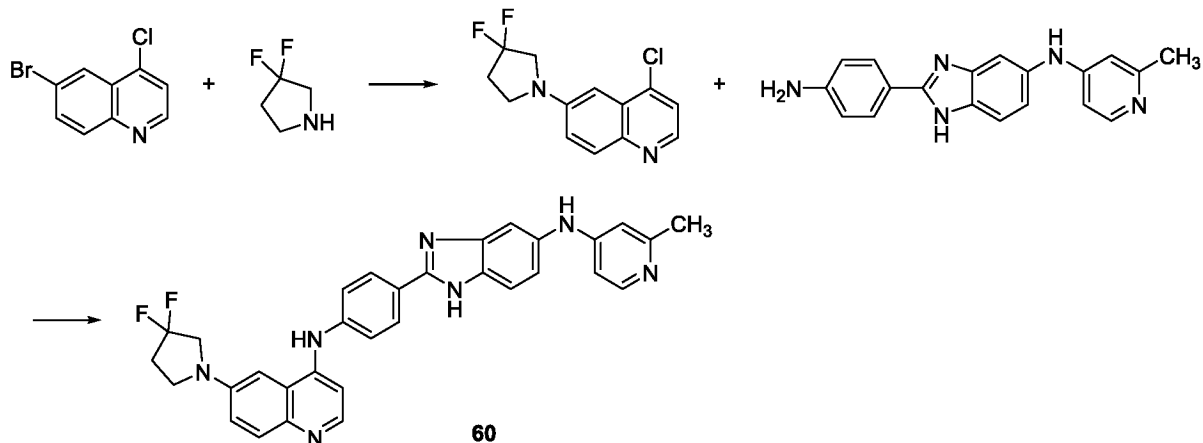


Scheme 54

[0458] **Соединение 59** получали способом, показанным на Схеме 54. **Соединение 59** (N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-6-(пирролидин-1-ил)хинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 54: $C_{32}H_{29}N_7$; 511,63 г/моль; 11 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=512 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,57 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 60: Соединение 60 (6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин)

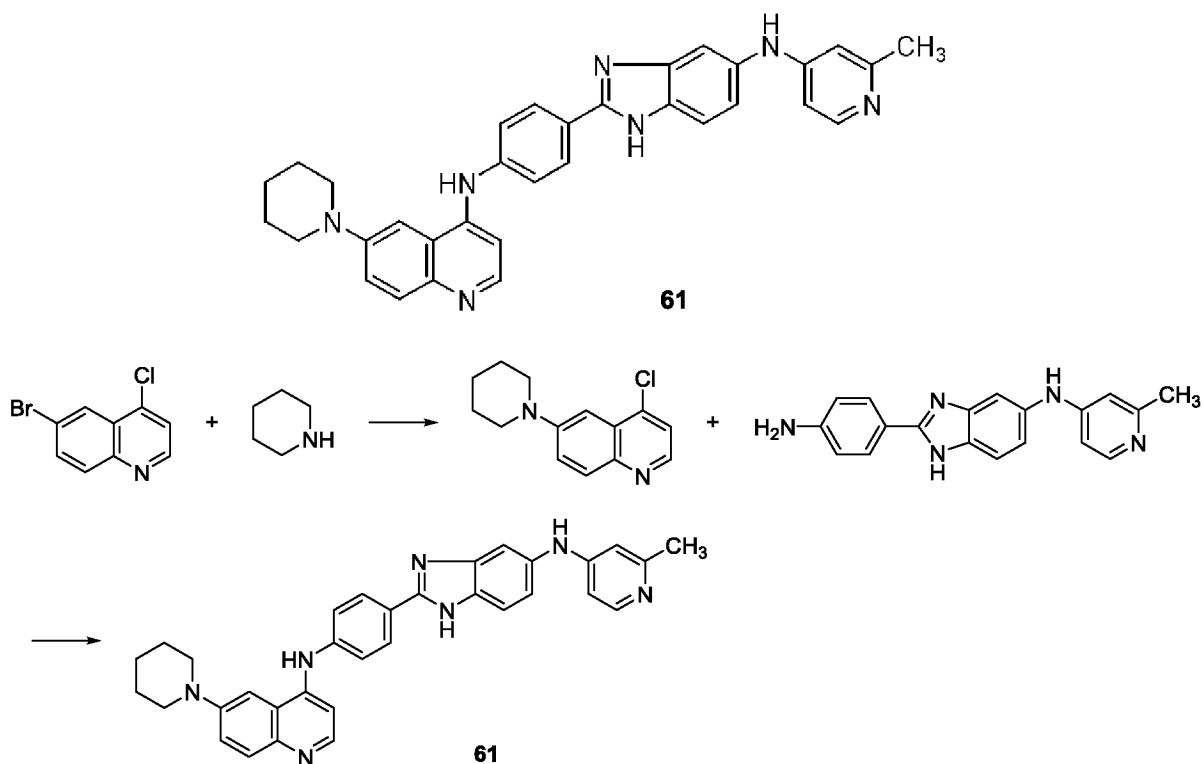




Scheme 55

[0459] **Соединение 60** получали способом, показанным на Схеме 55. **Соединение 60** (6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 55: $C_{32}H_{27}F_2N_7$; 547,61 г/моль; 10 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=548 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,55 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 61: Соединение 61 (N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-6-(пиперидин-1-ил)хинолин-4-амин)

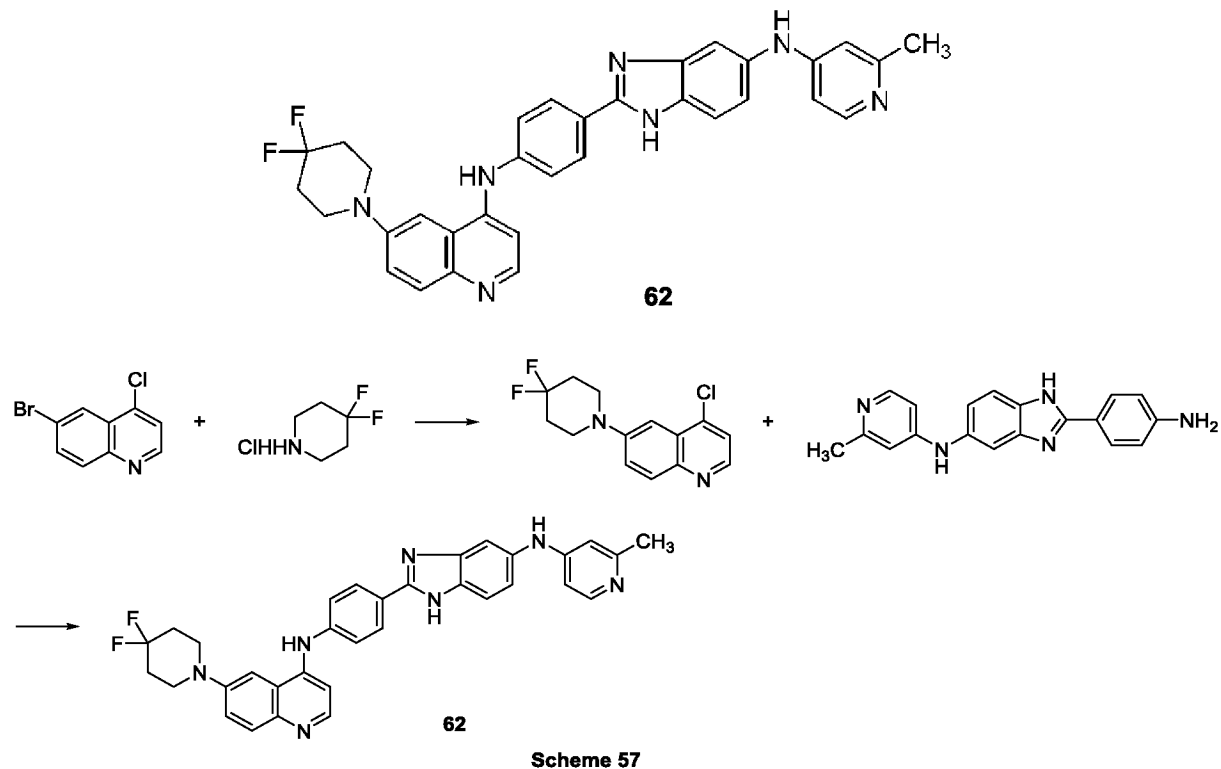


Scheme 56

[0460] **Соединение 61** получали способом, показанным на Схеме 56. **Соединение 61** (N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-6-

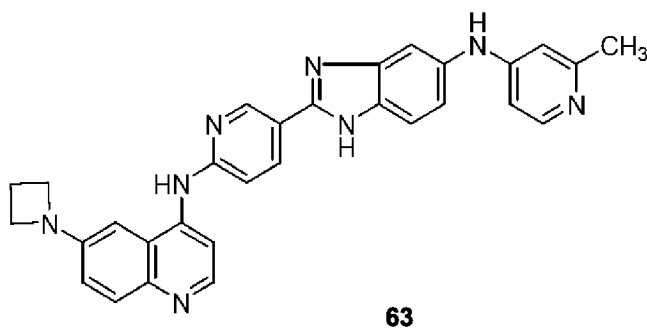
(пиперидин-1-ил)хинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 56: $C_{33}H_{31}N_7$; 525,66 г/моль; 10 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд = 526 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,57 мин, >95,00 % (214 нм).

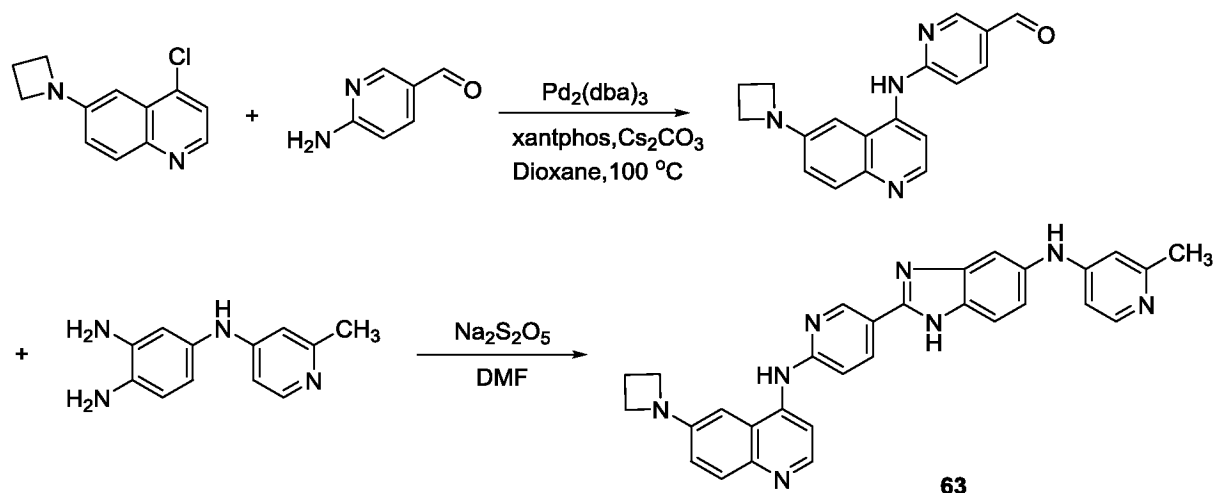
Пример 62: Соединение 62 (6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин)



[0461] Соединение 62 получали способом, показанным на Схеме 57. **Соединение 62** (6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 57: $C_{33}H_{31}F_2N_7$; 561,64 г/моль; 13 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд = 562 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,65 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 63: Соединение 63 (6-(азетидин-1-ил)-N-(5-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H) бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4-амин)

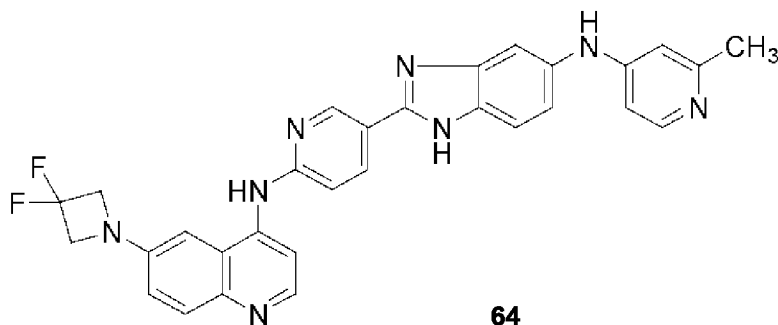


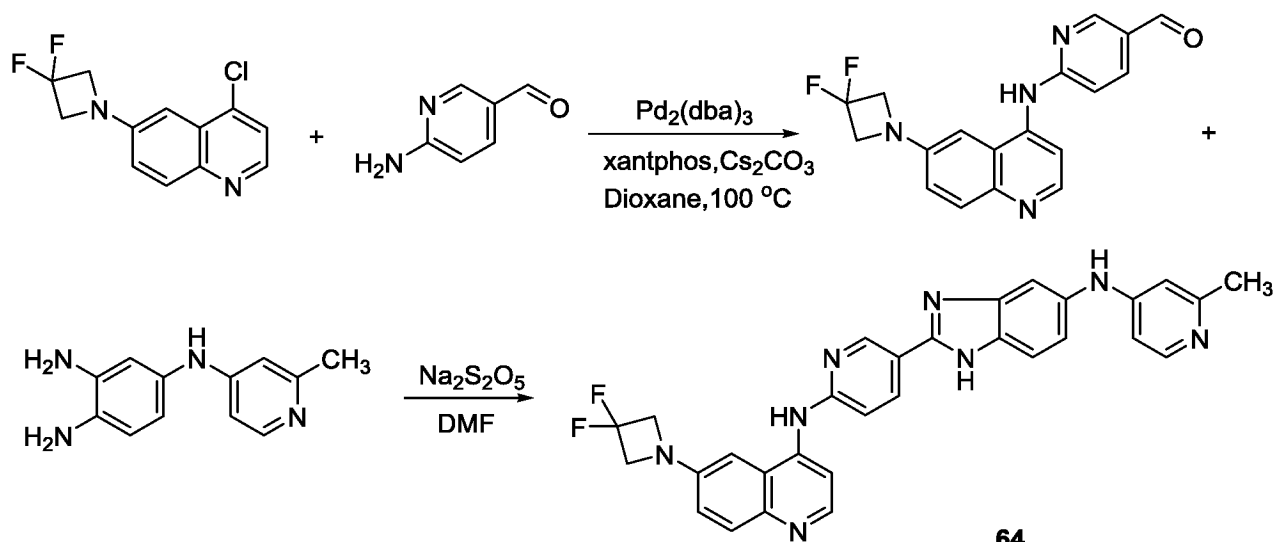


Scheme 58

[0462] Соединение **63** получали способом, показанным на Схеме 58. Соединение **63** (6-(азетидин-1-ил)-N-(5-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4-амин получали, как показано на Схеме 58: $C_{30}H_{26}N_8$; 498,58 г/моль; 13 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд = 499 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,91 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 64: Соединение 64 (6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-(5-(5-(2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4-амин)

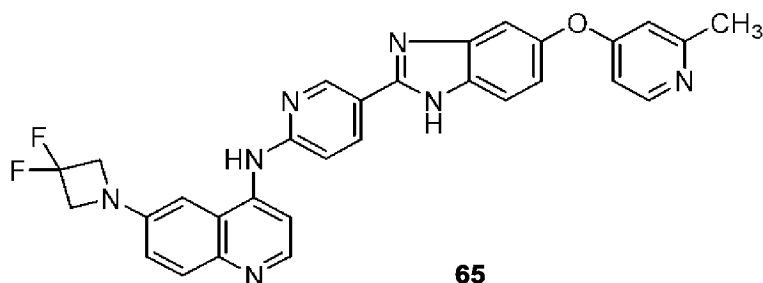


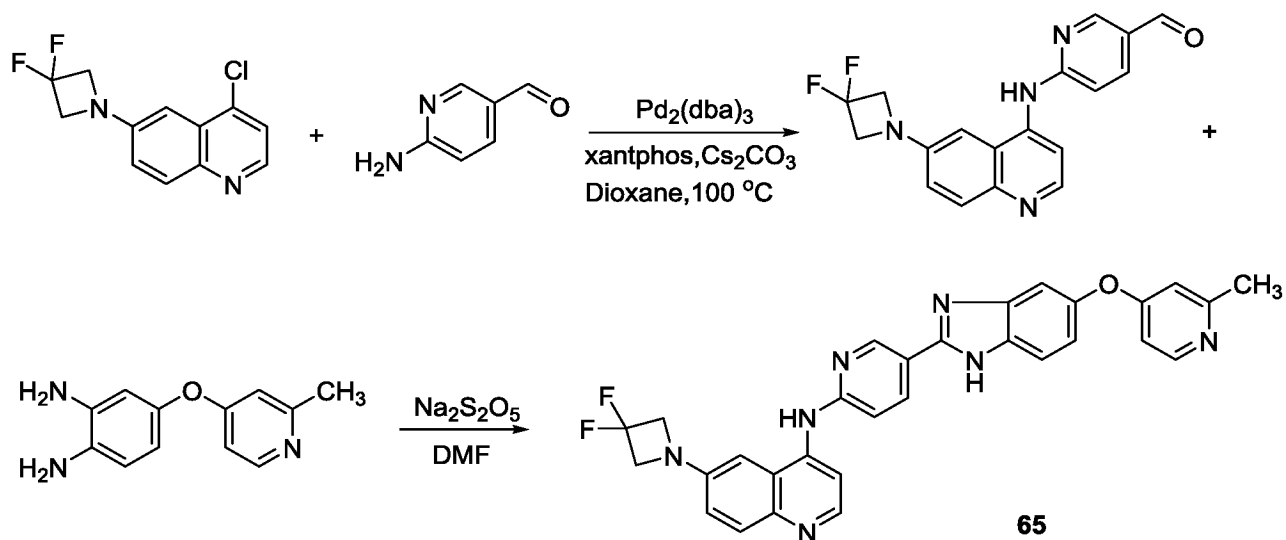


Scheme 59

[0463] **Соединение 64** получали способом, показанным на Схеме 59. **Соединение 64** (6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-(5-(5-(2-метилпиридин-4-илокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил) хинолин-4-амин получали, как показано на Схеме 59: $C_{30}H_{24}F_2N_8$; 534,56 г/моль; 28 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд = 535 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,52 мин, >95,00 % (214 нм).

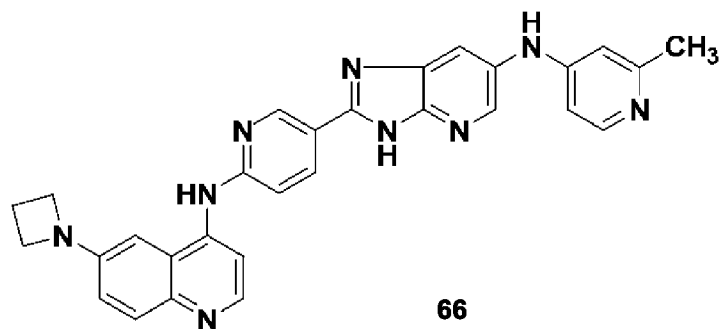
(6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-(5-(5-(2-метилпиридин-4-илокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пиридин-2-ил)хинолин-4-амин)

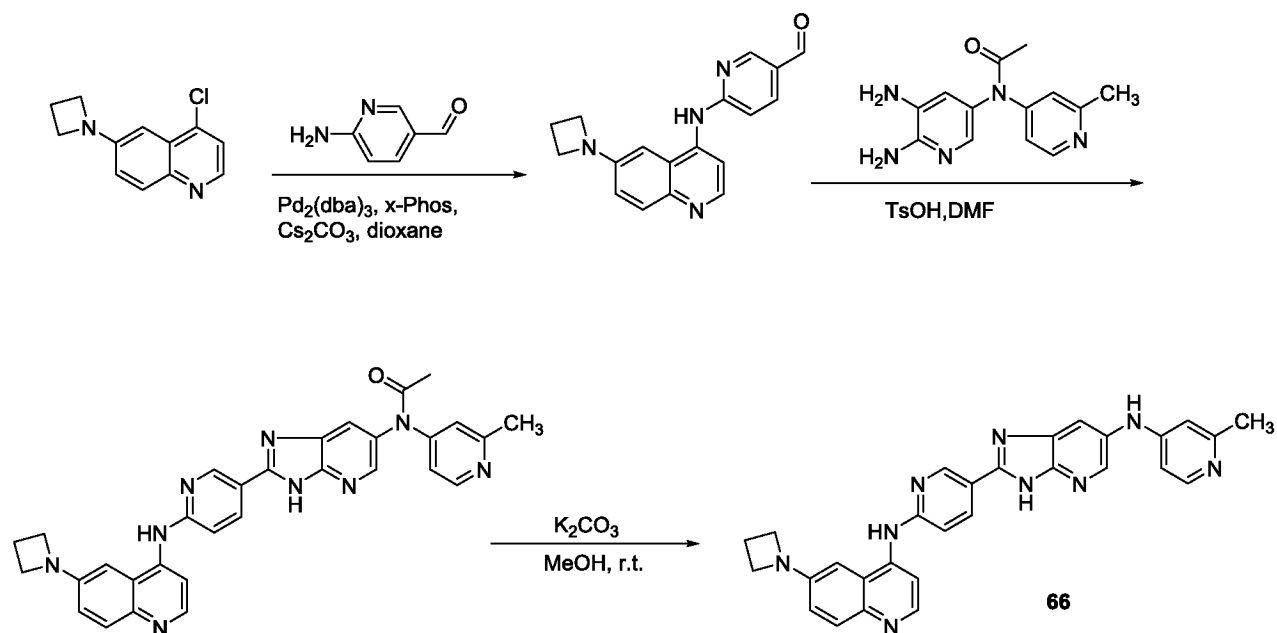


**Scheme 60**

[0464] Соединение 65 получали способом, показанным на Схеме 60. **Соединение 65** (6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-(5-(5-(2-метилпиридин-4-илокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4-амин получали, как показано на Схеме 60: $C_{30}H_{23}F_2N_7O$; 535,55 г/моль; 22 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд = 536 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,56 мин, >95,00 % (214 нм).

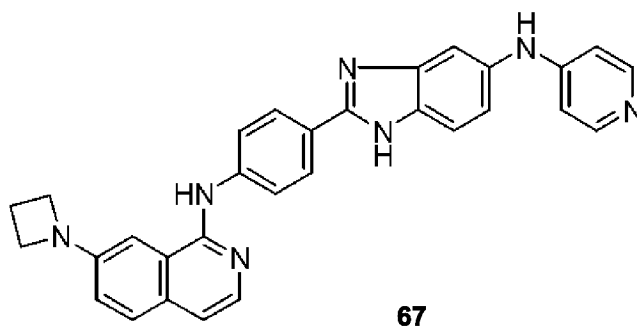
Пример 66: Соединение 66 (6-(азетидин-1-ил)-N-(5-(6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4-амин)

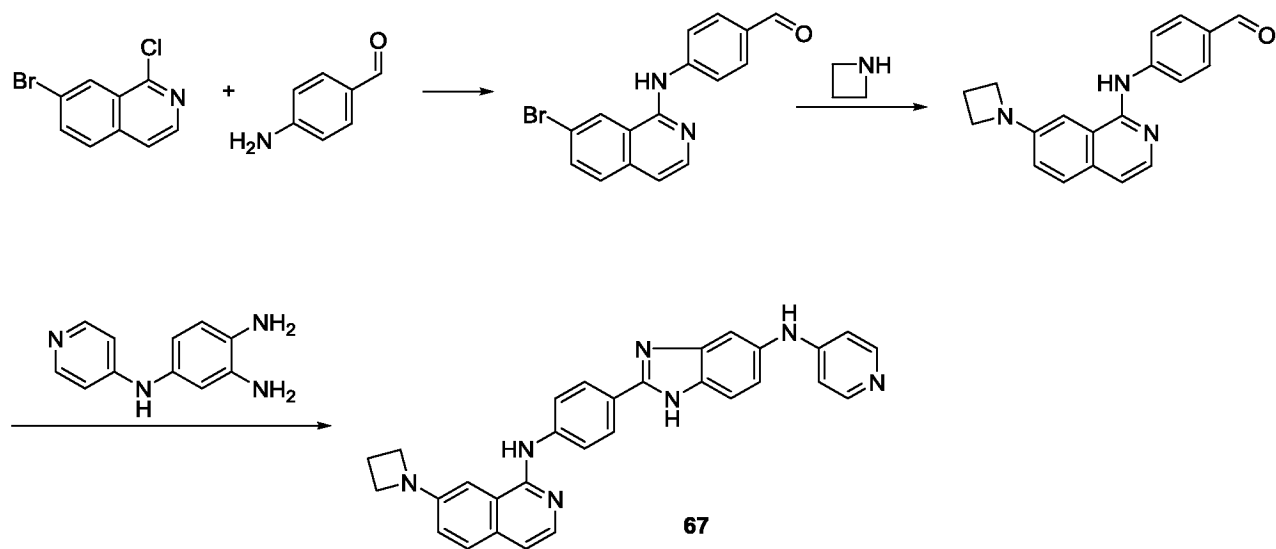




[0465] Соединение 66 получали способом, показанным на Схеме 61. **Соединение 66** (6-(азетидин-1-ил)-N-(5-(6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-2-ил)хинолин-4-амин) получали, как показано на Схеме 61: $C_{29}H_{25}N_9$; 499,582 г/моль; 11 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд = 500,1 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,11 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 67: Соединение 67 (7-(азетидин-1-ил)-N-(4-(5-(пиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)изохинолин-1-амин)

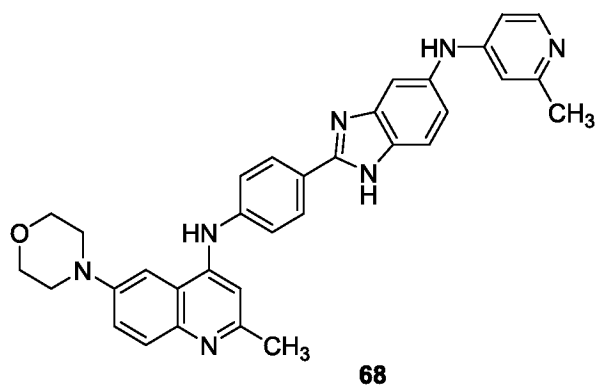


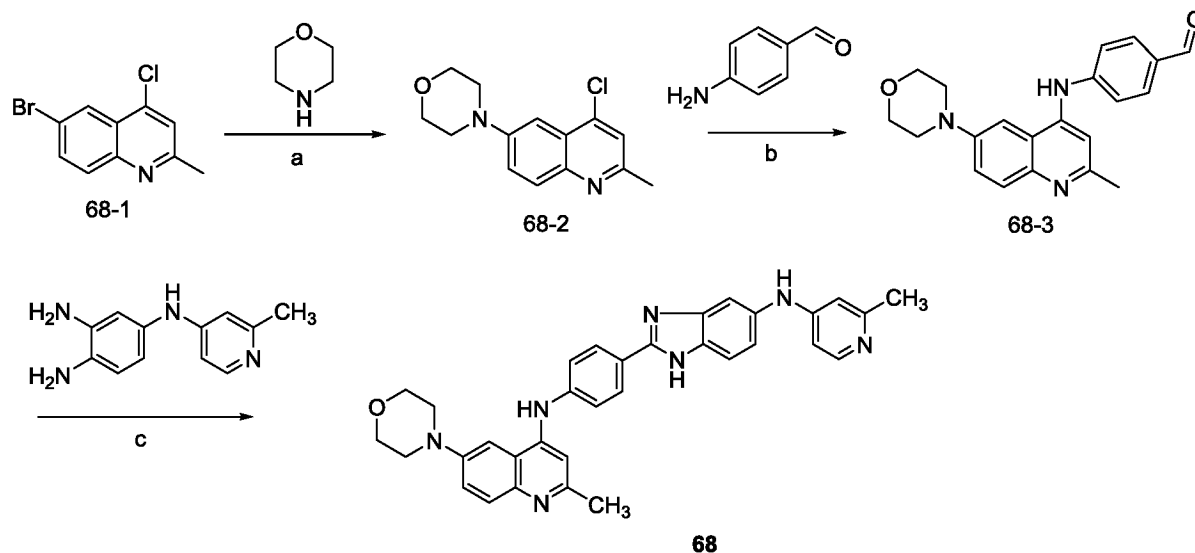


Scheme 62

[0466] Соединение 67 получали способом, показанным на Схеме 62. **Соединение 67** (7-(азетидин-1-ил)-N-(4-(5-(пиридин-4-иламино)-1H-бензо[d] имидазол-2-ил)фенил)изохинолин-1-амин) получали, как показано на Схеме 62: $C_{30}H_{25}N_7$; 483,58 г/моль; 12 мг; бледно-желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=484 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,71 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 68: Соединение 68 (2-метил-N-(4-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-6-морфолинохинолин-4-амин)





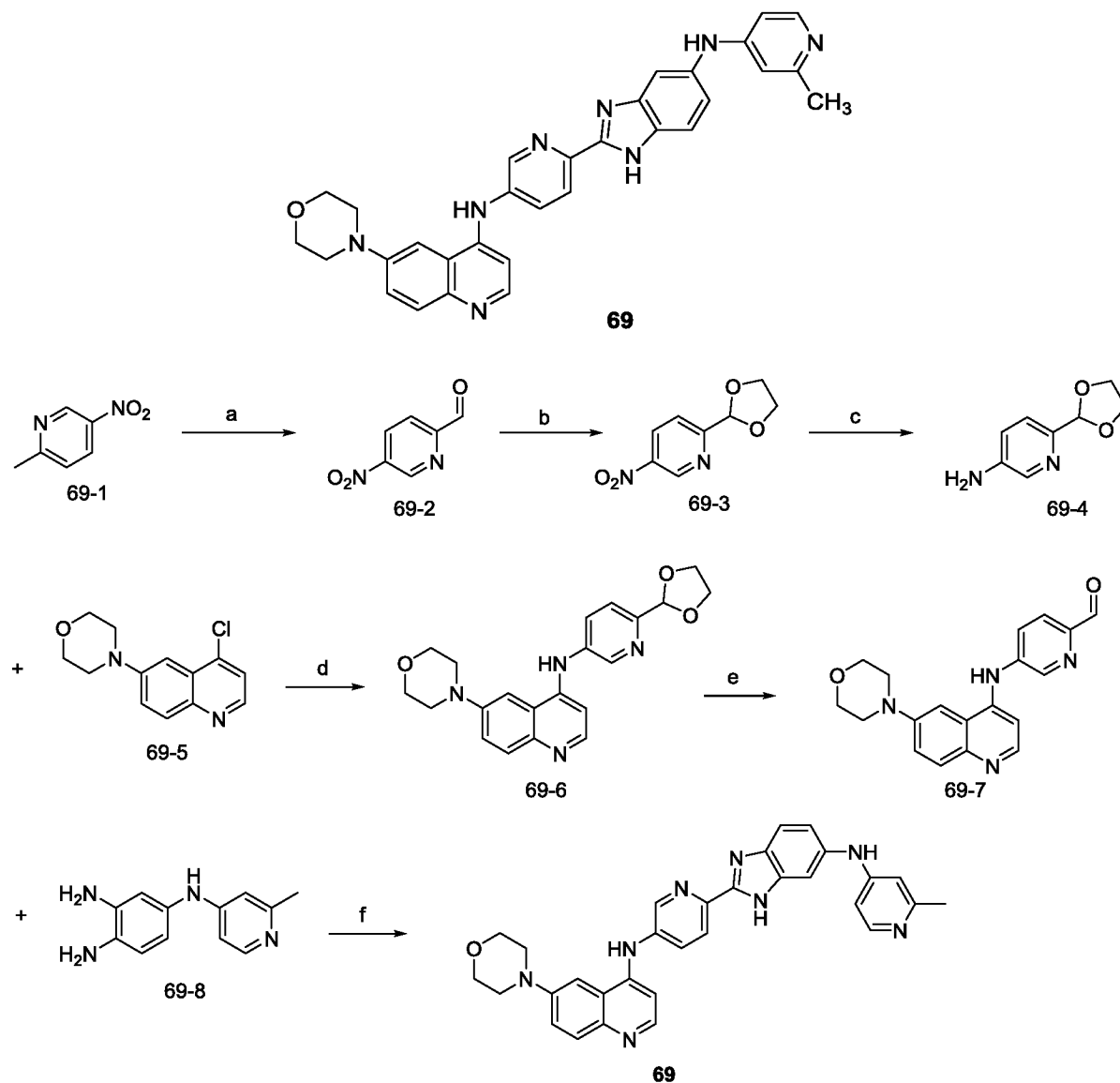
Scheme 63

[0467] Этап а: К раствору Соединения 68-1 (765 мг, 3 ммоль) и морфолина (261 мг, 3 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,3 г, 4,5 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80 мг) и ксанфос (80 мг). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи, гасили водой, экстрагировали с помощью ЕА, промывали водой и рассолом, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:20$) с получением Соединения 68-2 (518 мг, 66 %).

[0468] Этап b: К раствору соединения 68-2 (259 мг, 0,99 ммоль) и 4-аминобензальдегида (120 мг, 0,99 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (487 мг, 1,5 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг) и ксанфос (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи, гасили водой, экстрагировали с помощью ЕА, промывали водой и рассолом, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:20$) с получением Соединения 68-3 (190 мг, 55,5 %).

[0469] Этап с: К перемешиваемому раствору соединения 68-3 (150 мг, 0,43 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли N4-(2-метилпиридин-4-ил)бензол-1,2,4-триамин (92 мг, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130 °С в течение 2 часов и очищали препаративной HPLC с получением Соединения 68 (2-метил-N-(4-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)-6-морфолинохинолин-4-амин) в виде желтого твердого вещества (20 мг, 8,5 %): $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}$; 541,65 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=552 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,56 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 69: Соединение 69 (N-(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидаз) ол-2-ил)пиридин-3-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин)



Scheme 64

[0470] Этап а: К смеси Соединения 69-1 (1,4 г, 10,0 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли SeO_2 (1,1 г, 10,0 ммоль) и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA = 5/1) с получением Соединения 69-2 в виде желтого твердого вещества (1,2 г, 80 %).

[0471] Этап b: К смеси Соединения 69-2 (1,2 г, 8,0 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли этан-1,2-диол (1,0 г, 16,0 ммоль) и TosOH (138 мг, 0,8 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали

и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA = 5/1) с получением Соединения 69-3 в виде желтого твердого вещества (1,4 г, 90 %).

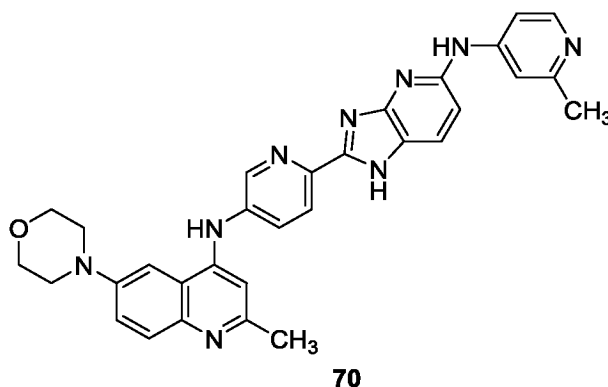
[0472] Этап с: К смеси Соединения 69-3 (1,4 г, 7,1 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (140 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере H₂. Смесь фильтровали и концентрировали, получая соединение 69-4 (1,2 г, 100 %), которое использовали на следующей этапе без дополнительной очистки.

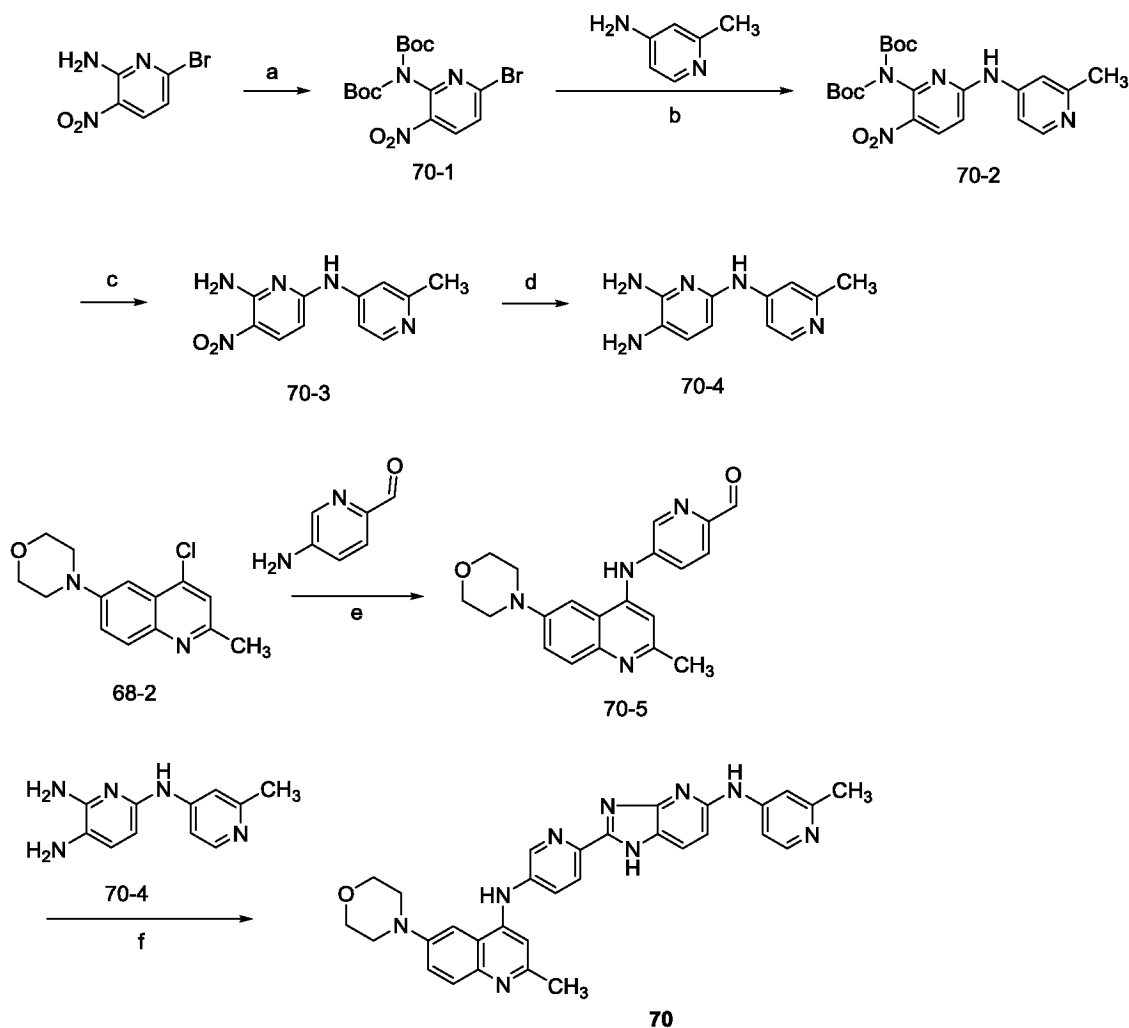
[0473] Этап d: К смеси Соединения 69-5 (50 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли соединение 69-4 (33 мг, 0,2 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9,1 мг, 0,01 ммоль), ксантфос (6 мг, 0,01 ммоль) и Cs₂CO₃ (130 мг, 0,4 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/EA = 1/20), получая соединение 69-6 в виде желтого твердого вещества (53 мг, 70 %).

[0474] Этап e: Смесь Соединения 69-6 (50 мг, 0,13 ммоль) в HCOOH (2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Смесь концентрировали с получением Соединения 69-7 в виде желтого твердого вещества (44 мг, 100 %).

[0475] Этап f: Смесь Соединения 69-7 (40 мг, 0,12 ммоль) и Соединения 69-8 (39 мг, 0,18 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 130 °C в течение 1 часа. Смесь очищали препаративной HPLC с получением Соединения 69 (N-(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин) в виде желтого твердого вещества (33 мг, 53 %):
C₃₁H₂₈N₈O; 528,62 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=529 [M+H]⁺; LCMS RT = 1,37 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 70: Соединение 70 (2-метил-N-(6-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-имидазо) [4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин)





[0476] Соединение 68-2 синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 68.

[0477] Этап а: К смеси 6-бром-3-нитропиридин-2-амин (10 г, 46 ммоль) в THF (20 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (30 г, 138 ммоль) и TEA (14 г, 138 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-30 % ЕА в РЕ) с получением Соединения 70-1 (18 г, 94 %) в виде белого твердого вещества.

[0478] Этап b: К перемешиваемой смеси Соединения 70-1 (18 г, 43 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл) добавляли 2-метилпиридин-4-амин (4,6 г, 0,1 моль), Cs_2CO_3 (28 г, 86 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (457 мг, 0,5 ммоль) и ксантофос (457 мг, 0,8 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Затем реакцию гасили водой (500 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×500 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток

очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50 % ЕА в РЕ) с получением Соединения 70-2 (16 г, 83,6 %) в виде белого твердого вещества.

[0479] Этап с: Смесь Соединения 70-2 (16 г, 36 ммоль) в гидрохлориде диоксана (1000 мл, 4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов.

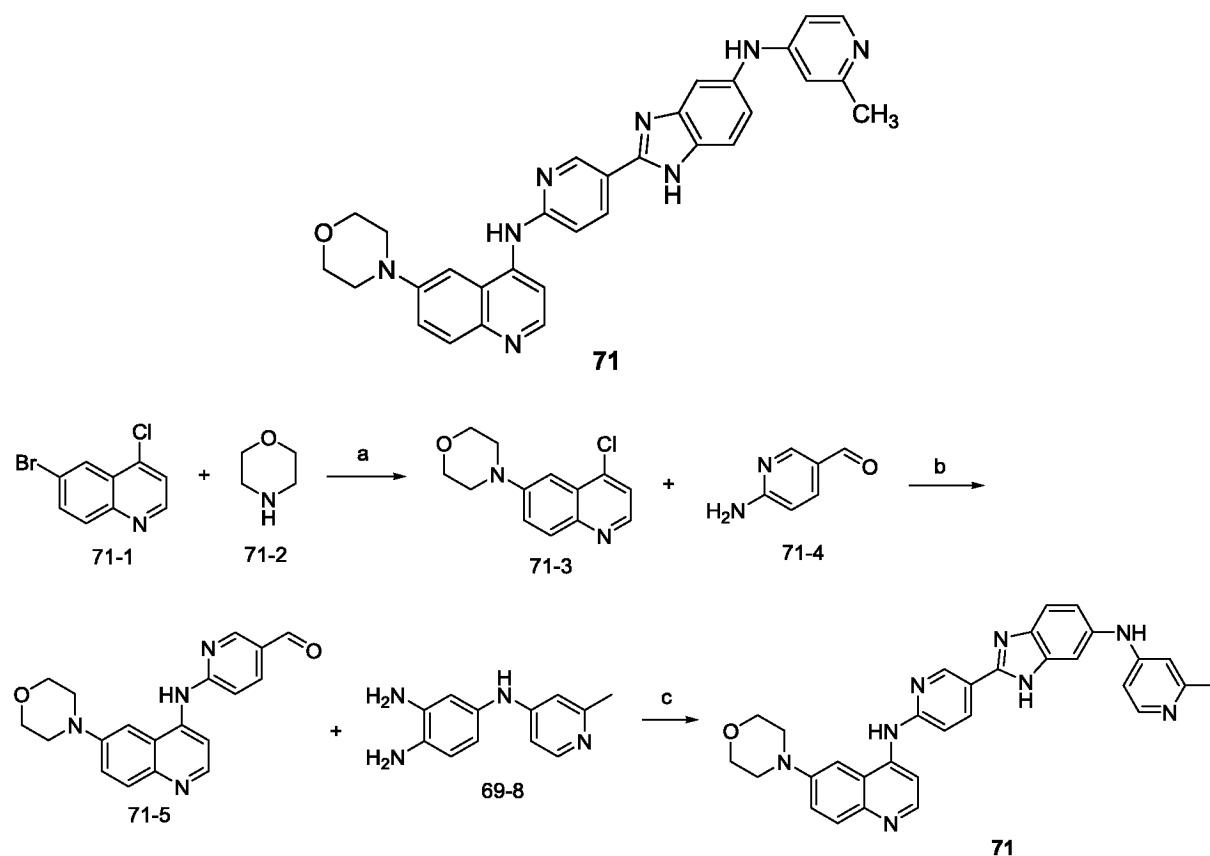
Объединенную органическую фазу концентрировали с получением Соединения 70-3 в виде белого твердого вещества (8 г, 90,7 %).

[0480] Этап d: К смеси Соединения 70-3 (8 г, 32 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли Pd/C (270 мг, 0,26 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере H₂. Объединенную органическую фазу фильтровали через диатомит с получением Соединения 70-4 в виде желтого твердого вещества (6,7 г, 97 %).

[0481] Этап e: К смеси Соединения 68-2 (200 мг, 0,763 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 5-аминопиколиналдегид (93 мг, 0,763 ммоль), Pd₂(dba)₃ (91 мг, 0,1 ммоль), ксантафос (60 мг, 0,1 ммоль) и Cs₂CO₃ (500 мг, 1,5 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/EA = 1/20) с получением Соединения 70-5 в виде желтого твердого вещества (160 мг, 60 %).

[0482] Этап f: Смесь Соединения 70-5 (50 мг, 0,14 ммоль) и Соединения 70-4 (31 мг, 0,14 ммоль) в DMFA (1 мл) перемешивали при 130 °C в течение 1 часа. Смесь очищали препаративной HPLC с получением Соединения 70 (2-метил-N-(6-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин) в виде желтого твердого вещества (15 мг, 20 %):
C₃₁H₂₉N₉O; 543,62 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=544 [M+H]⁺; LCMS RT = 1,52 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 71: Соединение 71 (N-(5-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидаз) ол-2-ил)пиридин-2-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин)



[0483] Соединение 69-8 синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 69.

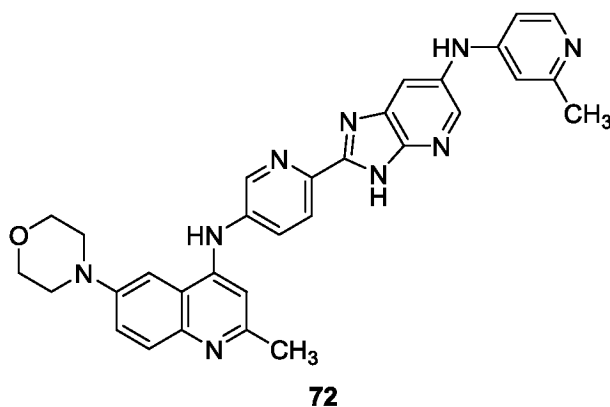
[0484] Этап а: К смеси Соединения 71-1 (482 мг, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли соединение 71-2 (174 мг, 2,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 мг, 0,1 ммоль), ксантфос (58 мг, 0,1 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,3 г, 4,0 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{PE}/\text{EA} = 2/1$) с получением Соединения 71-3 в виде желтого твердого вещества (406 мг, 82 %).

[0485] Этап b: К смеси Соединения 71-3 (50 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли соединение 71-4 (25 мг, 0,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,1 мг, 0,01 ммоль), ксантфос (6 мг, 0,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (130 мг, 0,4 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{EA} = 1/20$) с получением Соединения 71-5 в виде желтого твердого вещества (47 мг, 70 %).

[0486] Этап с: Смесь Соединения 71-5 (40 мг, 0,12 ммоль) и Соединения 69-8 (39 мг, 0,18 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 130 °С в течение 1 часа. Смесь

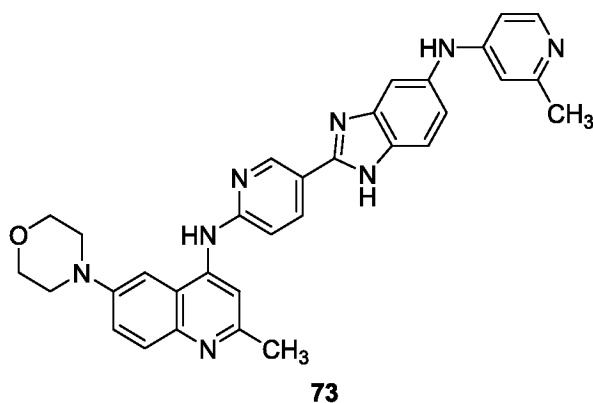
очищали препаративной HPLC с получением Соединения 71 (N-(5-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин) в виде желтого твердого вещества (31 мг, 50 %): $C_{31}H_{28}N_8O$; 528,62 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=529 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,40 мин, >95,00 % (214 нм).

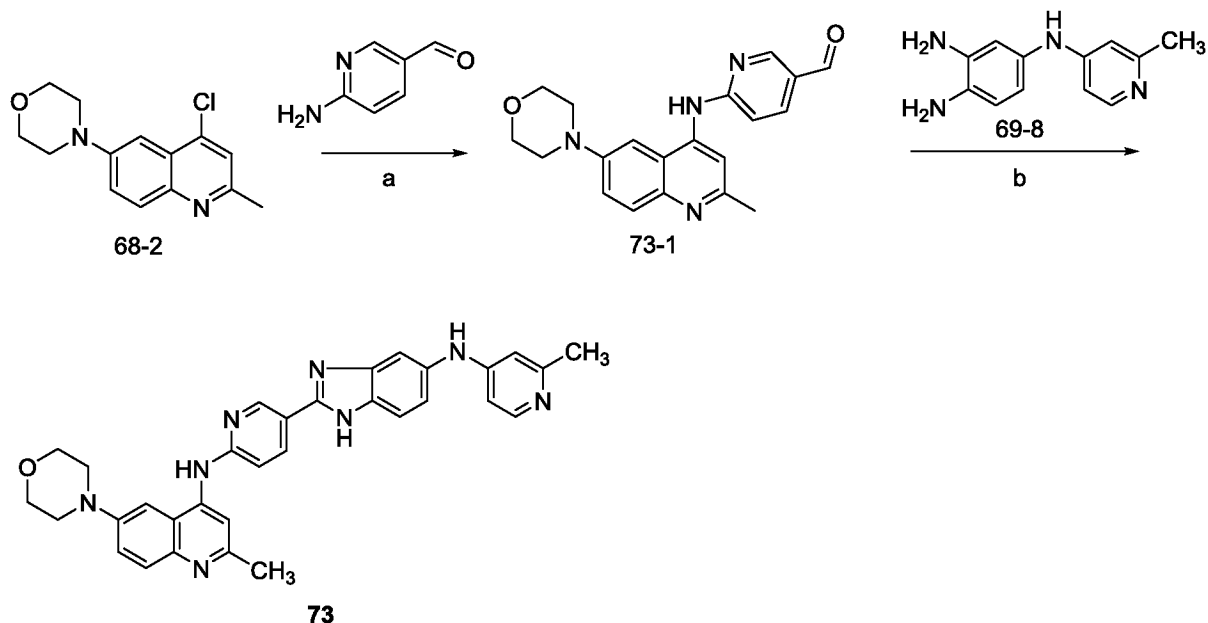
Пример 72: Соединение 72 (2-метил-N-(6-(6-(2-метилпиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин)



[0487] Соединение 72 получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 72** (2-метил-N-(6-(6-(2-метилпиридин-4-иламино)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пиридин-3-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин): $C_{31}H_{29}N_9O$; 543,62 г/моль; 11 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=544 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,45 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 73: Соединение 73 (2-метил-N-(5-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин)





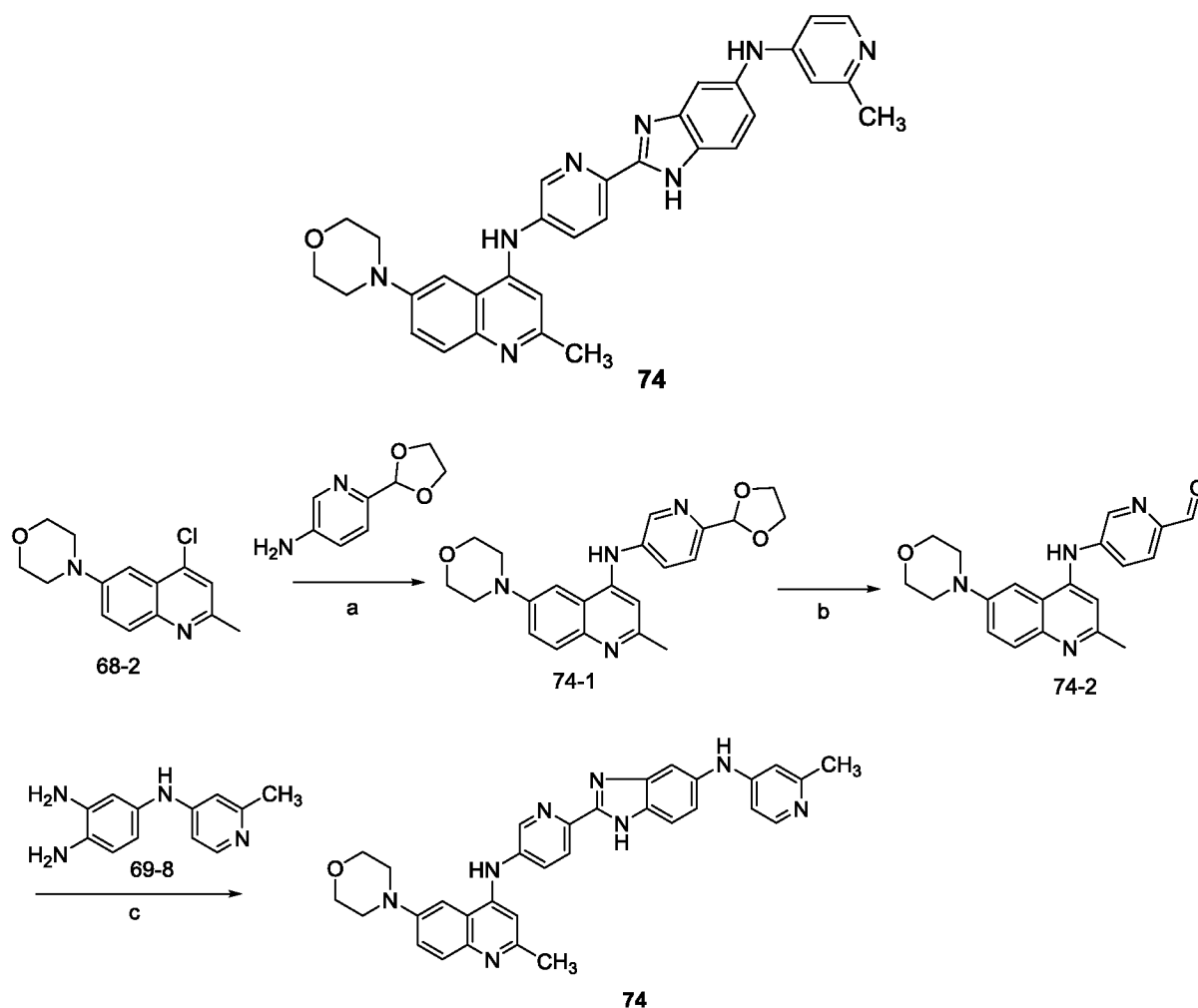
Scheme 67

[0488] Соединение 68-2 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 68. Соединение 69-8 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 69.

[0489] Этап а: К раствору соединения 68-2 (259 мг, 0,99 ммоль) и 6-аминоникотинового альдегида (120 мг, 0,99 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (487 мг, 1,5 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг), ксанфос (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи, гасили водой, экстрагировали с помощью ЕА, промывали водой и рассолом, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:20$) с получением Соединения 73-1 (186 мг, 53 %).

[0490] Этап b: К перемешиваемому раствору Соединения 73-1 (150 мг, 0,43 ммоль) в DMFA (3 мл) добавляли N4-(2-метилпиридин-4-ил)бензол-1,2,4-триамин (Соединение 69-8) (92 мг, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130 °С в течение 2 часов и очищали препаративной HPLC с получением Соединения 73 (2-метил-N-(5-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-2-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин в виде желтого твердого вещества (20 мг, 8,5 %): $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_8\text{O}$, 542,63 г/моль, ESI-LCMS масса/заряд = 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$, LCMS RT = 1,43 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 74: Соединение 74 (2-метил-N-(6-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин)



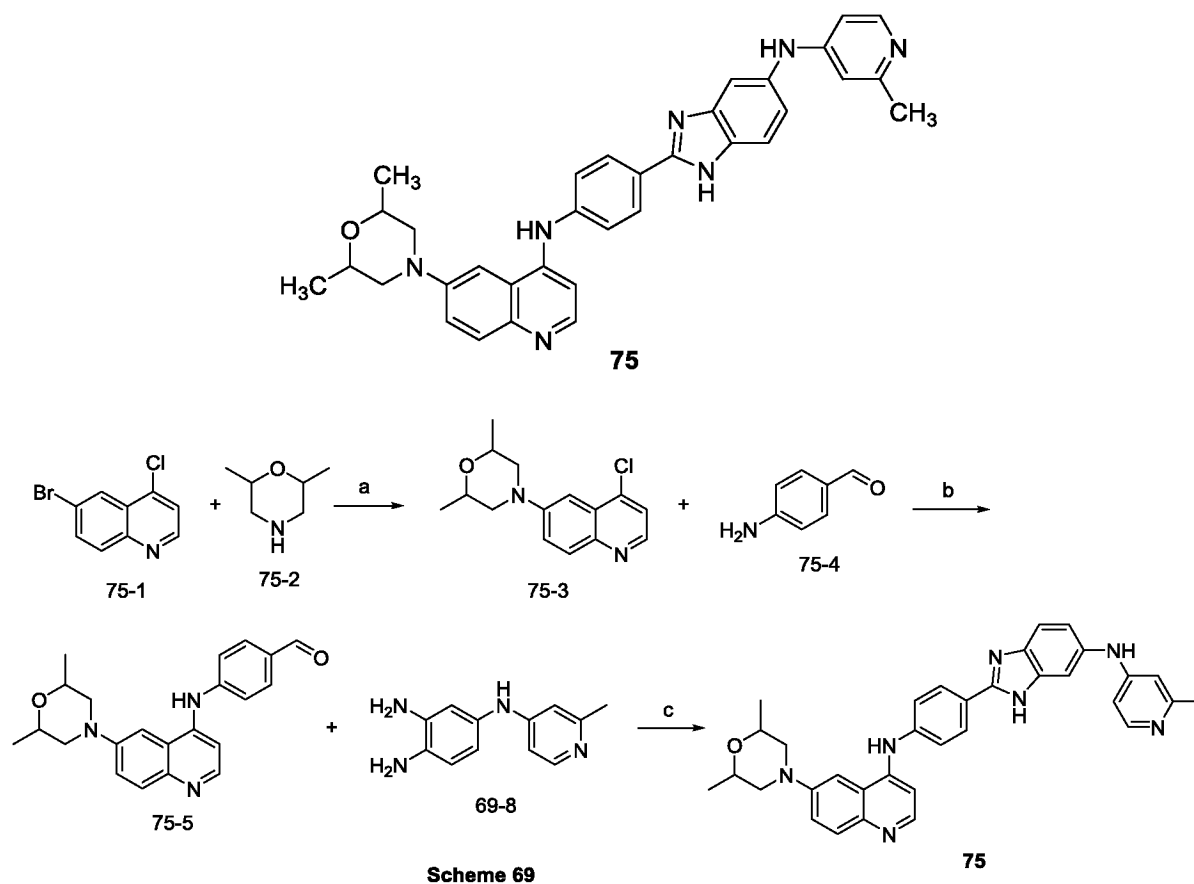
[0491] Соединение 68-2 синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 68. Соединение 69-8 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 69.

[0492] Этап а: К раствору соединения 68-2 (259 мг, 0,99 ммоль) и 6-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-амин (164 мг, 0,99 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (487 мг, 1,5 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг) и ксанфос (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи, гасили водой, экстрагировали с помощью ЕА, промывали водой и рассолом, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:20$) с получением Соединения 74-1 (209 мг, 54 %).

[0493] Этап b: К перемешиваемому раствору Соединения 74-1 (209 мг, 0,53 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCOOH (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 часов, гасили NaHCO_3 , экстрагировали DCM, сушили и концентрировали с получением Соединения 74-2 (169 мг, 92 %) в виде масла.

[0494] Этап b: К перемешиваемому раствору Соединения 74-2 (150 мг, 0,43 ммоль) в DMFA (3 мл) добавляли N4-(2-метилпиридин-4-ил)бензол-1,2,4-триамин (Соединение 69-8) (92 мг, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130 °С в течение 2 часов и очищали препаративной HPLC с получением Соединения 74 (2-метил-N-(6-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)-6-морфолинохинолин-4-амин) в виде желтого твердого вещества (20 мг, 8,5 %): $C_{32}H_{30}N_8O$; 542,63 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=543 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,44 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 75: Соединение 75 (6-(2,6-диметилморфолино)-N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин)



[0495] Соединение 69-8 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 69.

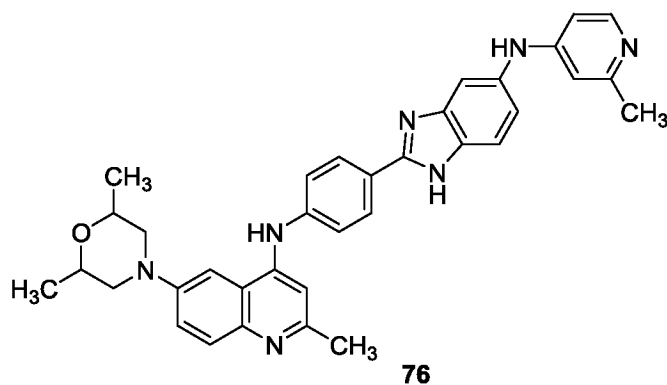
[0496] Этап а: К смеси Соединения 75-1 (482 мг, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли соединение 75-2 (230 мг, 2,0 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (91 мг, 0,1 ммоль), ксантофос (58 мг, 0,1 ммоль) и CS_2CO_3 (1,3 г, 4,0 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и неочищенный остаток

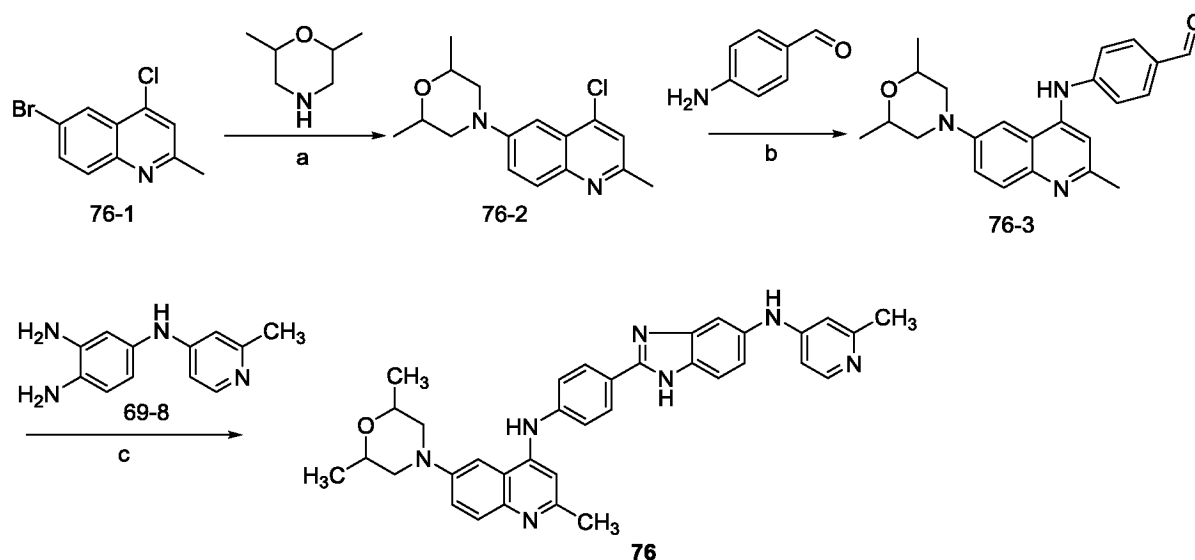
очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EA = 2/1) с получением Соединения 75-3 в виде желтого твердого вещества (414 мг, 75 %).

[0497] Этап b: К смеси Соединения 75-3 (55 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли соединение 75-4 (24 мг, 0,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,1 мг, 0,01 ммоль), ксантфос (6 мг, 0,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (130 мг, 0,4 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/EA = 1/20) с получением Соединения 75-5 в виде желтого твердого вещества (45 мг, 62 %).

[0498] Этап c: Смесь Соединения 75-5 (40 мг, 0,11 ммоль) и Соединения 69-8 (39 мг, 0,18 ммоль) в DMFA (1 мл) перемешивали при 130 °C в течение 1 часа. Смесь очищали препаративной HPLC с получением Соединения 75 (6-(2,6-диметилморфолино)-N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d] имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин) в виде желтого твердого вещества (35 мг, 57 %): $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}$; 555,69 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=556 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,47 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 76: Соединение 76 (6-(2,6-диметилморфолино)-2-метил-N-(4-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) фенил)хинолин-4-амин)





Scheme 70

[0499] Соединение 69-8 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 69.

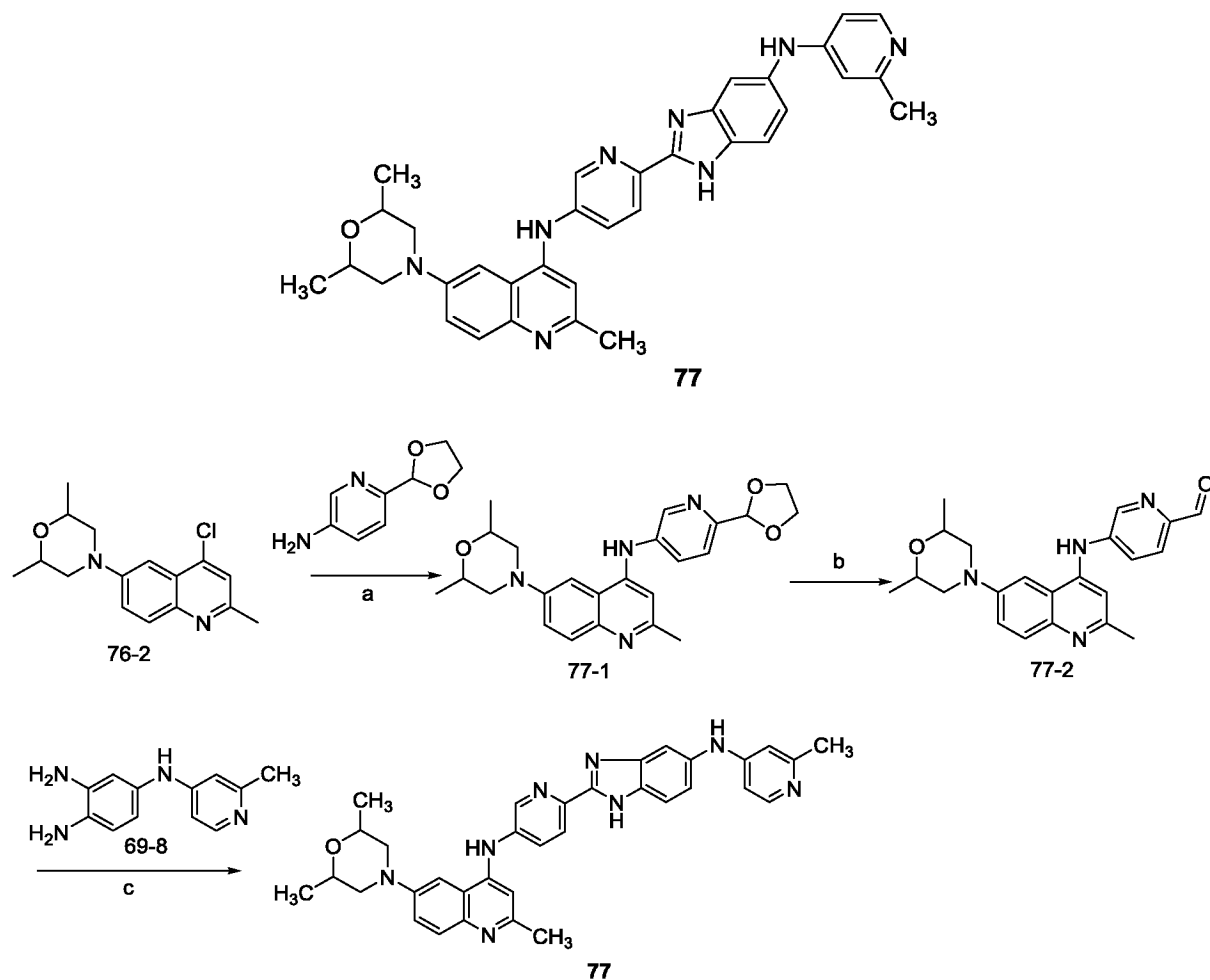
[0500] Этап а: К раствору соединения 76-1 (765 мг, 3 ммоль) и 2,6-диметилморфолина (345 мг, 3 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,3 г, 4,5 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80 мг) и ксанфос (80 мг). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи, гасили водой, экстрагировали с помощью ЕА, промывали водой и рассолом, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:20$) с получением Соединения 76-2 (583 мг, 67 %).

[0501] Этап b: К раствору соединения 76-2 (287 мг, 0,99 ммоль) и 4-аминобензальдегида (120 мг, 0,99 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (487 мг, 1,5 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20 мг) и ксантфос (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи, гасили водой, экстрагировали с помощью ЕА, промывали водой и рассолом, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле ($\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:20$) с получением Соединения 76-3 (200 мг, 54 %).

[0502] Этап с: К перемешиваемому раствору соединения 76-3 (160 мг, 0,43 ммоль) в DMFA (3 мл) добавляли N4-(2-метилпиридин-4-ил)бензол-1,2,4-триамин (Соединение 69-8) (92 мг, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130 °С в течение 2 часов и очищали препаративной HPLC с получением Соединения 76 (6-(2,6-диметилморфино)-2-метил-N-(4-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-

бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин) в виде желтого твердого вещества (20 мг, 8,2 %): $C_{35}H_{35}N_7O$; 569,70 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=570 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,50 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 77: Соединение 77 (6-(2,6-диметилморфолино)-2-метил-N-(6-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) пиридин-3-ил)хинолин-4-амин)



Scheme 71

[0503] Соединение 69-8 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 69. Соединение 76-2 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 76.

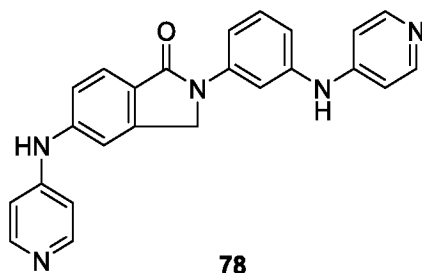
[0504] Этап а: К раствору соединения 76-2 (287 мг, 0,99 ммоль) и 4-аминобензальдегида (164 мг, 0,99 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли CS_2CO_3 (487 мг, 1,5 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (20 мг) и ксанфос (20 мг). Реакционную смесь перемешивали при 100 °C в течение ночи, гасили водой, экстрагировали с помощью ЕА, промывали водой и рассолом, сушили и концентрировали при пониженном давлении.

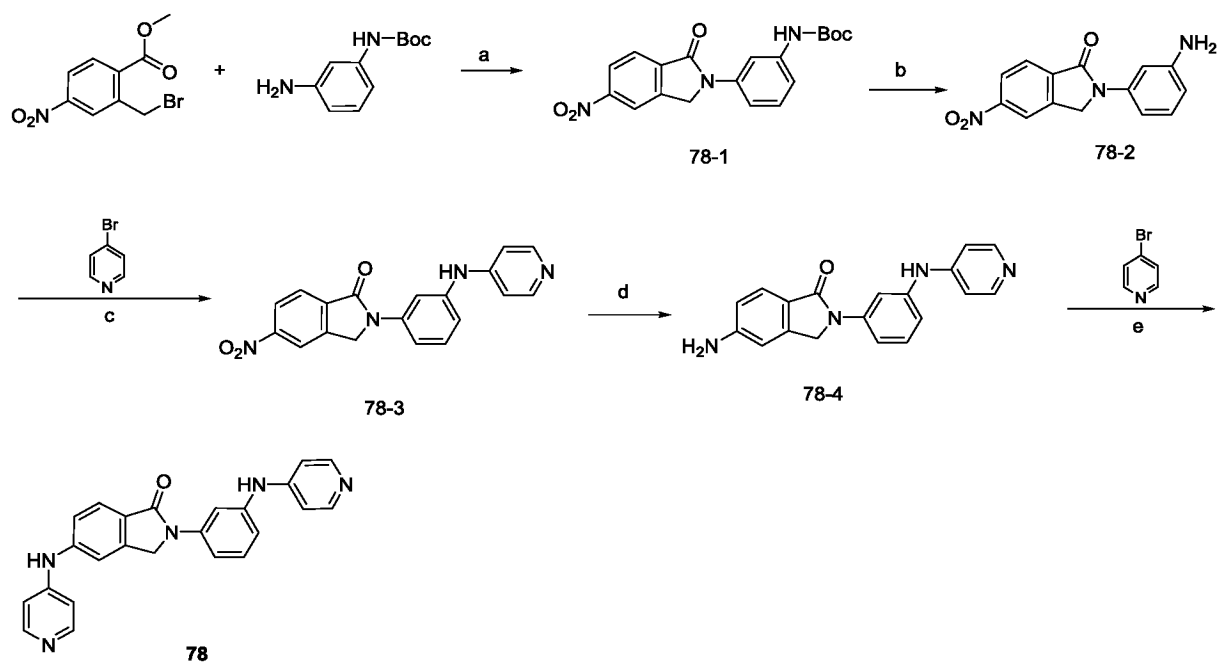
Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (MeOH:DCM = 1:20) с получением Соединения 77-1 (228 мг, 55 %).

[0505] Этап b: К перемешиваемому раствору Соединения 77-1 (228 мг, 0,54 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли HCOOH (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов, гасили NaHCO₃, экстрагировали DCM, сушили и концентрировали с получением Соединения 77-2 (182 мг, 90 %) в виде масла.

[0506] Этап c: К перемешиваемому раствору соединения 77-2 (161 мг, 0,43 ммоль) в DMFA (3 мл) добавляли N4-(2-метилпиридин-4-ил)бензол-1,2,4-триамин (Соединение 69-8) (92 мг, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130 °C в течение 2 часов и очищали препаративной HPLC с получением Соединения 77 (6-(2,6-диметилморфолино)-2-метил-N-(6-(5-(2-метилпиридин-4-иламино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4-амин) в виде желтого твердого вещества (21 мг, 8,5 %): C₃₄H₃₄N₈O; 570,69 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=571 [M+H]⁺Л; LCMS RT = 1,50 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 78: Соединение 78 (5-(пиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоин долин-1-он)





Scheme 72

[0507] Этап а: К перемешиваемой смеси метил 2-(бромметил)-4-нитробензоата (15 г, 55 моль) в MeOH (200 мл) добавляли трет-бутил(3-аминофенил)карбамат (12,6 г, 60,5 моль) и TEA (12,2 г, 121 моль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 часов, затем фильтровали с получением Соединения 78-1 (12,2 г, 60%) в виде желтого твердого вещества.

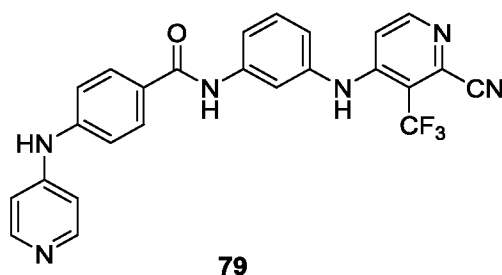
[0508] Этап b: Смесь Соединения 78-1 (12,2 г, 33 ммоль) в гидрохлориде диоксана (1000 мл, 4 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Объединенную органическую фазу концентрировали с получением Соединения 78-2 в виде белого твердого вещества (8,4 г, 95%).

[0509] Этап с: К смеси Соединения 78-2 (8,4 г, 31 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4-бромпиридин (4,87 г, 31 ммоль), Pd₂(dba)₃ (9,1 мг, 0,01 ммоль), ксанфос (6 мг, 0,01 ммоль), и Cs₂CO₃ (10 г, 31 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-50% ЕА в РЕ) с получением Соединения 78-3 (9 г, выход 83,2 %) в виде желтого твердого вещества.

[0510] Этап d: К смеси Соединения 78-3 (9 г, 26 ммоль) в MeOH (1000 мл) добавляли Pd/C (270 мг, 0,26 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере H₂. Объединенную органическую фазу фильтровали через диатомит, получая соединение 78-4 в виде желтого твердого вещества (8,2 г, 99 %).

[0511] Этап е: К смеси Соединения 78-4 (50 мг, 0,158 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4-бромпиридин (25 мг, 0,158 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10,6 мг, 0,03 ммоль), ксантофос (18 мг, 0,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (102 мг, 0,32 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали препаративной HPLC с получением Соединения 78 (5-(пиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он) в виде не совсем белого твердого вещества (11 мг, 17,7 %): $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$; 393,16 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=394 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,30 мин, >95,00 % (214 нм).

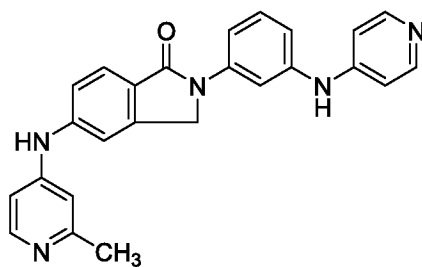
Пример 79: Соединение 79 (5-N-(3-(2-циано-3-(трифторметил)пиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид)



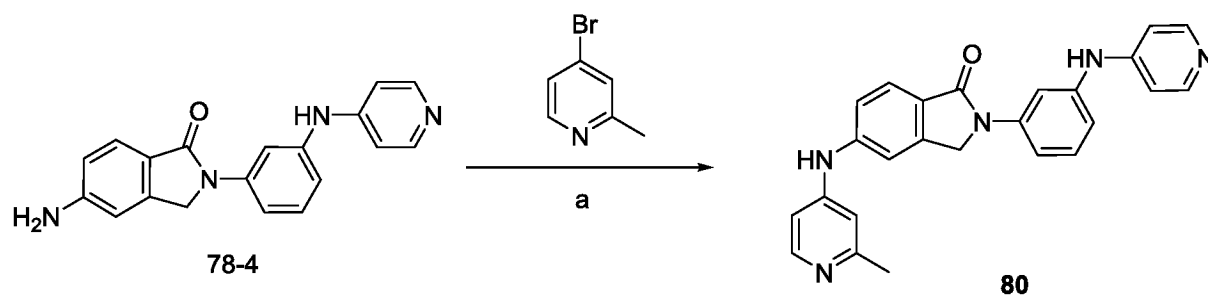
79

[0512] **Соединение 79** получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 79** (5-N-(3-(2-циано-3-(трифторметил)пиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид); $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$; 474,14 г/моль; 14 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=475 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,59 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 80: Соединение 80 (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он)



80

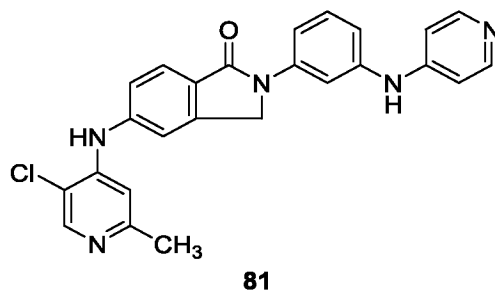


Scheme 73

[0513] Соединение 78-4 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 78.

[0514] Этап а: К смеси Соединения 78-4 (50 мг, 0,158 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4-бром-2-метилпиридин (27 мг, 0,158 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10,6 мг, 0,03 ммоль), ксантфос (18 мг, 0,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (100 мг, 0,31 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали препаративной HPLC с получением Соединения 80 (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он) в виде белого твердого вещества (20 мг, 31 %): $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$; 407,47 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=407,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,34 мин, >95,00 % (214 нм).

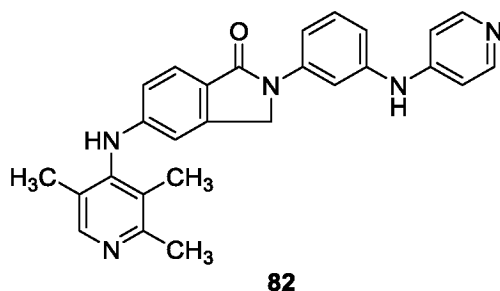
Пример 81: Соединение 81 (5-(5-хлор-2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он)



81

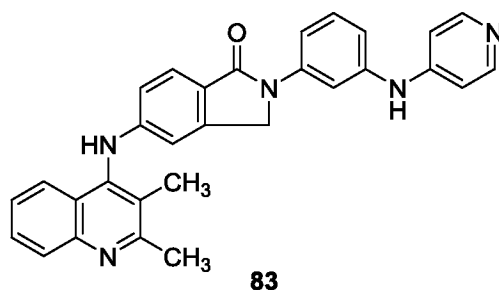
[0515] **Соединение 81** получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 81** (5-(5-хлор-2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он); $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$; 441,91 г/моль; 11 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=442 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,47 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 82: Соединение 82 (2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-5-(2,3,5-триметилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



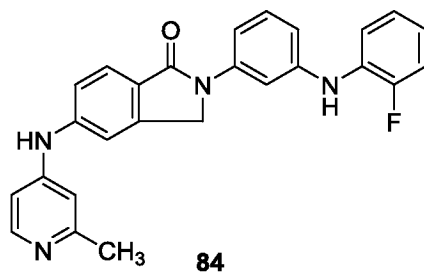
[0516] Соединение 82 получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 82** (2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-5-(2,3,5-триметилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он); $C_{27}H_{25}N_5O$; 435,52 г/моль; 11 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=436 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,44 мин, >95,00 % (214 нм).

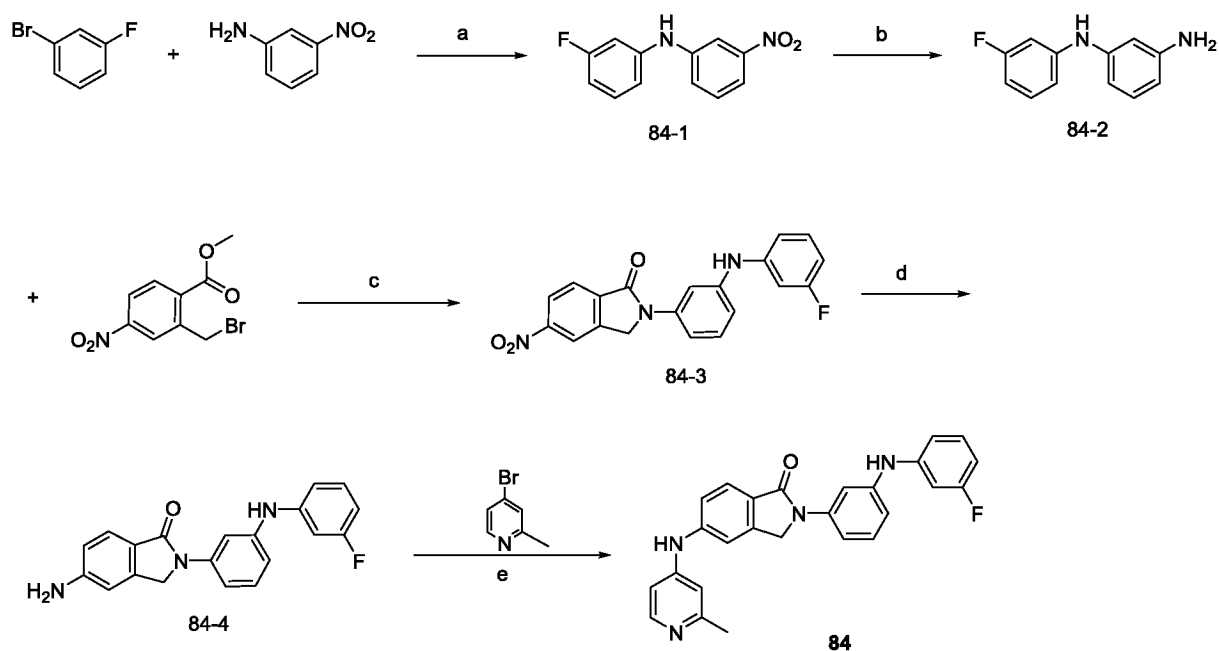
Пример 83: Соединение 83 (5-(2,3-диметилхинолин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он)



[0517] Соединение 83 получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 83** (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; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=472 $[M+H]^+$; LCMS RT = 1,83 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 84: Соединение 84 (2-(3-(3-фторфениламино)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-ил амино)изоиндолин-1-он)





[0518] Этап а: К смеси 1-бром-3-фторбензола (1,74 мг, 10 ммоль), Cs_2CO_3 (6,5 г, 20 ммоль) и ксантфоса (578 г, ммоль) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_3$ (224 мг, 1 ммоль) в сухом диоксане (30 мл), затем 3-нитроанилин (1,38 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 8 часов, затем разбавляли водой (80 мл) и фильтровали. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (ЕА:РЕ = 1:3) с получением Соединения 84-1 в виде твердого вещества (1,8 г, 77,5 %).

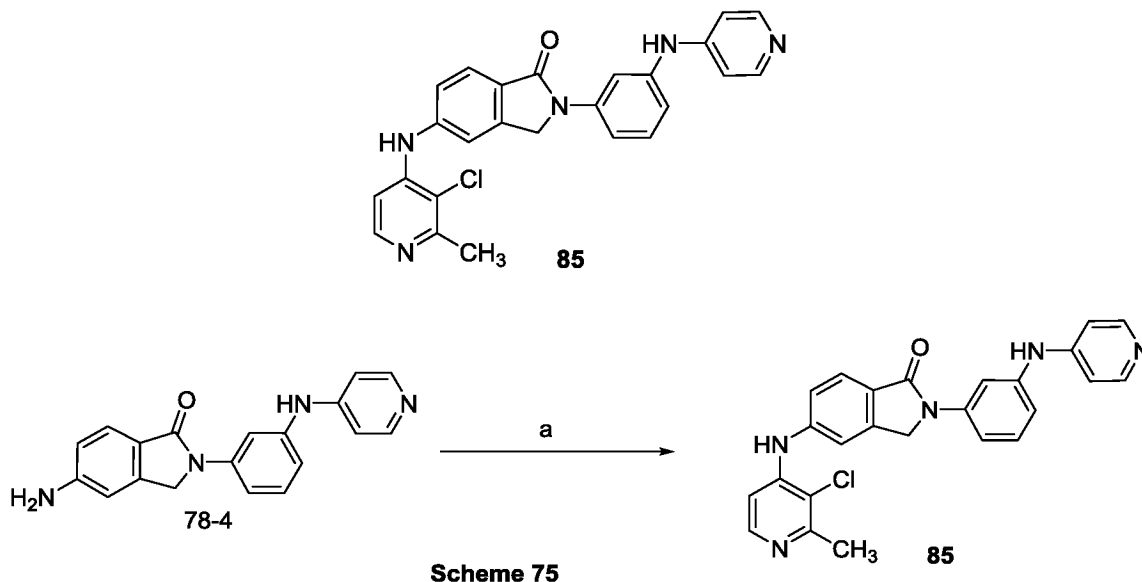
[0519] Этап b: раствор Соединения 84-1 (1,8 г, 7,7 ммоль) и Pd/C (300 мг) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Соединения 84-2 (1,3 г, 83 %).

[0520] Этап с: Смесь Соединения 84-2 (505 мг, 2,5 ммоль), метил-2-(бромметил)-4-нитробензоата (683 мг, 2,5 ммоль) и пиридина (257 мг, 3,25 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали с получением Соединения 84-3 в виде твердого вещества (600 мг, 66,1 %).

[0521] Этап d: раствор Соединения 84-3 (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 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Соединения 84-4 (500 г, 90 %).

[0522] Этап е: К смеси Соединения 84-4 (100 мг, 0,3 ммоль), Cs_2CO_3 (195 мг, 0,6 ммоль) и ксанфоса (35 мг, 0,06 ммоль) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_3$ (14 мг, 0,06 ммоль) в сухом диоксане (8 мл) с последующим добавлением 4-бром-2-метилпиридина (52 мг, 0,3 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 4 часов, затем разбавляли водой (20 мл). Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением Соединения 84 (2-(3-(3-фторфениламино)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он) в виде белого твердого вещества (26 мг, 19,8 %): $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$; 424,47 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=425 $[\text{M}+\text{H}]^+$; LCMS RT = 1,70 мин, >95,00 % (214 нм).

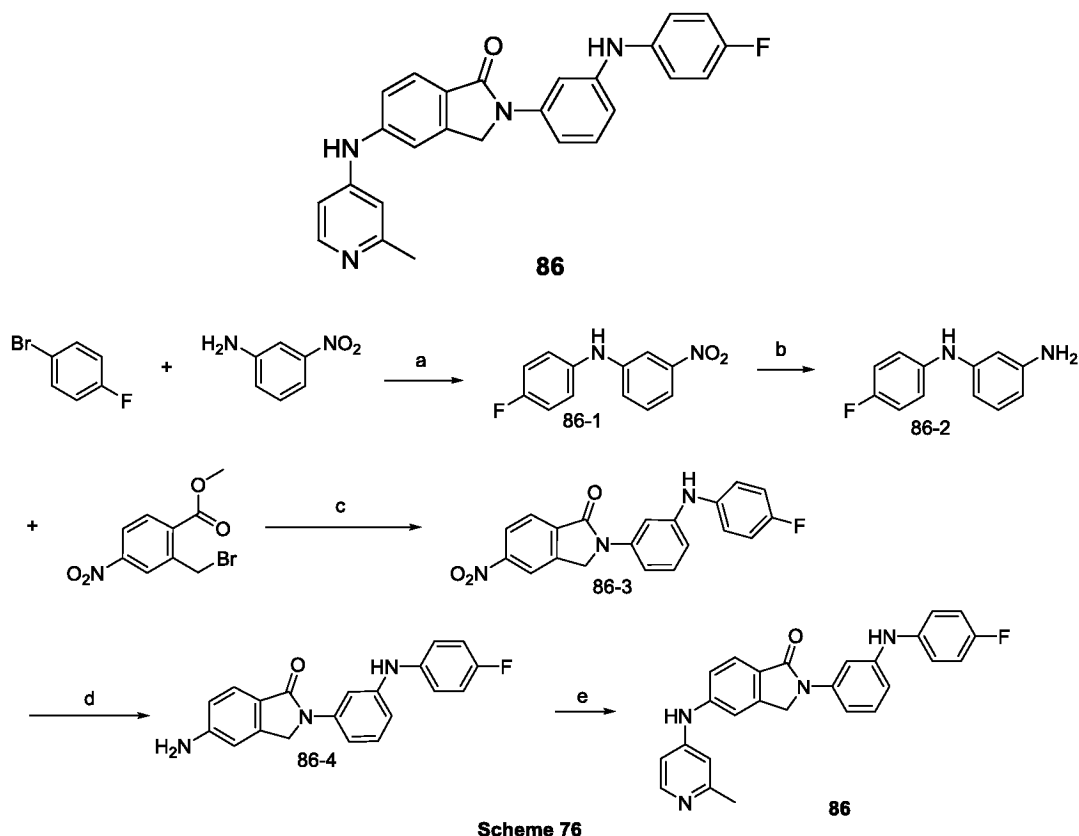
Пример 85: Соединение 85 (5-(3-хлор-2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино) фенил)изоиндолин-1-он)



[0523] Соединение 78-4 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 78.

[0524] Этап а: К смеси Соединения 78-4 (50 мг, 0,158 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4-бром-3-хлор-2-метилпиридин (32 мг, 0,158 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10,6 мг, 0,03 ммоль), ксантфос (18 мг, 0,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (100 мг, 0,31 ммоль), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали препаративной HPLC с получением Соединения 85 (5-(3-хлор-2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он) в виде белого твердого вещества (13 мг, 18,6 %): $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}$; 441,91 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=442 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 1,66 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 86: Соединение 86 (2-(3-(4-фторфениламино)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



[0525] Этап а: к смеси 1-бром-4-фторбензола (1,74 мг, 10 ммоль), Cs₂CO₃ (6,5 г, 20 ммоль) и ксантафоса (578 г) добавляли Pd(OAc)₂ (224 мг, 1 ммоль) в сухом диоксане (30 мл) с последующим добавлением 3-нитроанилина (1,38 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 8 часов и затем разбавляли водой (80 мл). Реакционную смесь фильтровали и остаток очищали на колонке с силикагелем (ЕА:РЕ = 1:3) с получением Соединения 86-1 в виде твердого вещества (1,7 г, 73,2 %).

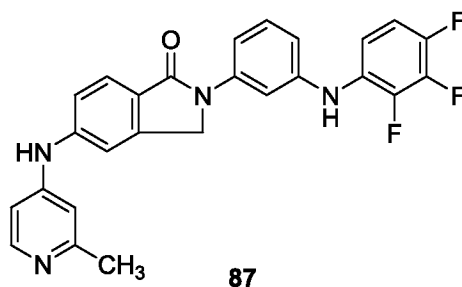
[0526] Этап b: раствор Соединения 86-1 (1,7 г, 7,7 ммоль) и Pd/C (300 мг) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Соединения 86-2 (1,2 г, 81 %).

[0527] Этап с: Смесь Соединения 86-2 (505 мг, 2,5 ммоль), метил-2-(бромметил)-4-нитробензоата (683 мг, 2,5 ммоль) и пиридина (257 мг, 3,25 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали с получением Соединения 86-3 в виде твердого вещества (600 мг, 66,1 %).

[0528] Этап d: раствор Соединения 86-3 (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 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Соединения 86-4 (500 г, 90 %).

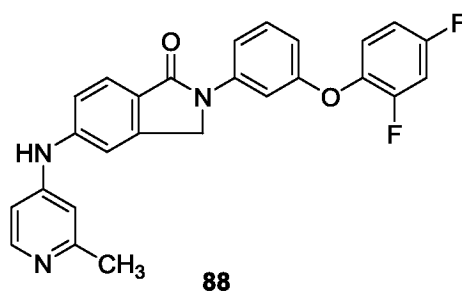
[0529] Этап e: К смеси Соединения 86-4 (100 мг, 0,3 ммоль), Cs₂CO₃ (195 мг, 0,6 ммоль) и ксантфоса (35 мг, 0,06 ммоль) добавляли Pd(OAc)₂ (14 мг, 0,06 ммоль) в сухом диоксане (8 мл) с последующим добавлением 4-бром-2-метилпиридина (52 мг, 0,3 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 4 часов и затем разбавляли водой (20 мл). Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной HPLC с получением Соединения 86 (2-(3-(4-фторфениламино)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он) в виде не совсем белого твердого вещества (23 мг, 18,1 %): C₂₆H₂₁FN₄O; 424,47 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=425 [M+H]⁺; RT = 1,70 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 87: Соединение 87 (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(2,3,4-трифторфениламино)фенил)изоиндолин-1-он)



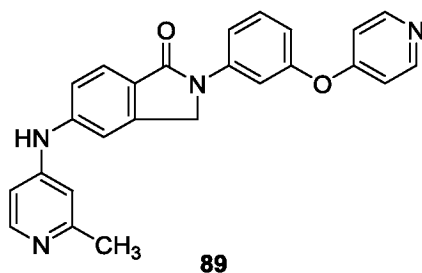
[0530] **Соединение 87** получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 87** (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(2,3,4-трифторфениламино)фенил)изоиндолин-1-он); C₂₆H₁₉F₃N₄O; 460,45 г/моль; 11 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=461 [M+H]⁺; RT = 1,72 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 88: Соединение 88 (2-(3-(2,4-дифторфенокси)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



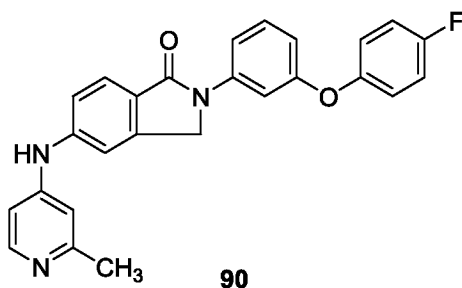
[0531] Соединение 88 получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 88** (2-(3-(2,4-дифторфенокси)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он); $C_{26}H_{19}F_2N_3O_2$; 443,44 г/моль; 13 мг; не совсем белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=444 $[M+H]^+$; RT = 1,76 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 89: Соединение 89 (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)изоиндолин-1-он)



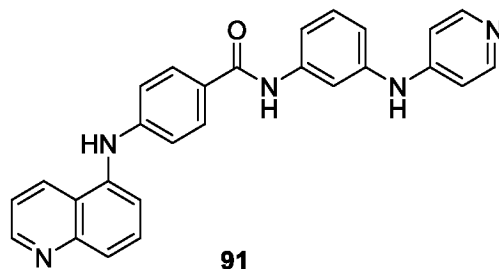
[0532] Соединение 89 получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 89** (5-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-илокси)фенил)изоиндолин-1-он); $C_{25}H_{20}N_4O_2$; 408,45 г/моль; 14 мг; не совсем белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=409 $[M+H]^+$; RT = 1,22 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 90: Соединение 90 (2-(3-(4-фторфенокси)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



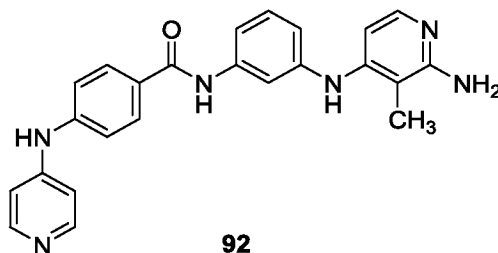
[0533] Соединение 90 получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 90** (2-(3-(4-фторфенокси)фенил)-5-(2-метилпиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он); $C_{26}H_{20}FN_3O_2$; 425,45 г/моль; 11 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=426 $[M+H]^+$; RT = 1,76 мин, >95,00 % (214 нм).

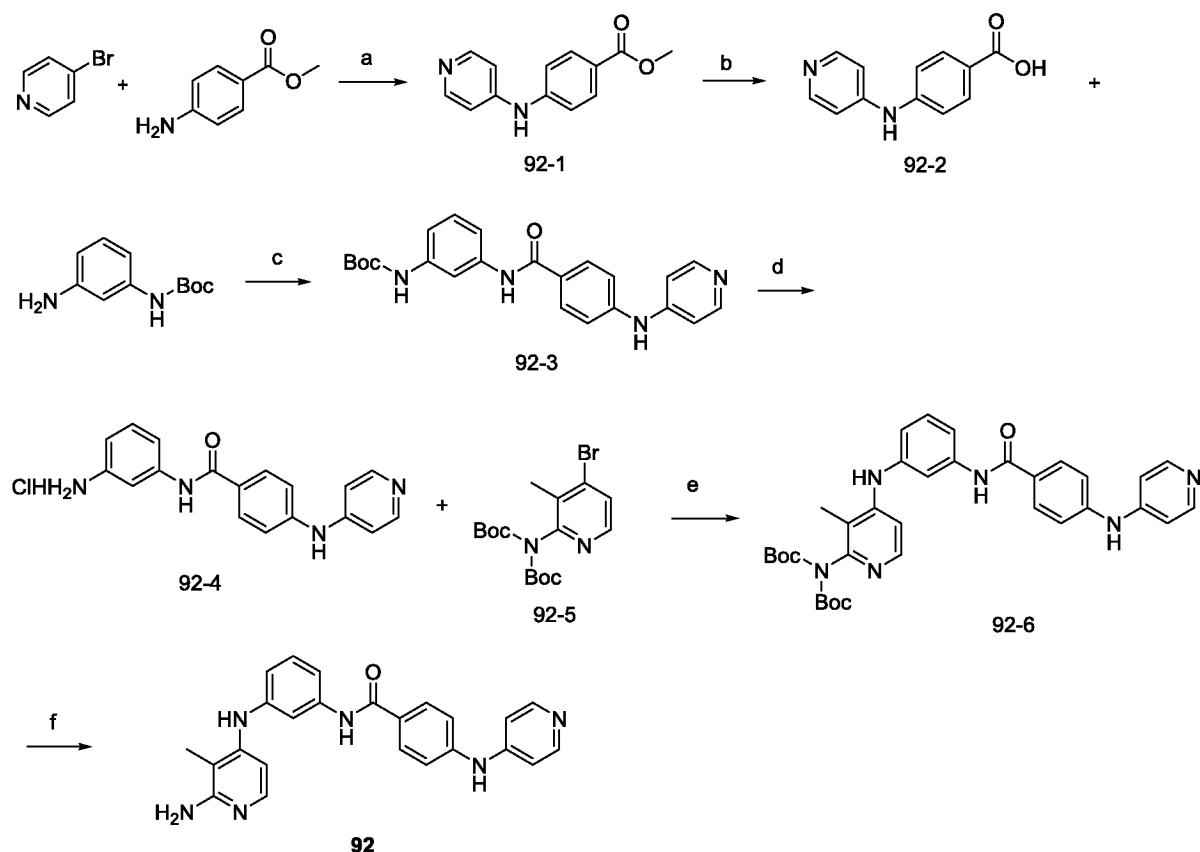
Пример 91: Соединение 91 (N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-4-(хинолин-5-иламино)бензамид)



[0534] Соединение 91 получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 91** (N-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-4-(хинолин-5-иламино)бензамид); $C_{27}H_{21}N_5O$; 431,49 г/моль; 11 мг; желтое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=432 $[M+H]^+$; RT = 1,48 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 92: Соединение 92 (N-(3-(2-амино-3-метилпиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид)





Scheme 77

[0535] Этап а: К смеси 4-бромпиридина (1,75 г, 10 ммоль), Cs_2CO_3 (6,5 г, 20 ммоль) и ксанфоса (578 мг, 1 ммоль) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_3$ (224 мг, 1 ммоль) в сухом диоксане (50 мл) с последующим добавлением метил-4-аминобензоата (1,51 мг, 10 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (ЕА:РЕ = 1:4) с получением Соединения 92-1 в виде твердого вещества (1,8 г, 78,9 %).

[0536] Этап b: Смесь Соединения 92-1 (1,8 г, 7,8 ммоль), NaOH (1,26 г, 31,5 ммоль) в MeOH (20 мл) и воды (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (20 мл) и подщелачивали до pH 3-4 с помощью 2 N HCl . Реакционную смесь фильтровали с получением Соединения 92-2 (1,50 г, 90 %).

[0537] Этап с: К раствору Соединения 92-2 (642 мг, 3 ммоль) добавляли DMAP (549 мг, 4,5 ммоль) и EDCI (859 мг, 4,5 ммоль) в DMF (15 мл) с последующим добавлением трет-бутил(3-аминофенил)карбамата (624 мг, 3 ммоль). Смесь перемешивали при

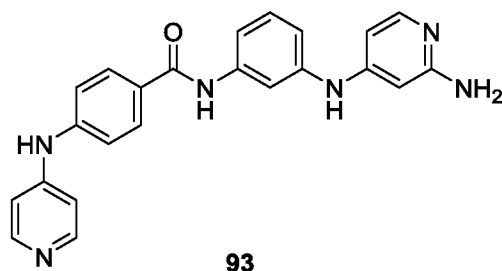
комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (ЕА:РЕ = 1:3) с получением Соединения 92-3 в виде твердого вещества (909 мг, 75 %).

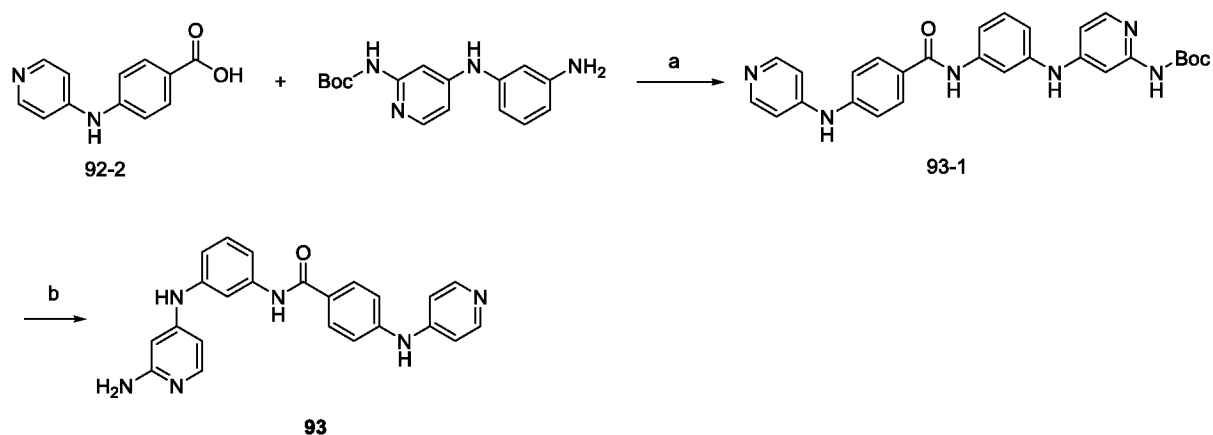
[0538] Этап d: К раствору соединения 92-3 (909 мг, 2,25 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли диоксан/HCl (4 M, 10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали с получением Соединения 92-4 (620 мг, 81 %).

[0539] Этап e: К смеси Соединения 92-4 (85 мг, 0,25 ммоль), Cs_2CO_3 (163 мг, 0,5 ммоль) и ксанфоса (29 мг, 0,05 ммоль) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12 мг, 0,05 ммоль) в сухом диоксане (8 мл), затем соединение 92-5 (96 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и фильтровали с получением Соединения 92-6 (150 мг, 100 %).

[0540] Этап f: К раствору Соединения 92-6 (150 мг) в DCM (5 мл) добавляли TFA (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, концентрировали и остаток очищали препаративной HPLC с получением Соединения 92 (N-(3-(2-амино-3-метилпиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид) в виде белого твердого вещества (15 мг, 15 %): $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$; 410,47 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=411 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 1,45 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 93: Соединение 93 (N-(3-(2-аминопиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид)





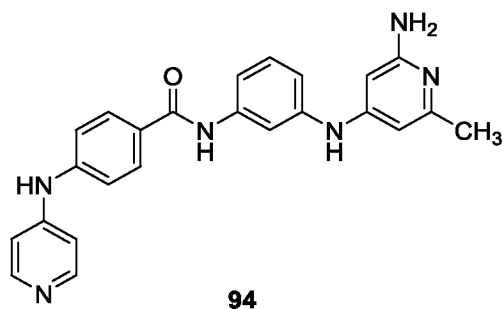
Scheme 78

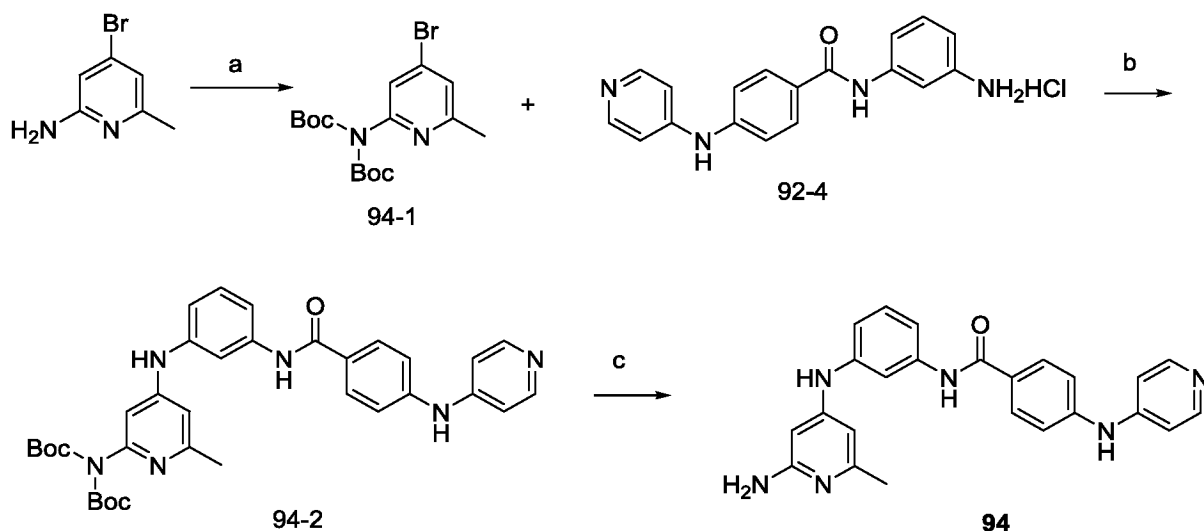
[0541] Соединение 92-2 синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 92.

[0542] Этап а: К раствору Соединения 92-2 (107 мг, 0,5 ммоль), DMAP (91 мг, 0,75 ммоль) и EDCI (95,5 мг, 0,75 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли трет-бутилхлорид (4-((3-аминофенил)амино)пиридин-2-ил)карбамат (150 мг, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (EA:PE = 1:3) с получением Соединения 93-1 в виде твердого вещества (150 мг, 60 %).

[0543] Этап b: К раствору Соединения 93-1 (150 мг) в DCM (5 мл) добавляли TFA (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, концентрировали и остаток очищали препаративной HPLC с получением Соединения 93 (N-(3-(2-аминопиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид) в виде белого твердого вещества (15 мг, 15 %): C₂₃H₂₀N₆O; 396,44 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=397 [M+H]⁺; RT = 1,44 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 94: Соединение 94 (N-(3-(2-амино-6-метилпиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид)





Scheme 79

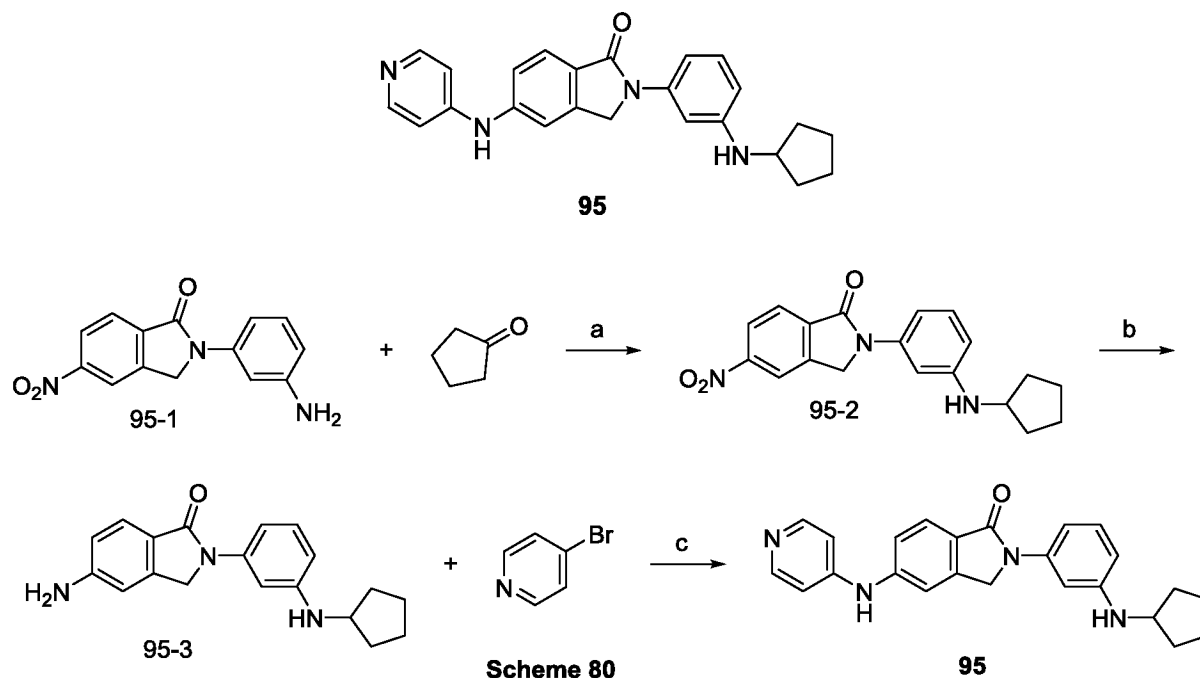
[0544] Соединение 92-4 синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 92.

[0545] Этап а: раствор 4-бром-6-метилпиридин-2-амин (558 мг, 3 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (1,96 г, 9 ммоль) и ТЕА (909 мг, 9 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (РЕ:ЕА = 10:1) с получением Соединения 94-1 (800 мг, 69 %).

[0546] Этап b: К смеси Соединения 92-4 (85 мг, 0,25 ммоль), Cs_2CO_3 (163 мг, 0,5 ммоль) и ксанфоса (29 мг, 0,05 ммоль) добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_3$ (12 мг, 0,05 ммоль) в сухом диоксане (8 мл) с последующим добавлением Соединения 94-1 (96 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 4 часов, затем разбавляли водой (10 мл). Реакционную смесь фильтровали с получением Соединения 94-2 (150 мг, 100 %).

[0547] Этап с: К раствору Соединения 94-2 (150 мг) в DCM (6 мл) добавляли TFA (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, концентрировали и остаток очищали препаративной HPLC с получением Соединения 94 (N-(3-(2-амино-6-метилпиридин-4-иламино)фенил)-4-(пиридин-4-иламино)бензамид) в виде белого твердого вещества (14 мг, 13 %): $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$; 410,47 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=411 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT = 1,54 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 95: Соединение 95 (2-(3-(циклопентиламино) фенил)-5-(пиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



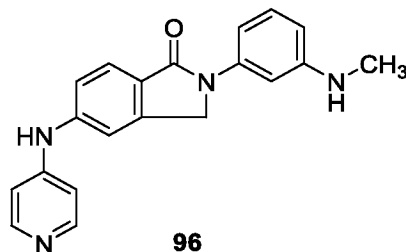
[0548] Этап а: раствор Соединения 95-1 (403 мг, 1,5 ммоль) и цикlopentanона (504 мг, 6 ммоль) в DCE (15 мл) перемешивали при комнатной температуре. в течение 30 минут, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (954 мг, 4,5 ммоль). Реакционную смесь фильтровали, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали, используя DCM (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали соляным раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (PE:EA = 3:1) с получением Соединения 95-2 (300 мг, 59 %).

[0549] Этап b: раствор Соединения 95-2 (300 мг, 0,89 ммоль) и Pd/C (100 мг) в THF (10 мл) и MeCN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в этом 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением Соединения 95-3 (200 мг, 73 %).

[0550] Этап с: К смеси Соединения 95-3 (76 мг, 0,25 ммоль), Cs₂CO₃ (163 мг, 0,5 ммоль) и ксанфоса (29 мг, 0,05 ммоль) добавляли Pd(OAc)₃ (12 мг, 0,05 ммоль) в сухом диоксане (8 мл) с последующим добавлением 4-бромпиридина (40 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 4 часов и затем разбавляли водой (10 мл) и фильтровали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением Соединения 95 (2-(3-(циклопентиламино)фенил)-5-(пиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он) в виде белого

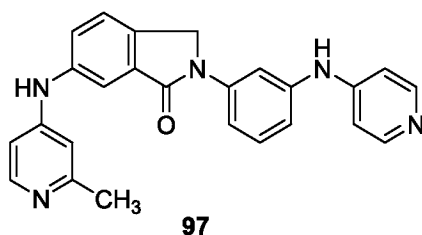
твёрдого вещества (15 мг, 15 %): $C_{24}H_{24}N_4O$; 384,47 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=385 $[M+H]^+$; RT = 1,67 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 96: Соединение 96 (2-(3-(метиламино)фенил)-5-(пиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он)



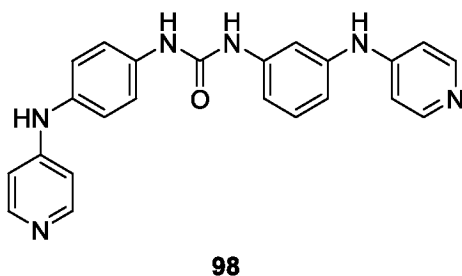
[0551] **Соединение 96** получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 96** (2-(3-(метиламино)фенил)-5-(пиридин-4-иламино)изоиндолин-1-он); $C_{20}H_{18}N_4O$; 330,38 г/моль; 14 мг; белое твёрдое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=331 $[M+H]^+$; RT = 1,40 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 97: Соединение 97 (6-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он)



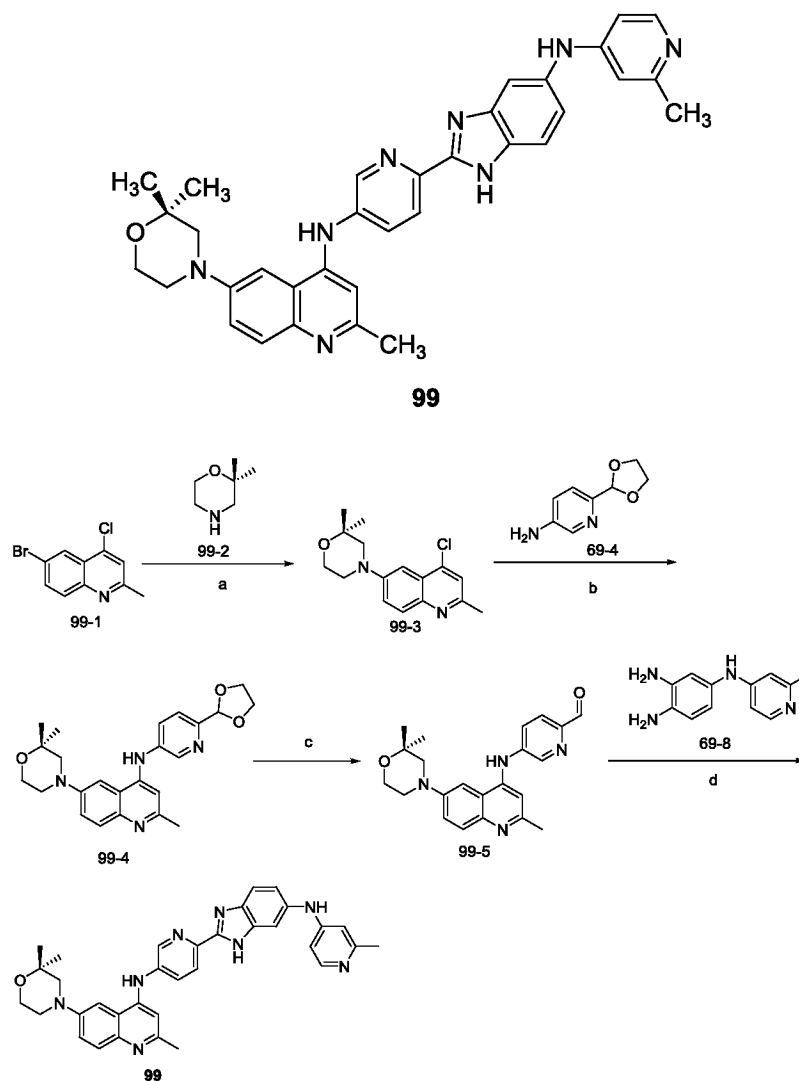
[0552] **Соединение 97** получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 97** (6-(2-метилпиридин-4-иламино)-2-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)изоиндолин-1-он); $C_{25}H_{21}N_5O$; 407,47 г/моль; 11 мг; белое твёрдое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=408 $[M+H]^+$; RT = 1,43 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 98: Соединение 98 (1-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-(4-(пиридин-4-иламино)фенил)мочевина)



[0553] **Соединение 98** получали способом, известным в данной области техники, и/или способом, аналогичным описанным в этом документе. **Соединение 98** (1-(3-(пиридин-4-иламино)фенил)-3-(4-(пиридин-4-иламино)фенил)мочевина); $C_{23}H_{20}N_6O$; 396,44 г/моль; 13 мг; белое твердое вещество; ESI-LCMS масса/заряд=397 $[M+H]^+$; RT = 1,42 мин, >95,00 % (214 нм).

Пример 99: Соединение 99 (6-(2,2-диметилморфолино)-2-метил-N-(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1Н-бензо[d]имидазол-2)-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4-амин)



Scheme 81

[0554] Соединения 69-4 и 69-8 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 69.

[0555] **Этап а:** К смеси Соединения 99-1 (510 мг, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли Соединение 99-2 (230 мг, 2,0 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (91 мг, 0,1 ммоль), ксантфос (58 мг, 0,1 ммоль) и t-BuONa (384 мг, 4,0 ммоль) и смесь перемешивали при 100 °C в

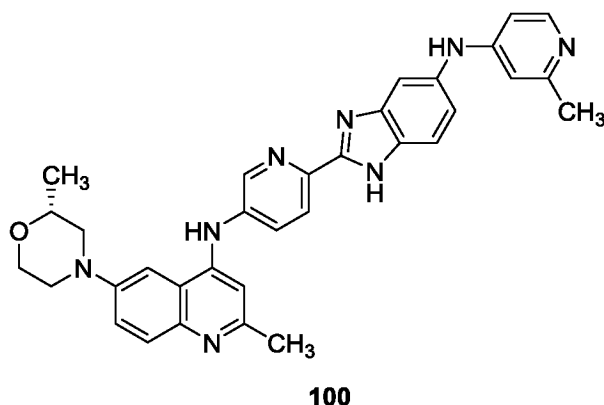
течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и сырой продукт очищали колонкой на силикагеле (PE/EA=2/1) с получением Соединения 99-3 в виде желтого твердого вещества (476 мг, выход: 82 %).

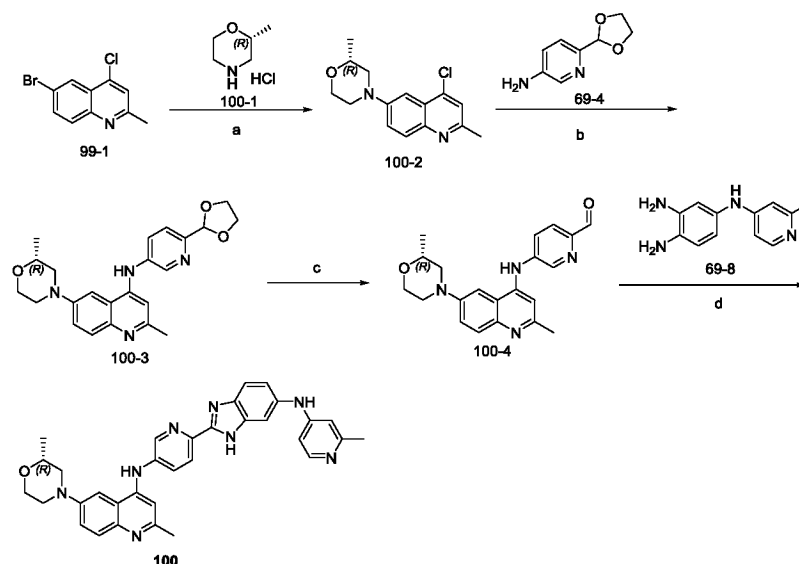
[0556] Этап b: К смеси Соединения 99-3 (58 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли Соединение 69-4 (33 мг, 0,2 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (9,1 мг, 0,01 ммоль), ксантфос (6 мг, 0,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (130 мг, 0,4 ммоль) и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и сырой продукт очищали колонкой на силикагеле (MeOH/EA=1/20) с получением Соединения 99-4 в виде желтого твердого вещества (57 мг, выход: 68 %).

[0557] Этап c: Смесь Соединения 99-4 (50 мг, 0,12 ммоль) в $HCOOH$ (2 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали с получением Соединения 99-5 в виде желтого твердого вещества (45 мг, выход: 100 %).

[0558] Этап d: Смесь Соединения 99-5 (42 мг, 0,11 ммоль) и Соединения 69-8 (39 мг, 0,18 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 130 °С в течение 1 часа. Смесь очищали препаративной HPLC с получением Соединения 99 (6-(2,2-диметилморфолино)-2-метил-N-(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4-амин) в виде желтого твердого вещества (39 мг, выход: 63 %): $C_{34}H_{34}N_8O$; 570,70 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=571 $[M+H]^+$; RT = 1,51 мин, >98,00 % (214 нм).

Пример 100: Соединение 100 ((R)-2-метил-6-(2-метилморфолино)-N-(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4-амин)





Scheme 82

[0559] Соединения 69-4 и 69-8 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 69.

[0560] Этап а: К смеси Соединения 99-1 (510 мг, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли соединение 100-1 (274 мг, 2,0 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 мг, 0,1 ммоль), ксантфос (58 мг, 0,1 ммоль) и $t\text{-BuONa}$ (384 мг, 4,0 ммоль) и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и сырой продукт очищали колонкой на силикагеле (PE/EA=2/1) с получением Соединения 100-2 в виде желтого твердого вещества (342 мг, выход: 62 %).

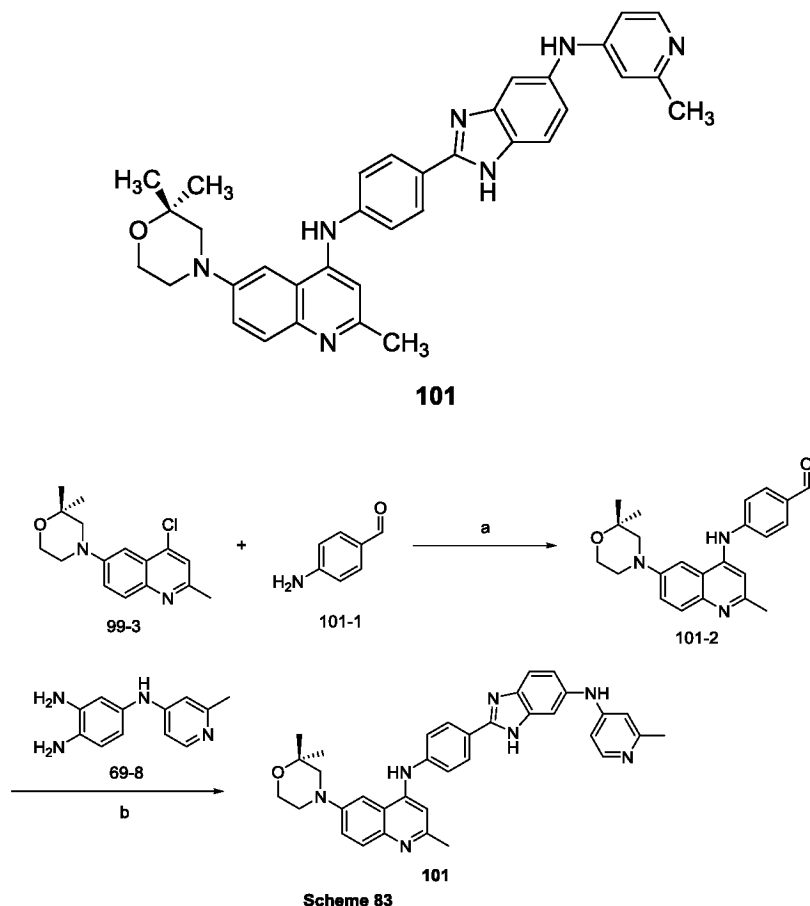
[0561] Этап b: К смеси Соединения 100-2 (55 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли соединение 69-4 (33 мг, 0,2 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,1 мг, 0,01 ммоль), ксантфос (6 мг, 0,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (130 мг, 0,4 ммоль) и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и сырой продукт очищали колонкой на силикагеле (MeOH/EA=1/20) с получением Соединения 100-3 в виде желтого твердого вещества (47 мг, выход: 58 %).

[0562] Этап с: Смесь Соединения 100-3 (47 мг, 0,12 ммоль) в HCOOH (2 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали с получением Соединения 100-4 в виде желтого твердого вещества (42 мг, выход: 100 %).

[0563] Этап d: Смесь Соединения 100-4 (40 мг, 0,11 ммоль) и Соединения 69-8 (39 мг, 0,18 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 130 °С в течение 1 часа. Смесь очищали препаративной HPLC с получением Соединения 100 ((R)-2-метил-6-(2-

метилморфолино)-N-(6-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пиридин-3-ил)хинолин-4-амин) в виде желтого твердого вещества (30 мг, выход: 50 %): $C_{33}H_{32}N_8O$; 556,67 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=557 $[M+H]^+$; RT = 1,48 мин, >98,00 % (214 нм).

Пример 101: Соединение 101 (6-(2,2-диметилморфолино)-2-метил-N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин)



[0564] Соединение 69-8 синтезировали способом, аналогичным описанному в примере 69.

[0565] Соединения 99-3 синтезировали способом, аналогичным описанному в Примере 99.

[0566] Этап а: К смеси Соединения 99-3 (58 мг, 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли соединение 101-1 (24 мг, 0,2 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (9,1 мг, 0,01 ммоль), ксантфос (6 мг, 0,01 ммоль) и Cs_2CO_3 (130 мг, 0,4 ммоль) и смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и сырой продукт очищали колонкой с силикагелем (MeOH/EA=1/20) с получением Соединения 101-2 в виде желтого твердого вещества (53 мг, выход: 71 %).

[0567] Этап b: Смесь Соединения 101-2 (45 мг, 0,12 ммоль) и Соединения 69-8 (39 мг, 0,18 ммоль) в DMFA (1 мл) перемешивали при 130 °C в течение 1 часа. Смесь очищали препаративной HPLC с получением Соединения 101 (6-(2,2-диметилморфолино)-2-метил-N-(4-(5-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фенил)хинолин-4-амин) в виде желтого твердого вещества (42 мг, выход: 62 %): $C_{35}H_{35}N_7O$; 569,71 г/моль; ESI-LCMS масса/заряд=570 $[M+H]^+$; RT = 1,48 мин, >98,00 % (214 нм).

Пример 102. Биологические анализы

Анализ индуцирования Foxp3

[0568] Отсортированные или обогащенные (магнитная сепарация Мильтени) обычные Т-клетки CD4 (Tconv -CD4+/CD25) от мышей C57/Bl6 использовали для индуцирования iTreg. Использовали 10 мкг/мл антитела к CD3, связанного с планшетом (50 мкл на лунку для 96-луночного планшета), 2,5 мкг/мл растворимого антитела к CD28, 100 МЕ/мл IL2 и 5 нг/мл TGF- β в отсутствии или присутствии различных концентраций препарата (обычно титрование от 0,01 мкМ до 10 мкМ). В качестве отрицательного контроля для индуцирования использовали образцы без TGF- β .

[0569] Через 3 дня культивирования в присутствии стимуляции, TGF- β и лекарственного средства, клетки окрашивали фиксируемым красителем живых/мертвых клеток (Life Technologies, NY) для селекции и исключения токсических доз. Набор мышинных буферов Foxp3 использовали для фиксации и пермеабиллизации клеток в соответствии с инструкциями производителя (BD Bioscience, Сан-Хосе, Калифорния). Антитело к CD4 и антитело к Foxp3 использовали для окрашивания клеток. После окрашивания клетки собирали с помощью проточного цитометра.

Анализ Jurkat-FoxP3 по гену-репортеру (согласно BPS Bioscience, № по каталогу 60628)

[0570] Процесс культивирования клеток: Подготовить коническую пробирку на 50 мл и колбу для культивирования T-25 с 5 мл предварительно нагретой среды Thaw Medium 2 (без G418). Быстро разморозить клетки на водяной бане при 37 °C при постоянном и медленном перемешивании. Немедленно перенести все содержимое в коническую пробирку со средой Thaw Medium 2 (без G418) и центрифугировать клетки

при 200 g в течение 3 минут. Повторно суспендировать клетки в 6 мл предварительно нагретой среды Thaw Medium 2 (без G418) и перенести все содержимое в колбу для культивирования T25, содержащую среду Thaw Medium 2 (без G418). Инкубировать клетки во влажном инкубаторе при 37 °C с 5% CO₂. Через сорок восемь часов после инкубации центрифугировать клетки при 250 g в течение 5 минут и повторно суспендировать в свежей среде Thaw Medium 2 (без G418). Продолжать следить за ростом в течение 2-3 дней и менять среду для удаления отмерших остатков. Перейти на ростовую среду 2В (содержащую G418) после того, как начали появляться множественные колонии клеток (в виде скоплений) (что указывает на здоровое деление клеток).

После протокола анализа: (CD3/CD28)

[0571] 1. В белом непрозрачном 384-луночном планшете культивировали репортерные клетки Jurkat-FoxP3-люциферазы в количестве $\sim 2,5 \times 10^3$ клеток/лунка (10 мкл на лунку) в среде для анализа (среда RPMI 1640 (Thermo Fisher, № по каталогу A1049101) с добавлением 1 % пенициллина/стрептомицина) в отсутствии и в присутствии (соотношение: 1:5) Т-активатора человека CD3/CD28 Dynabead (Thermo Fisher, № по каталогу 11161D).

[0572] 2. Приготовить серийное разведение препаратов в диапазоне 1–60 000 нМ и добавить 10 мкл препаратов, что дает диапазон 1–30 000 нМ, и аккуратно перемешать. В некоторых экспериментах диапазон составляет от 10 до 20 000 нМ. Клетки культивировали в присутствии и в отсутствии лекарств в течение 12 часов при 37°C с 5% CO₂.

[0573] 3. Добавить систему анализа люциферазы ONE-Step™ (BPS Bioscience, № #60690) к каждой лунке согласно протоколу. Добавить равный объем рабочего раствора для анализа люциферазы (компонент А + компонент В) в культуральную среду в каждой лунке. Например, для 384-луночного планшета с 20 мкл культуральной среды требуется 20 мкл рабочего раствора для анализа люциферазы на лунку.

[0574] 4. Аккуратно встряхивать планшеты в течение 15 минут при комнатной температуре. Измерить свечение светлячков с помощью люминометра.

Анализ специфичности изоформы Phospho-Akt

[0575] Высевали CD4⁺/CD45RA⁺/CD25-интактные Т-клетки человека в условиях индуцирования (IL-2/анти-CD3/анти-CD28 + TGFβ) в отсутствии или в присутствии соединений в течение 72 часов. Для определения специфичности соединений для каждой изоформы фосфо-АКТ использовали наборы клеточных HTRF для фосфо-АКТ (номера по каталогу Cisbio 63ADK078PEG (pAKT1), 63ADK080PEG (p-AKT2) и 63ADK082PEG (pAKT3)) в соответствии со спецификациями производителя. После удаления супернатанта в течение непродолжительного времени клетки лизировали, измеряли и нормализовали концентрацию общего белка для всех образцов. Клеточные лизаты переносили в 384-луночные планшеты и добавляли смесь антител Eu Cryptate + антитело d2. Этот процесс был одинаковым для каждой изоформы, но использовались соответствующие изоформные антитела из каждого соответствующего набора. Положительный и отрицательный контроль (поставляемые с набором) были включены в каждый эксперимент. Планшеты инкубировали в течение ночи. Сбор данных выполняли на ридере Varioskan Lux с использованием настроек протокола флуоресценции TRF. Данные были представлены в виде процентного изменения по сравнению с контролем, обработанными DMSO. Каждое тестовое условие проводили дважды, и анализ выполняли не менее двух раз.

[0576] Данные, представленные на фиг.9, были получены, по меньшей мере частично, с использованием этого протокола анализа.

Анализ IL-10 ELISA

[0577] Природные клетки Т-рег CD4⁺/CD25⁺ человека высевали в стимулирующих условиях (IL-2/анти-CD3/анти-CD28) в отсутствии или в присутствии соединений. Через 24 и 48 часов после инкубации супернатанты собирали и определяли концентрации IL-10 с использованием набора ELISA для IL-10 человека в соответствии со спецификациями производителя (Invitrogen BMS215-2). В течение непродолжительного времени супернатанты добавляли в предварительно покрытые 96-луночные планшеты для ELISA и инкубировали с последующим добавлением детектирующих антител, конъюгированных с биотином, и стрептавидина-HRP. После инкубации добавляли субстрат и реакцию останавливали добавлением кислоты. Поглощение измеряли при 450 нм с использованием считывающего устройства Varioskan Lux. Известные концентрации IL-10 (предоставленные в наборе) использовали для построения калибровочных кривых и расчета концентрации IL-10 в супернатантах. Данные представляли в виде процентного изменения по сравнению с

необработанными контрольными стимулированными клетками. Каждое тестовое условие проводили трижды, и анализ выполняли не менее двух раз.

[0578] Данные, представленные на фиг.3 и 10-11, получали, по меньшей мере частично, с использованием этого протокола анализа.

Анализ FoxP3 ELISA

[0579] Высевали CD4⁺/CD45RA⁺/CD25-интактные Т-клетки человека в условиях индуцирования (IL-2/анти-CD3/анти-CD28 + TGFβ) в отсутствии или в присутствии соединений в течение 72 часов. После инкубации клетки лизировали и измеряли белок FoxP3 в лизатах с использованием набора Human FoxP3 ELISA в соответствии со спецификациями производителя (LSBio, LS-F5047). В течение непродолжительного времени добавляли лизаты в предварительно покрытые 96-луночные планшеты для ELISA и инкубировали с последующим добавлением антител для детекции, конъюгированных с биотином, и стрептавидина-HRP. После инкубации добавляли субстрат и реакцию останавливали добавлением кислоты. Поглощение измеряли при 450 нм с использованием считывающего устройства Varioskan Lux. Известные концентрации FoxP3 (предоставленные в наборе) использовали для построения калибровочных кривых и расчета концентрации FoxP3 в лизатах. Данные были представлены в виде процентного изменения по сравнению с клетками, индуцированными в отсутствии соединений. Каждое тестовое условие проводили дважды, и анализ выполняли не менее двух раз.

[0580] Данные, представленные на фиг.8, получали, по меньшей мере частично, с использованием этого протокола анализа.

Анализ индуцирования iТрегов

[0581] Отсортированные Т-клетки CD4 человека использовали для индукции iТрегов. Использовали шарики для активации Т-клеток человека (Gibco Dynabeads CD3/CD28), 100 МЕ/мл IL2 и 5 нг/мл TGF-β в отсутствии или в присутствии различных концентраций лекарственного средства. В качестве отрицательного контроля для индуцирования использовали образцы без TGF-β. Через 3 дня культивирования в присутствии стимуляции TGF-β и лекарственным средством, клетки окрашивали фиксируемым красителем живых/мертвых клеток (Life Technologies) для селекции и исключения токсических доз, фиксировали и пермеабелизировали с использованием набора буферов Foxp3 в соответствии с спецификацией производителя (BD Bioscience)

и окрашивали антителом к Foxp3. После окрашивания клетки собирали с помощью проточного цитометра. Каждое тестовое условие проводили дважды, и анализ выполняли не менее двух раз.

[0582] Данные, представленные на фиг.1-2 и 5-7, получали, по меньшей мере частично, с использованием этого протокола анализа.

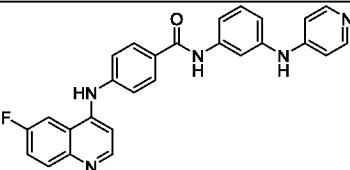
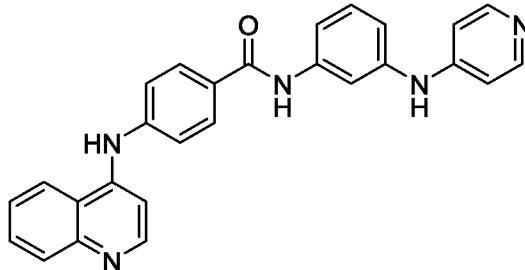
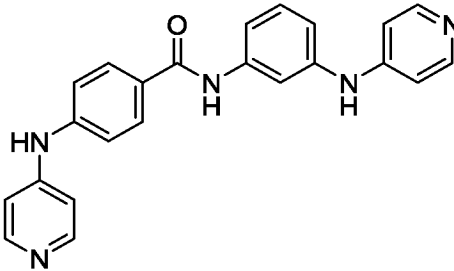
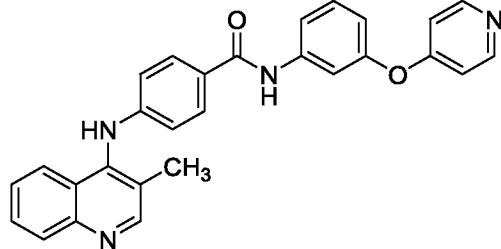
[0583] Различные соединения согласно одному или более вариантам осуществления оценивали на активность индуцирования iTреггов, результаты представлены на фиг.1, 2 и 5-7. На фиг.3, 10 и 11 показана оценка IL-10 в супернатантах из клеток nТреггов человека, обработанных различными Соединениями в присутствии стимуляции анти-CD3/анти-CD28/IL-2. На фиг.4 показаны изменения *in vivo* в Трегах, ТМЕ и селезенке на 2-й день после внутрибрюшинной обработки (1 и 5 мг/кг) Соединениями 10 и 31. На фиг.8 показана оценка уровня белка FoxP3 в Т-клетках CD4 человека, обработанных Соединениями 44 и 43. На фиг.9 показана оценка специфичности изоформы Akt соединения 43. На фиг.12 показаны изменения Треггов *in vivo* в селезенке мышей с 0-го по 4-й день после перорального введения (10 мг/кг) Соединений 43 и 44. На фиг.13 показаны изменения Треггов *in vivo* в селезенке мышей с 0-го по 3-й день после внутривенного введения (1 мг/кг) Соединений 43 и 44.

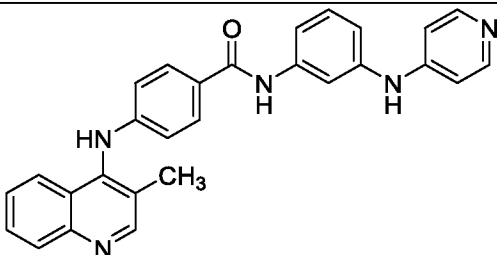
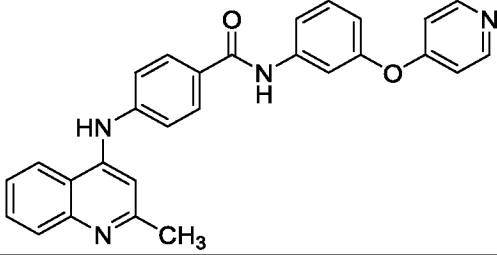
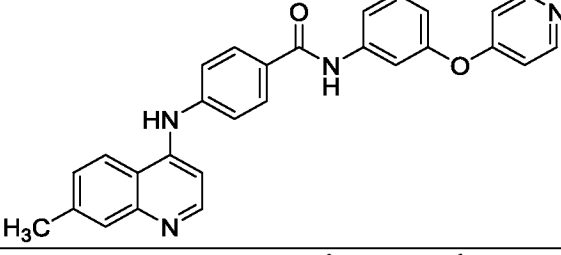
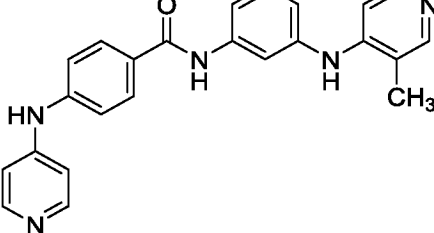
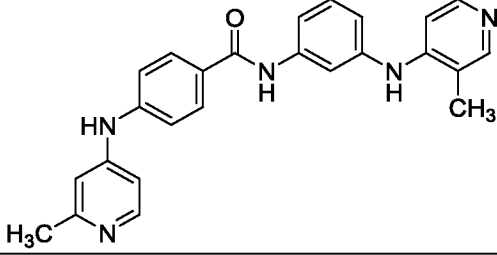
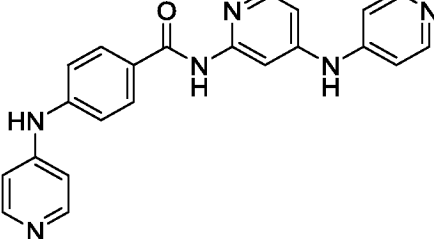
Воздействия на Треги *in vivo* [0584] Мышей с опухолями ТС-1 (C57/B16) лечили через пероральный желудочный зонд небольшими молекулами в указанных дозах. Через два дня после однократного лечения изолировали селезенки и оценивали процент Треггов с использованием проточной цитометрии. Проценты (%) Треггов нормализовывали относительно необработанных контролей (0 мг/кг). На фиг.14 показана оценка ингибирования Треггов (нормализовано по отношению к необработанному контролю; измерения с помощью проточной цитометрии) в изолированной селезенке мышей с опухолью ТС-1 через два дня после лечения Соединениями 10, 14, 78 и 80 путем однократного перорального введения через желудочный зонд. На фиг.15 показана оценка ингибирования Треггов (нормализовано по отношению к необработанному контролю; измерения с помощью проточной цитометрии) в изолированной селезенке мышей с опухолями ТС-1 через два дня после лечения Соединением 86 путем однократного перорального введения через желудочный зонд. На фиг.16 показана оценка активации Треггов (нормализовано по отношению к необработанному контролю; измерения с помощью проточной цитометрии) в изолированной селезенке мышей C57/B16 через два дня после обработки

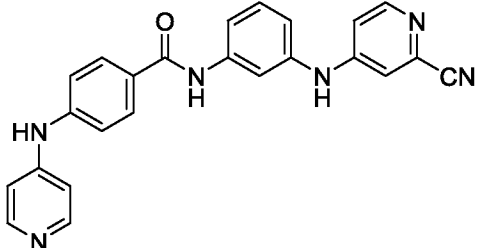
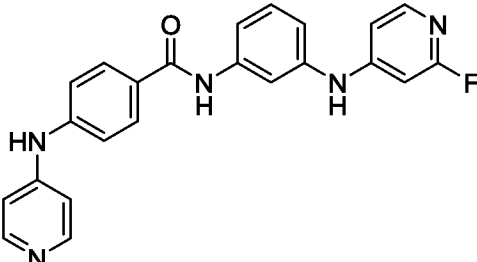
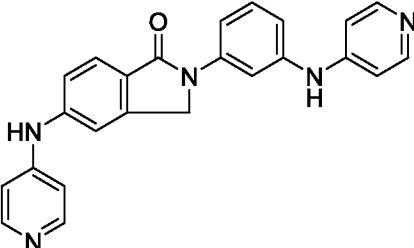
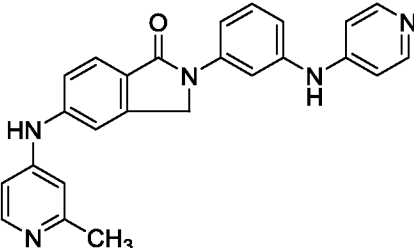
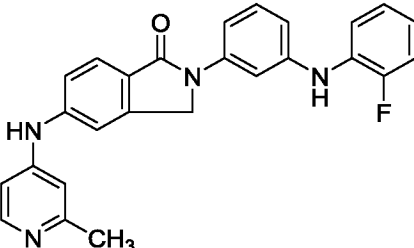
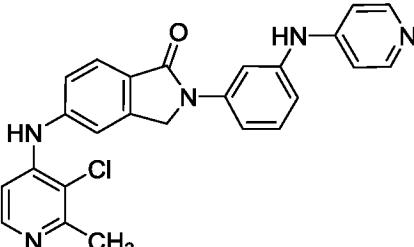
Соединениями 99-101 путем однократного перорального введения через желудочный зонд. На фиг.17 показана оценка активации Трегов (нормализовано по отношению к необработанному контролю; измерения с помощью проточной цитометрии) в изолированной селезенке мышей C57/Bl6 через два дня после обработки Соединениями 69 и 75 путем однократного перорального введения через зонд. На фиг.18 показана оценка активации Трегов (нормализовано по отношению к необработанному контролю; измерения с помощью проточной цитометрии) в изолированной селезенке мышей C57/Bl6 через два дня после обработки (пероральное введение Соединений 71, 74 и 77).

[0585] Активность ингибирования и активации Akt3 выбранных соединений, описанных в этом документе, показана соответственно в Таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Активность ингибирования Akt3 выбранного соединения.

Соединение №	Структура	IC ₅₀ (мкМ)
2		< 1
5		< 2
10		< 1
13		< 5

Соединение №	Структура	IC ₅₀ (мкМ)
14		< 0.5
15		< 2
17		< 5
22		< 2
23		< 2
24		< 5

Соединение №	Структура	IC ₅₀ (мкМ)
30		< 5
31		< 1
78		< 0.5
80		< 1
84		< 0.5
85		< 2

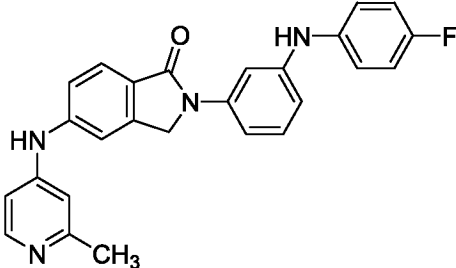
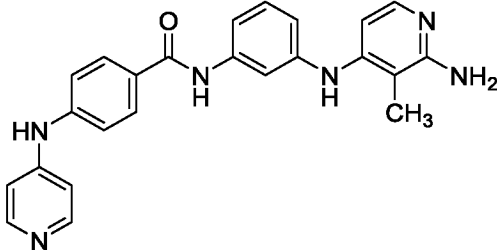
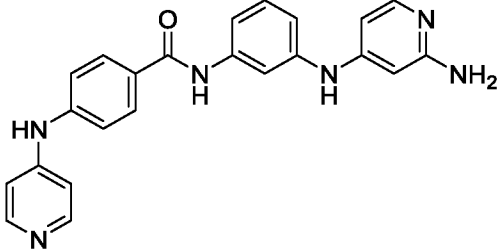
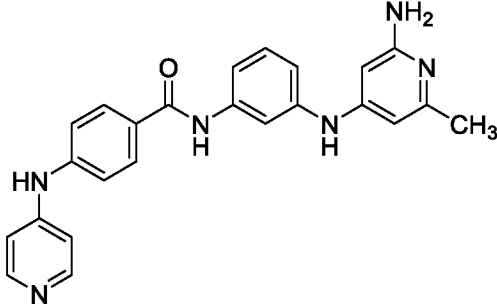
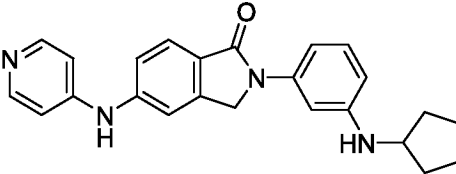
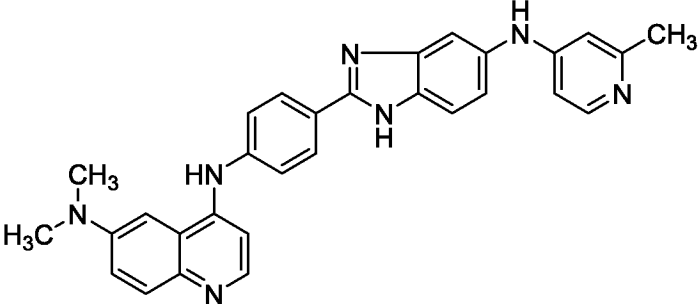
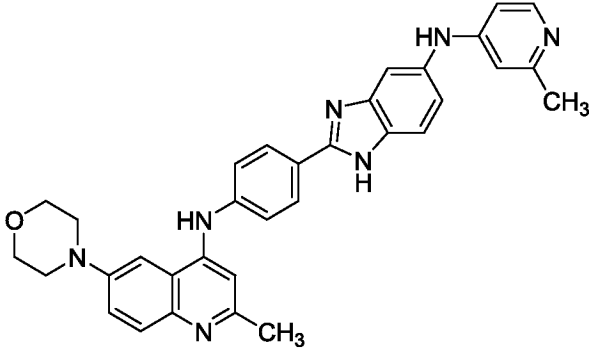
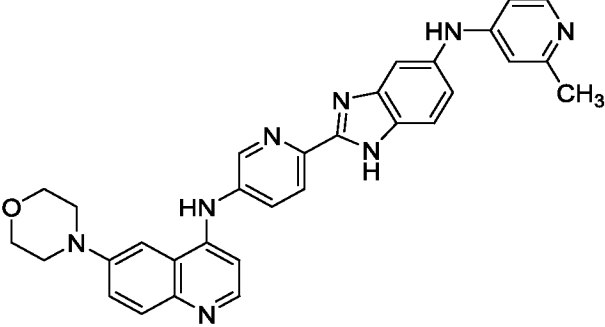
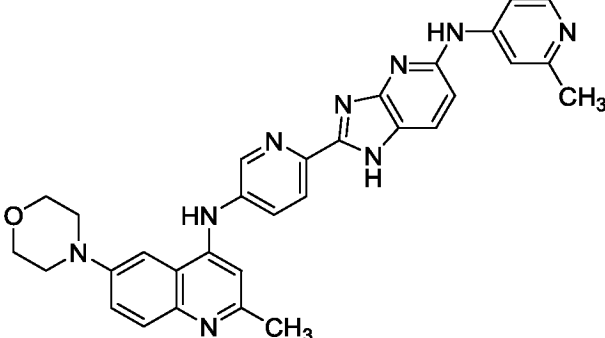
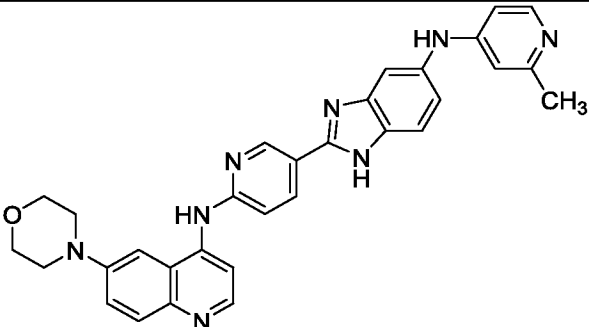
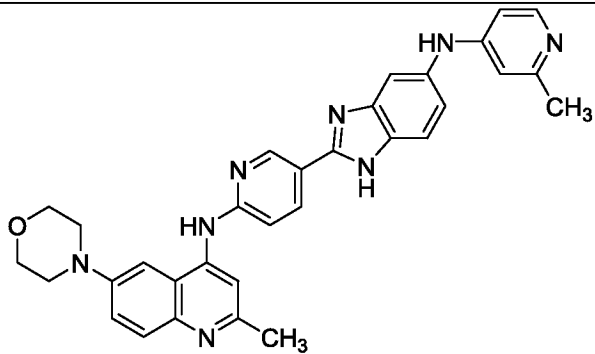
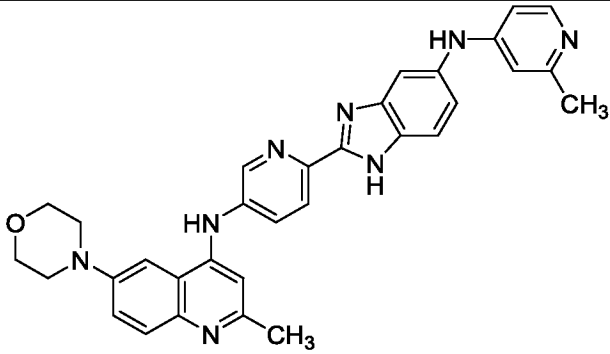
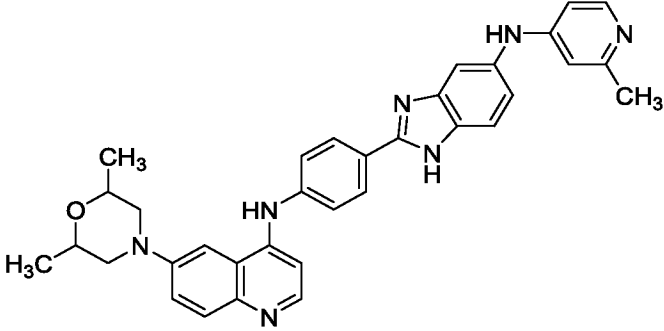
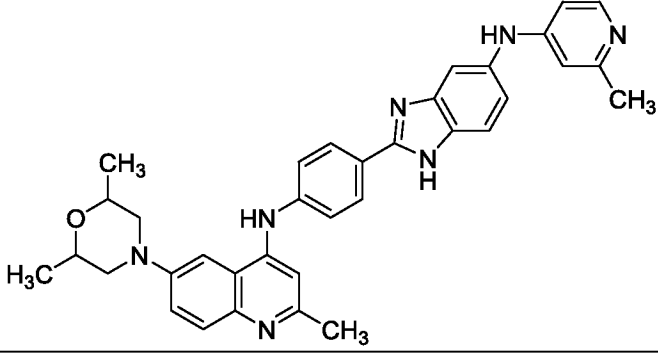
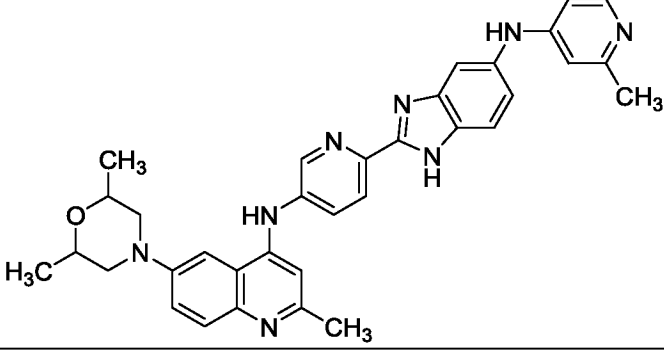
Соединение №	Структура	IC ₅₀ (мкМ)
86		< 0.1
92		< 5
93		< 2
94		< 2
95		< 1

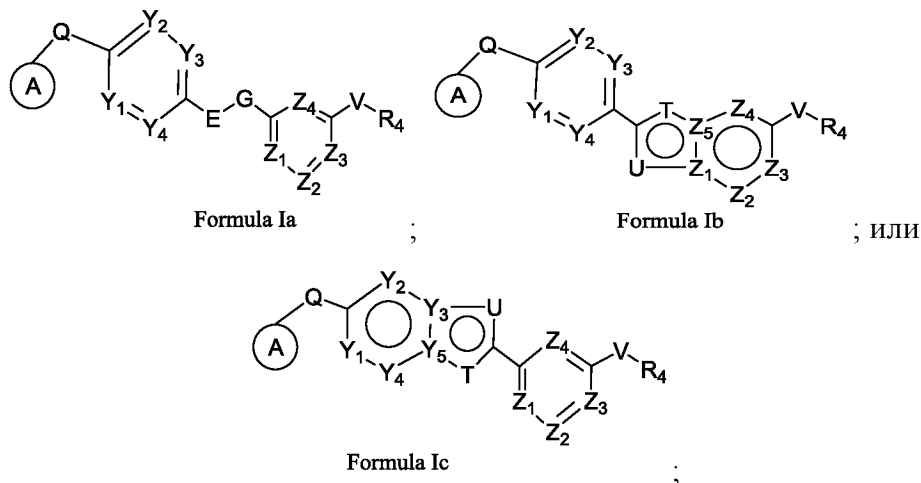
Таблица 2. Активность активации Akt3 выбранных соединений.

Соединение №	Структура	EC ₅₀ (мкМ)
37		< 5
68		< 0.1
69		< 0,02
70		< 2
71		< 0,05

Соединение №	Структура	EC ₅₀ (мкМ)
73		< 0,05
74		< 0,05
75		< 0,02
76		< 0,05
77		< 0,05

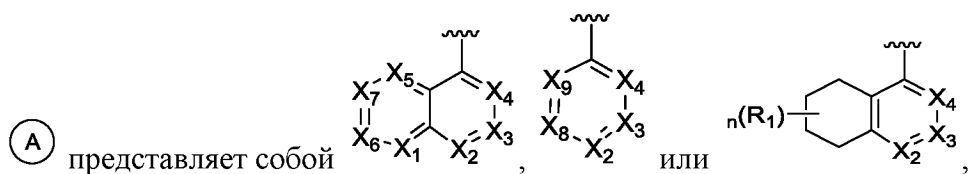
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение с Формулой Ia, Ib или Ic,



или его фармацевтически приемлемая соль,

причем:



каждый элемент X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 и X_9 независимо представляет собой CR_1 или N;

R_1 выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$,

$-N(R_a)SO_2R_a$, $R_aN=S=O$, $R_aN=S=O$, $N(R_a)_2$, $N(R_a)_2$, $N(R_a)_2$ и частично насыщенного бициклического гетероарила, опционально замещенного одним или более (C_1-C_6) алкилами, галогенированными (C_1-C_6) алкилами, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$;

при этом (C_3-C_7) циклоалкил, (C_4-C_{10}) бициклоалкил, (C_3-C_7) гетероциклоалкил, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкил, (C_4-C_{10}) гетероспироалкил, арил и гетероарил в R_1 каждый

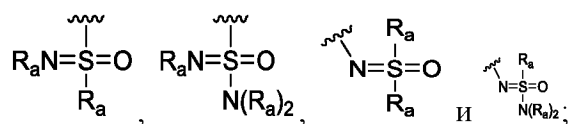
опционально замещены одним или более (C₁-C₆)алкилами, галогенированными (C₁-C₆)алкилами, галогенами, -OR_a, -CN или -N(R_a)₂;

n - целое число от 0 до 4, где позволяет валентность;

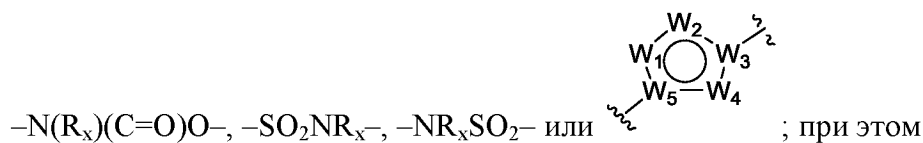
Q представляет собой C(R_a)₂, O, NR_a, N(C=O)R_a или NSO₂R_a;

Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ и Y₅ каждый независимо представляют собой N или CR₂, где позволяет валентность;

R₂ выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)галогеналкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₂-C₆)галогеналкинила, (C₃-C₇)циклоалкила, (C₄-C₁₀)бициклоалкила, (C₃-C₇)гетероциклоалкила, (C₄-C₁₀)гетеробициклоалкила, (C₄-C₁₀)гетероспироалкила, галогенированного (C₃-C₇)гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -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- представляет собой -(C=O)NR_x-, -NR_x(C=O)-, -N(R_x)(C=O)N(R_x)-, -O(C=O)N(R_x)-,



каждый элемент R_x независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, арил или гетероарил; или при этом R_x и Y₃, R_x и Y₄, R_x и Z₁ или R_x и Z₄ вместе образуют опционально замещенный 5-6-членный гетероцикл;

W₁, W₂, W₃, W₄ и W₅ каждый независимо представляют собой CR₆, N или NR₆, где позволяет валентность;

каждый элемент R₆ независимо выбран из группы, состоящей из

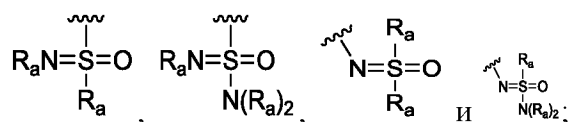
H, галогена, (C₁-C₆)алкила и (C₁-C₆)галогеналкила;

каждый элемент T независимо представляет собой O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a, где позволяет валентность;

каждый элемент U независимо представляет собой O, N, NR_a, N(C=O)R_a, NC(R_b)₂OP(=O)(OR_b)₂ или NSO₂R_a, где позволяет валентность;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ каждый независимо представляют собой N или CR₃, где позволяет валентность;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, D, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$,

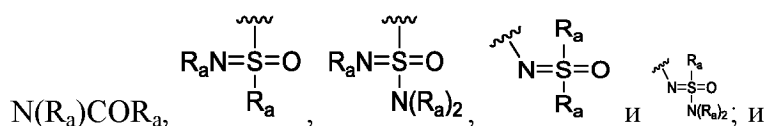


V отсутствует, $C(R_a)_2$, NR_a , $N(C=O)R_a$, NSO_2R_a или O;

R_4 выбран из группы, состоящей из (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, арила и гетероарила, каждый из которых опционально замещен одним или более R_5 ;

или, как альтернатива, V и R_4 вместе образуют (C_3-C_7) гетероциклоалкил или (C_4-C_{10}) гетероспироалкил;

каждый элемент R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) галогеналкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_2-C_6) галогеналкинила, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_4-C_{10}) бициклоалкила, (C_3-C_7) гетероциклоалкила, (C_4-C_{10}) гетеробициклоалкила, (C_4-C_{10}) гетероспироалкила, галогенированного (C_3-C_7) гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-OR_a$, $-SR_a$, $-N(R_a)_2$, $-COR_a$, $-CO_2R_a$, $CON(R_a)_2$, $-CN$, $-NC$, NO_2 , N_3 , $-SO_2R_a$, $-SO_2N(R_a)_2$, $-N(R_a)SO_2R_a$,

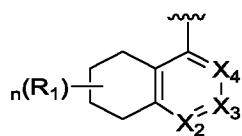


каждый элемент R_a независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_3-C_7) циклоалкил, арил или гетероарил, или два R_a вместе образуют 4-6-членное кольцо, опционально замещенное галогеном или (C_1-C_6) алкилом.

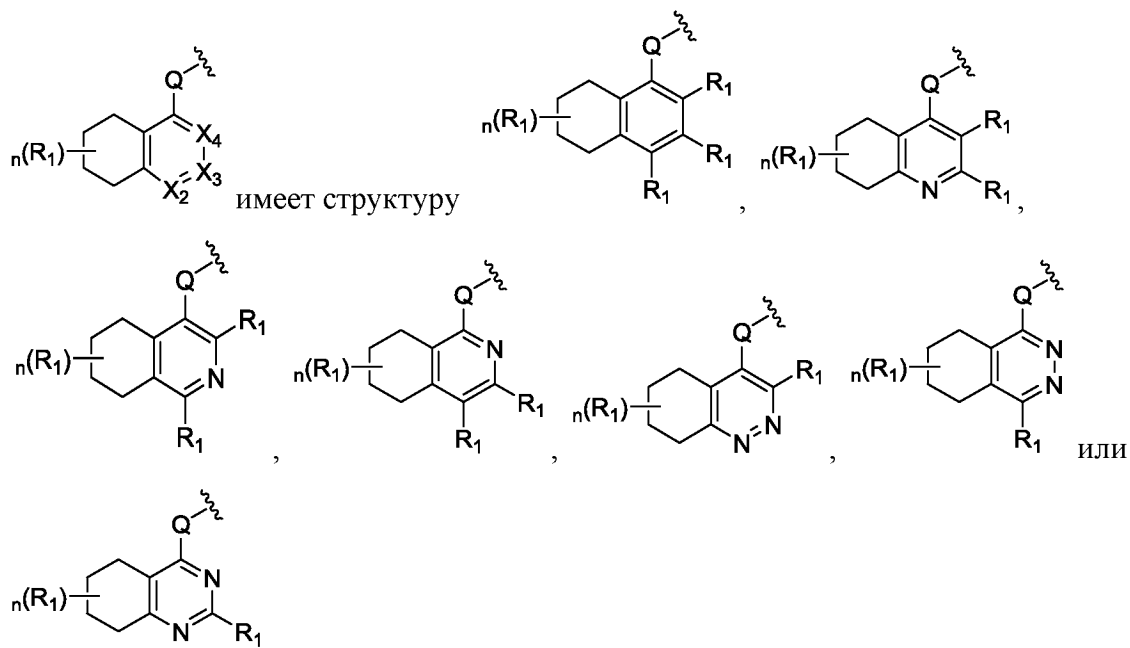
2. Соединение по п.1, в котором Q, T и U каждый независимо представляют собой O, NH, NCH_3 , $N(C=O)H$, $N(C=O)CH_3$, $N(C=O)CH_2CH_3$, NSO_2CH_3 или $NSO_2CH_2CH_3$.

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 представляют собой CH или N.

4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором (A) представляет собой

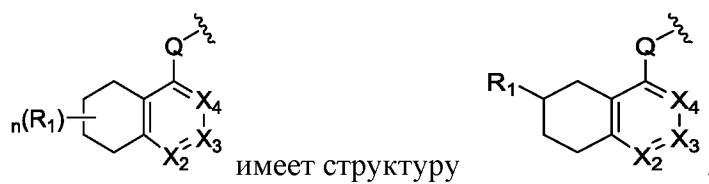


5. Соединение по любому из пп.1-4, в котором структурный фрагмент

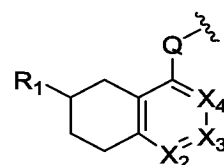


6. Соединение по любому из пп.1-5, в котором n равен 0, 1 или 2.

7. Соединение по любому из пп.1-6, в котором структурный фрагмент

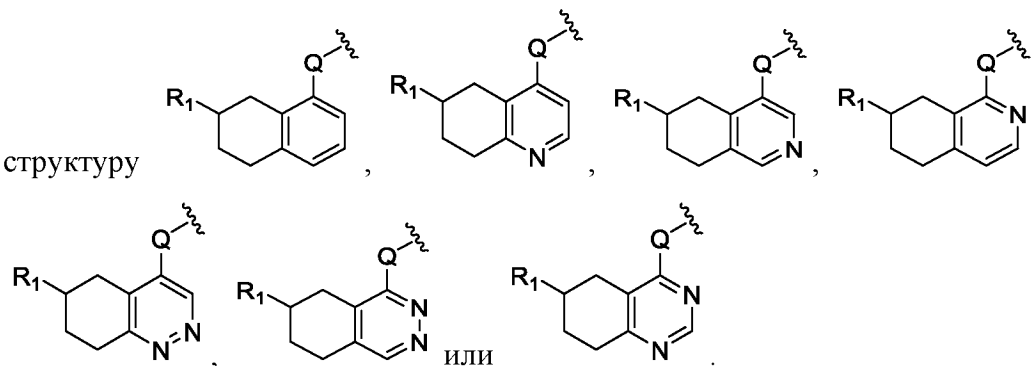


8. Соединение по п.7, в котором структурный фрагмент

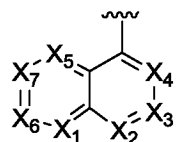


имеет

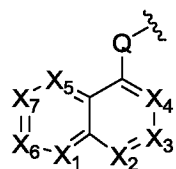
структуру



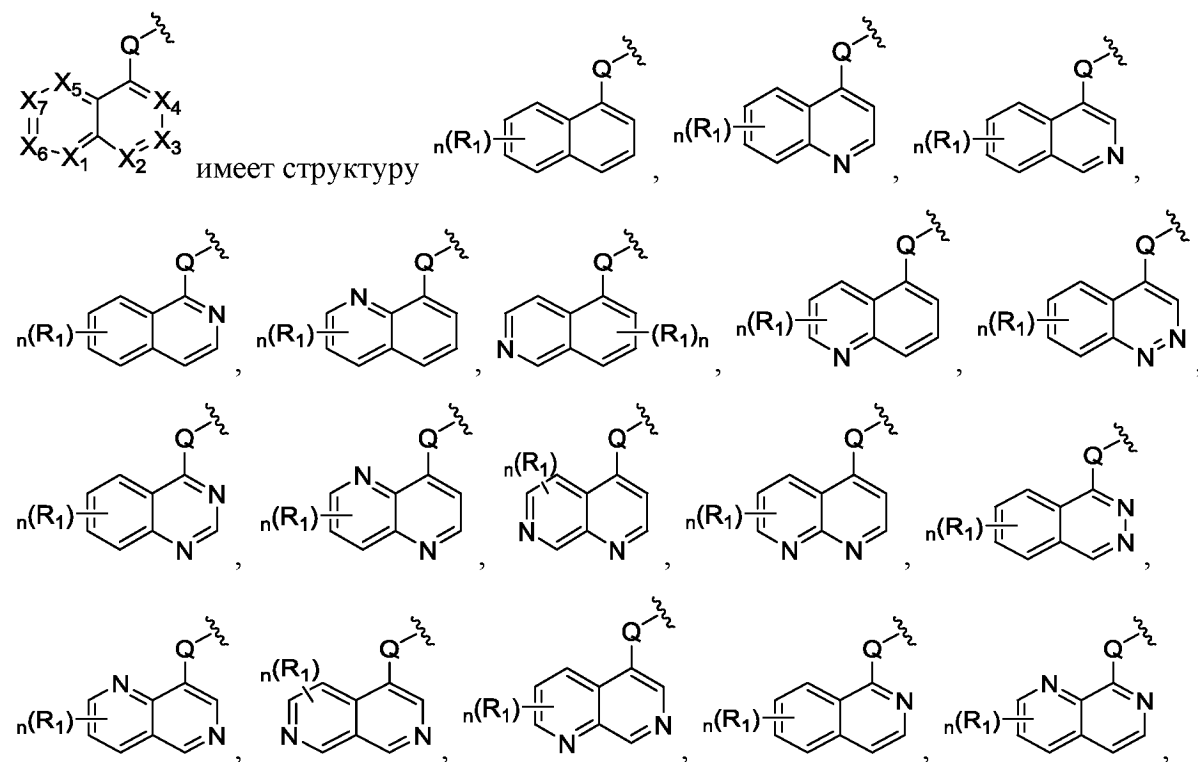
9. Соединение по любому из пп.1-3, в котором $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой

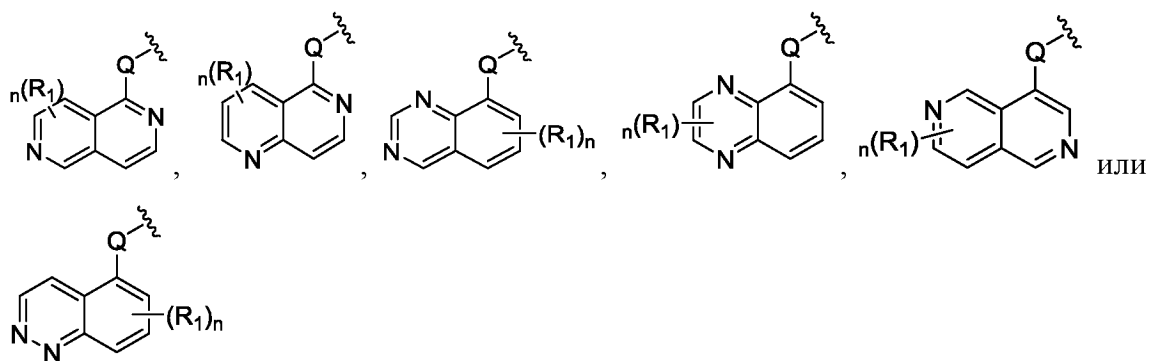


10. Соединение по любому из пп.1-3 и 9, в котором структурный фрагмент



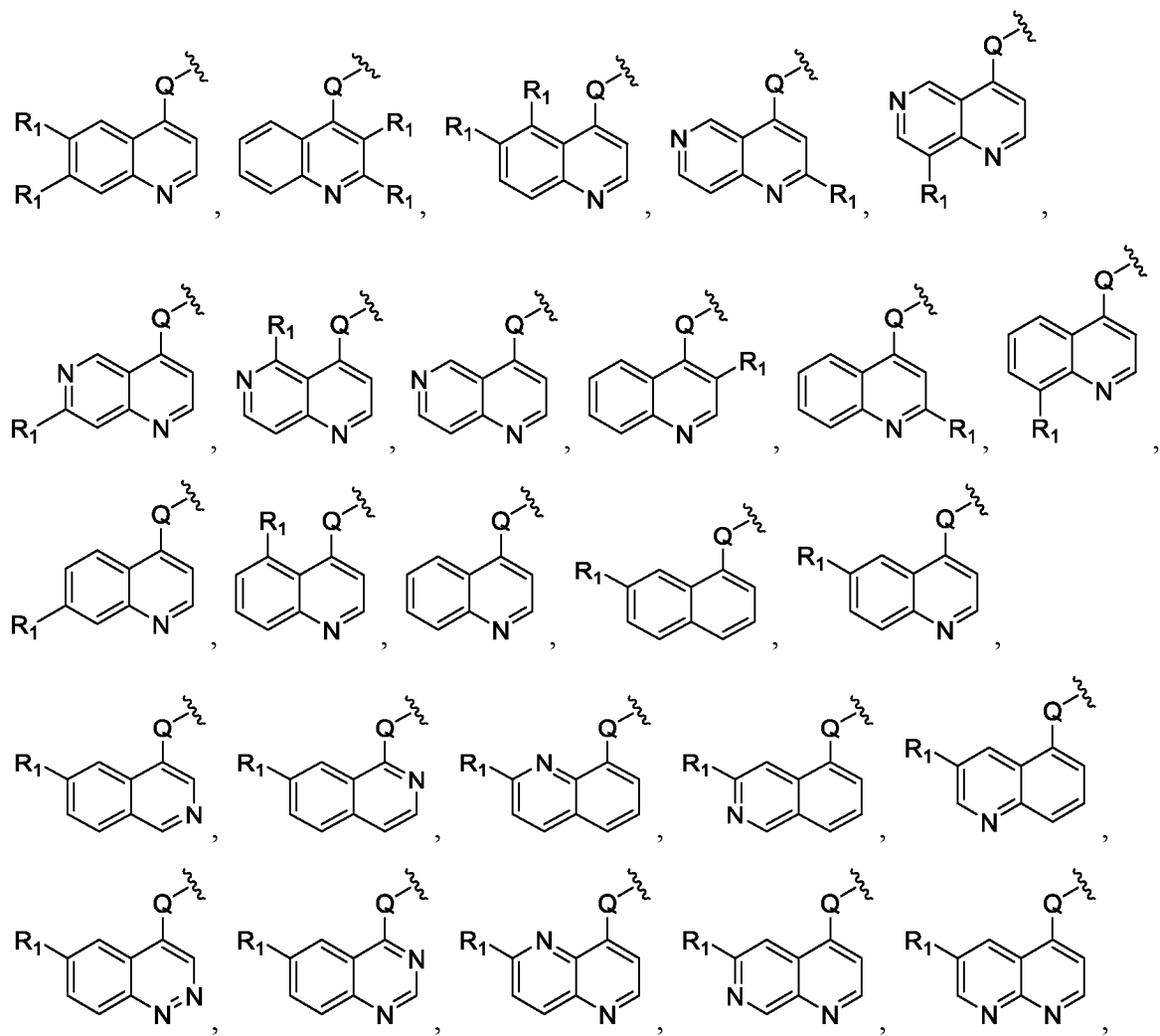
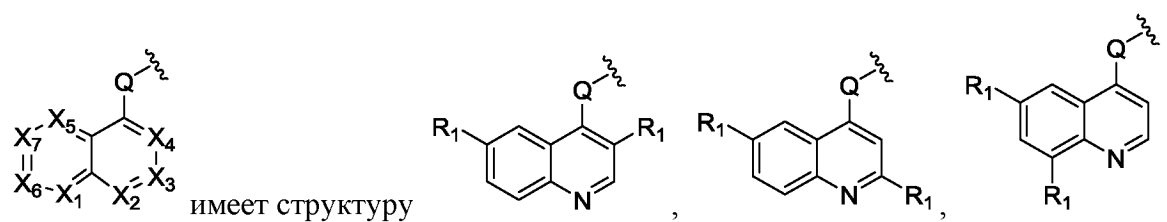
имеет структуру

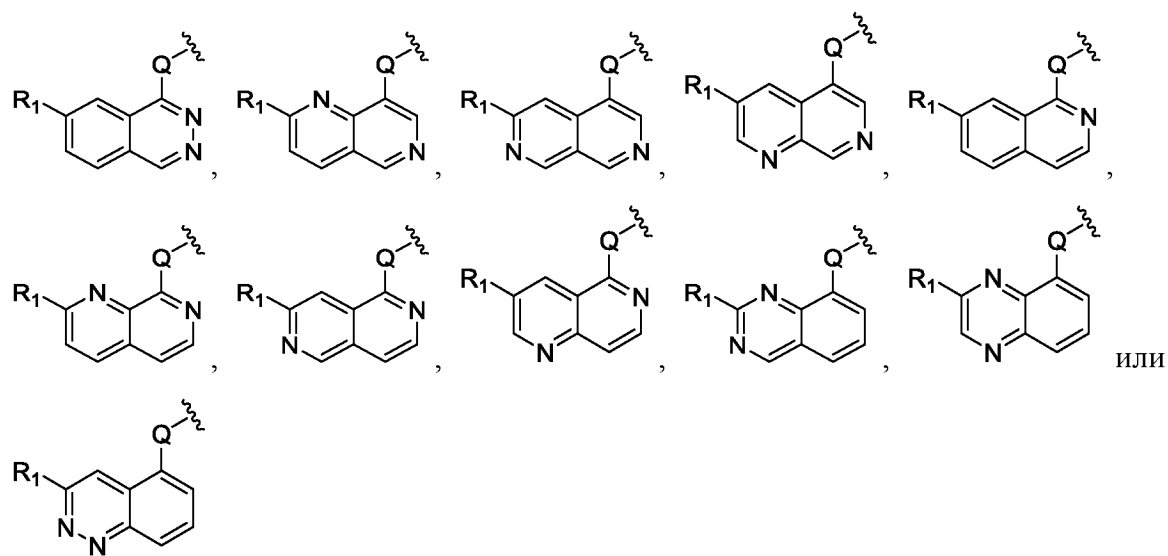




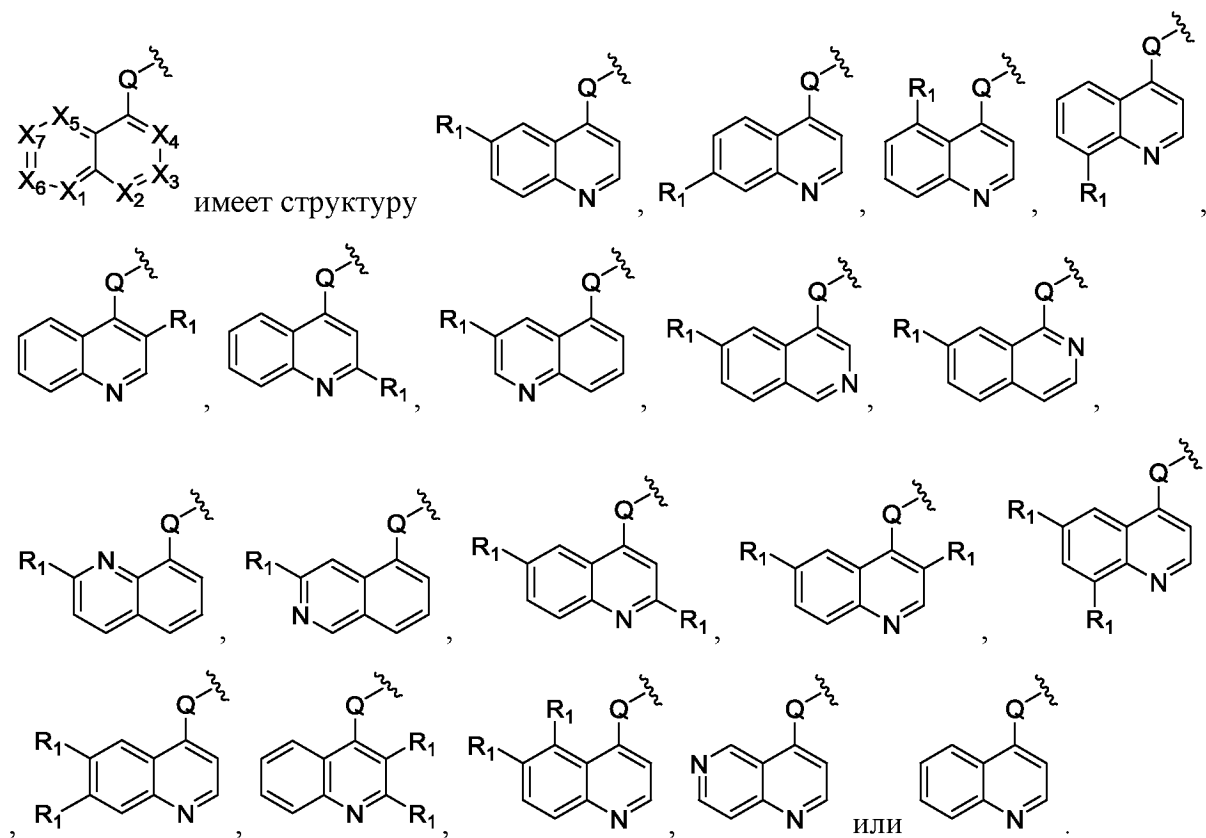
11. Соединение по любому из пп.1-3 и 10, в котором n равен 0, 1 или 2.

12. Соединение по любому из пп.1-3 и 9-11, в котором структурный фрагмент

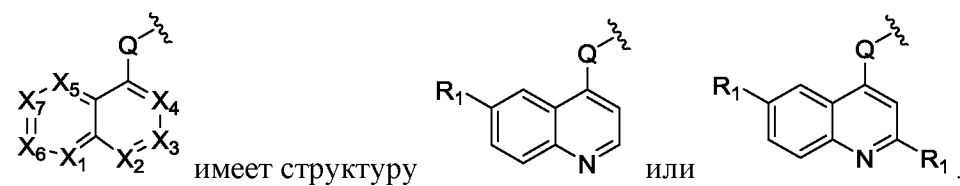


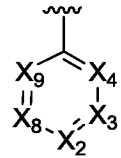


13. Соединение по любому из пп.1-3 и 9-12, в котором структурный фрагмент

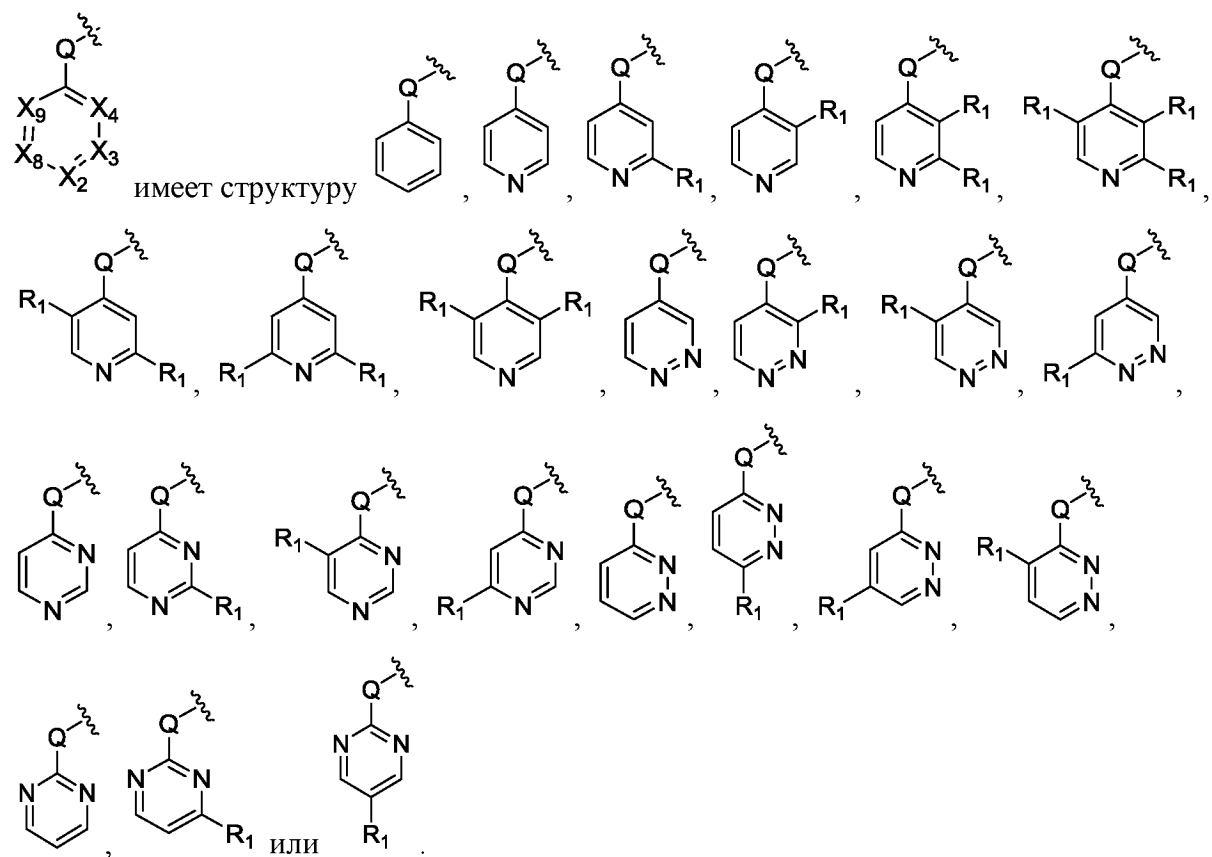


14. Соединение по любому из пп.1-3 и 9-12, в котором структурный фрагмент

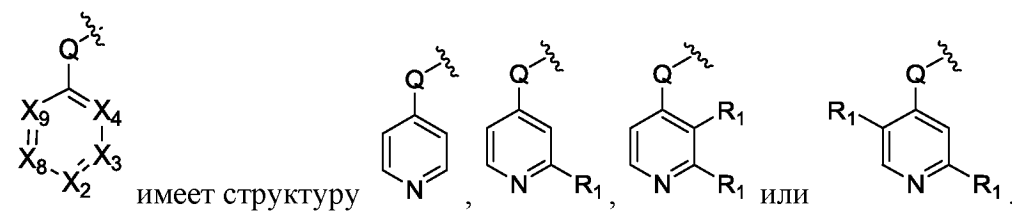


15. Соединение по любому из пп.1-3, в котором $\textcircled{A}$ представляет собой .

16. Соединение по любому из пп.1-3 и 15, в котором структурный фрагмент



17. Соединение по любому из пп.1-3 и 15-16, в котором структурный фрагмент



18. Соединение по любому из пп.1-17, в котором Q представляет собой O.

19. Соединение по любому из пп.1-17, в котором Q представляет собой NR_a , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$ или NSO_2R_a .

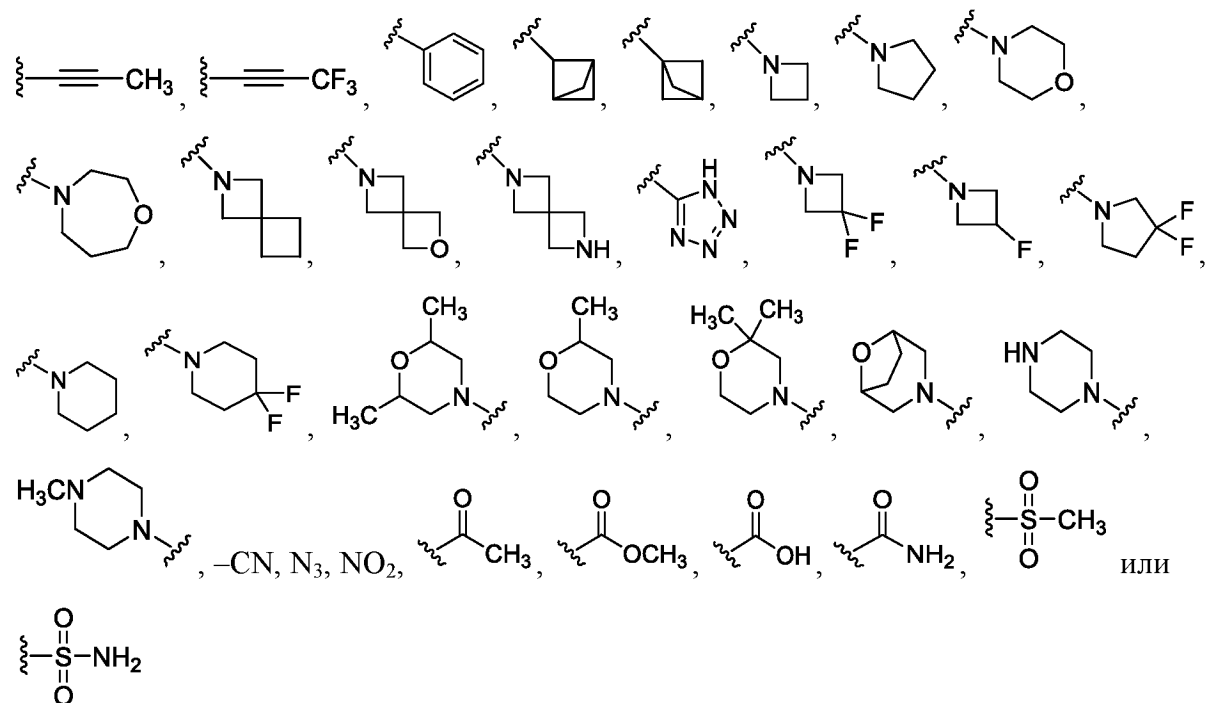
20. Соединение по любому из пп.1-19, в котором каждый элемент R_1 независимо представляет собой H, D, галоген, OR_a , $\text{N}(\text{R}_a)_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкинил, $(\text{C}_3\text{-}$

C_7)гетероциклоалкил, (C_4-C_{10}) гетероспироалкил, галогенированный (C_3-C_7) гетероциклоалкил, арил, (C_4-C_{10}) бициклоалкил, $-CN$, $-NC$, N_3 , NO_2 , COR_a , CO_2R_a , $CON(R_a)_2$, $-SO_2R_a$ или $-SO_2N(R_a)_2$; причем (C_3-C_7) гетероциклоалкил опционально замещен одним или более (C_1-C_6) алкилами.

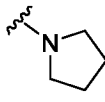
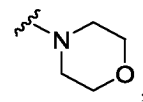
21. Соединение по любому из пп.1-20, в котором каждый элемент R_1 независимо представляет собой H , галоген, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) гетероциклоалкил, (C_4-C_{10}) гетероспироалкил, галогенированный (C_3-C_7) гетероциклоалкил, $N(R_a)_2$ или $-CN$; причем (C_3-C_7) гетероциклоалкил опционально замещен одним или более (C_1-C_6) алкилами.

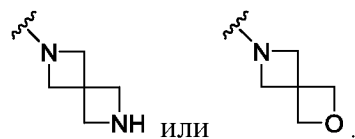
22. Соединение по любому из пп.1-21, в котором каждый элемент R_1 независимо представляет собой H , (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) гетероциклогалогеналкил или (C_3-C_7) гетероциклоалкил; причем (C_3-C_7) гетероциклоалкил опционально замещен одним или более (C_1-C_6) алкилами.

23. Соединение по любому из пп.1-22, в котором каждый элемент R_1 независимо представляет собой H , D , F , Cl , Br , CH_3 , OCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $\text{---}\equiv H$,

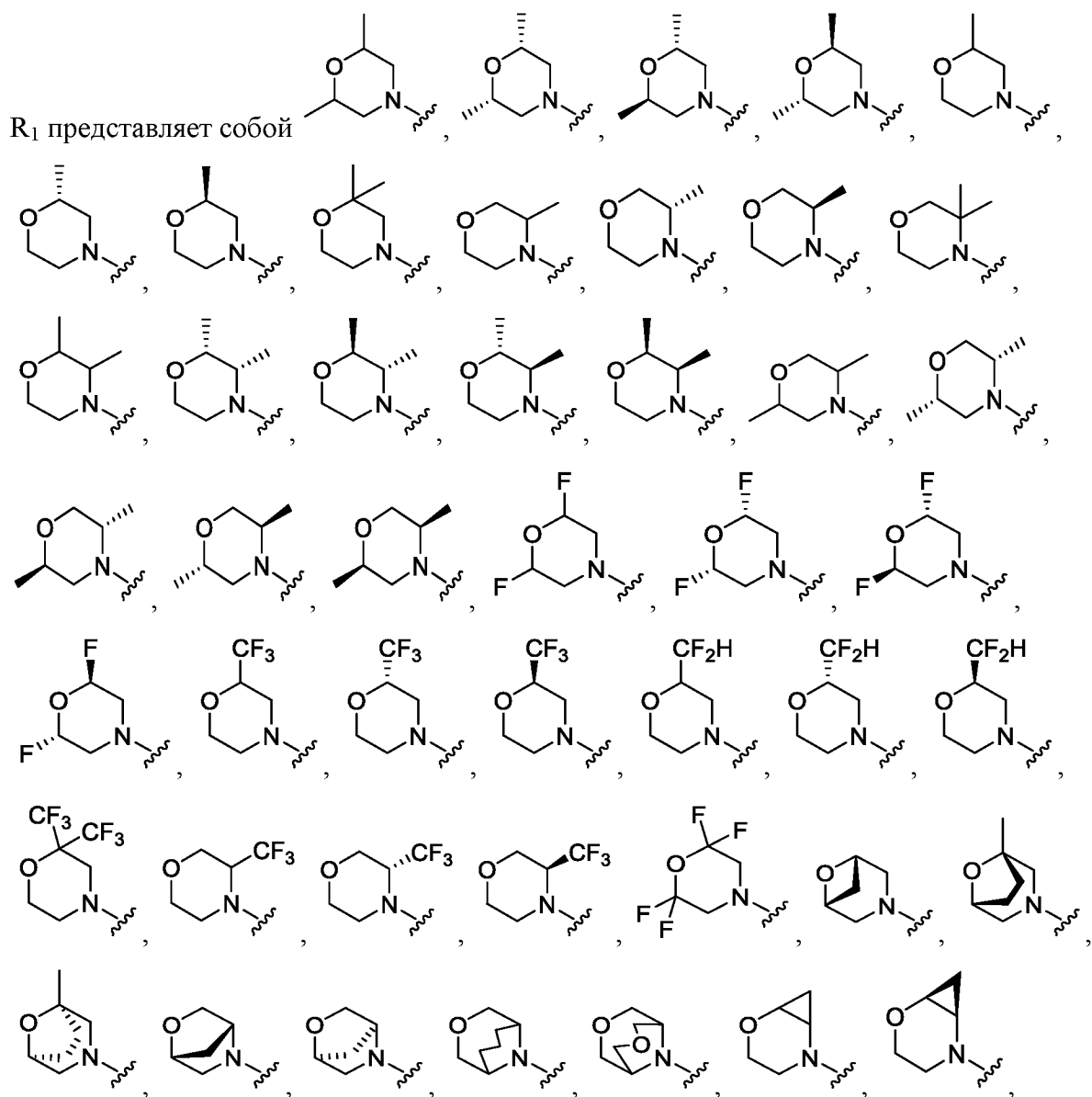


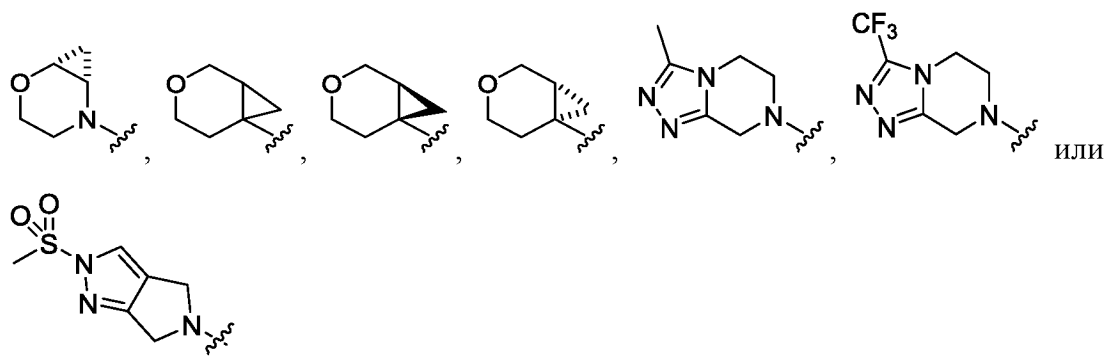
24. Соединение по любому из пп.1-23, в котором каждый элемент R_1 независимо

представляет собой H, D, F, CH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, , , ,

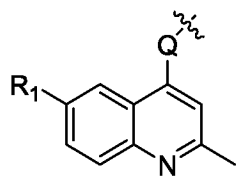
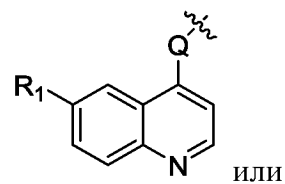


25. Соединение по любому из пп.1-21, в котором по меньшей мере один элемент



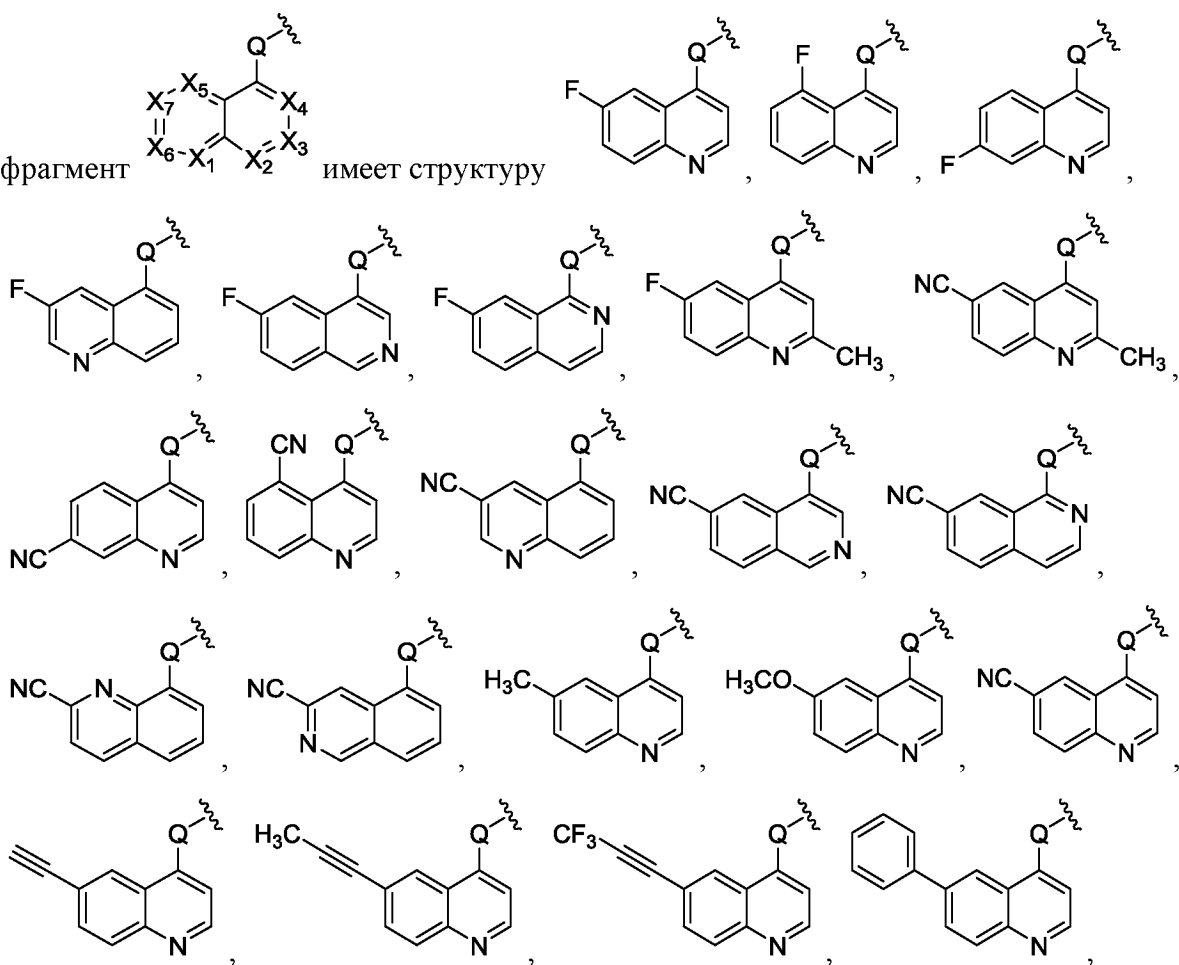


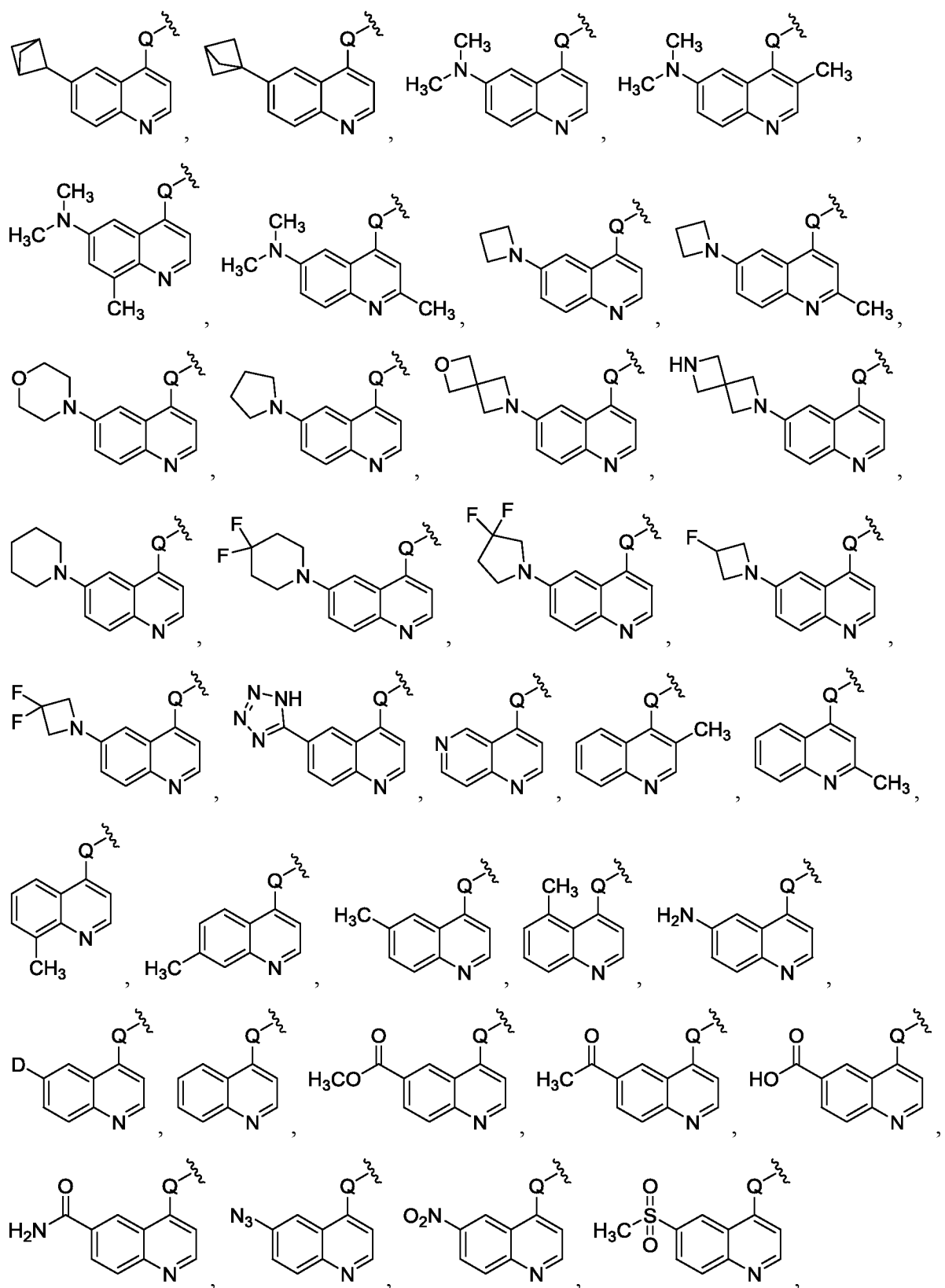
26. Соединение по п.25, в котором (A) представляет собой

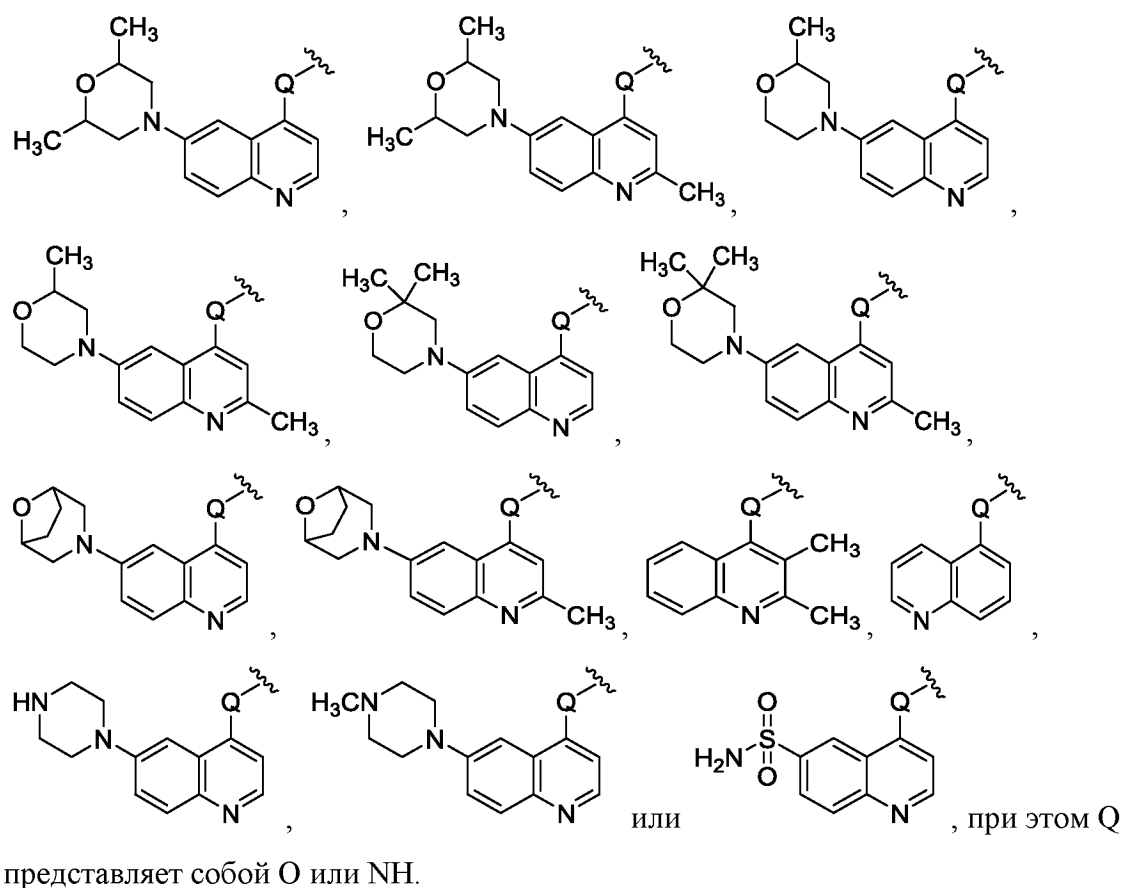


27. Соединение по любому из пп.1-3, 10-14 и 18-24, в котором структурный

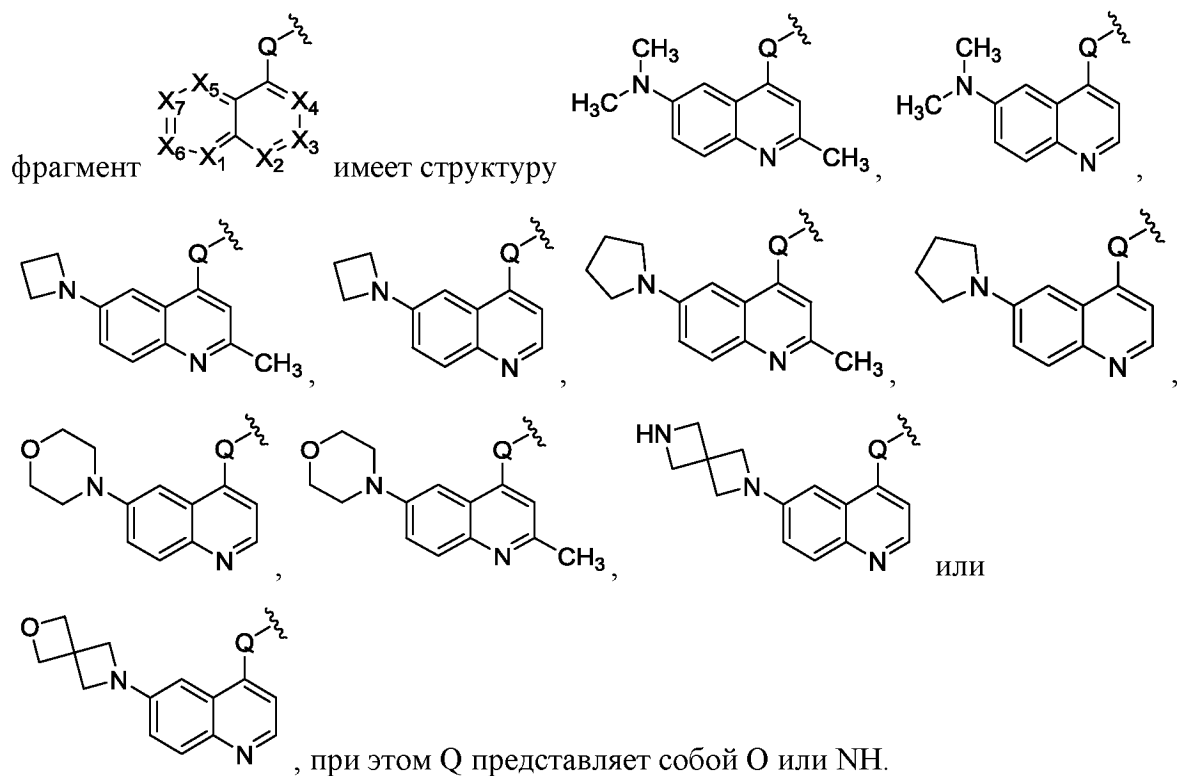
фрагмент имеет структуру



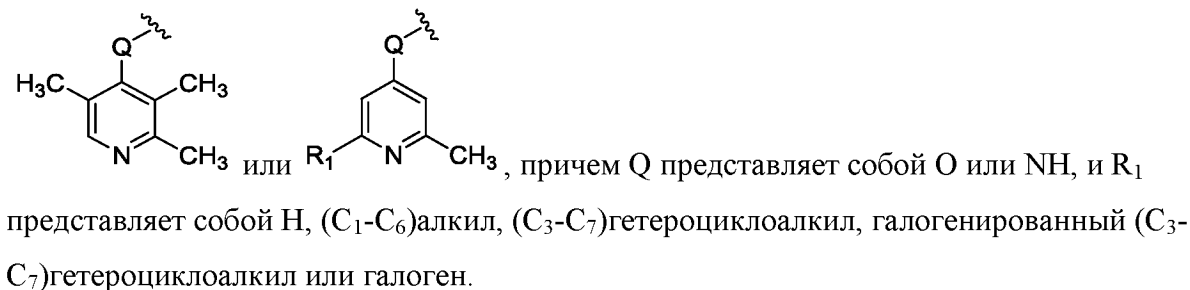
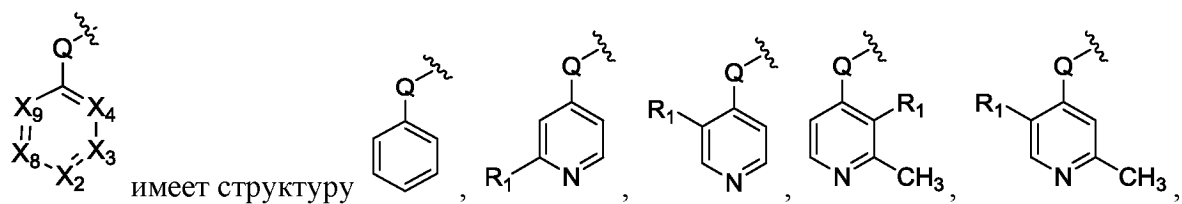




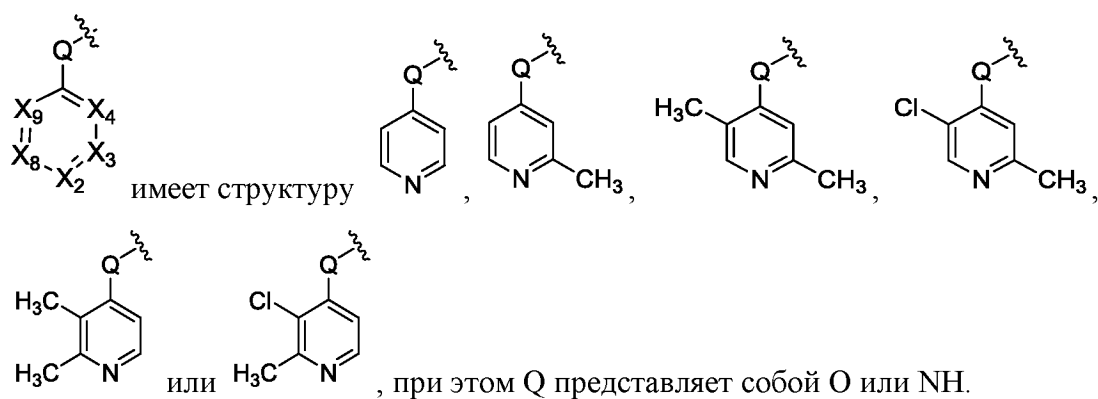
28. Соединение по любому из пп.1-3, 10-14, 18-24 и 27, в котором структурный



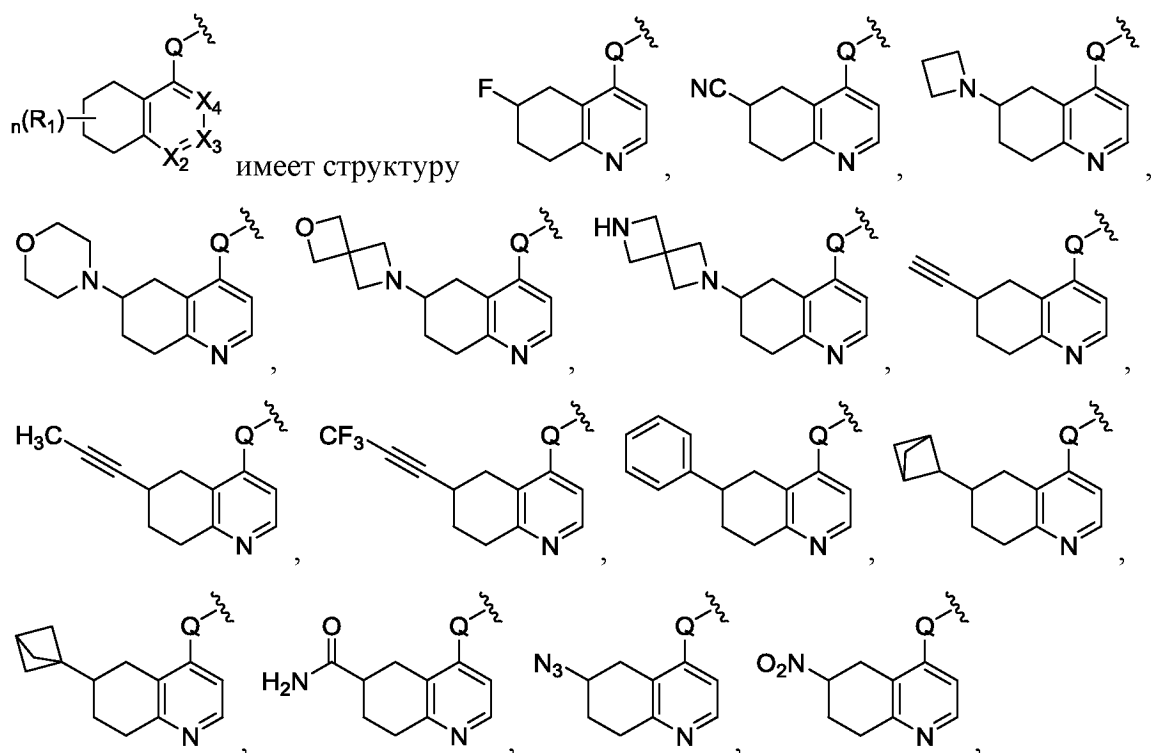
29. Соединение по любому из пп.1-3 и 15-24, в котором структурный фрагмент

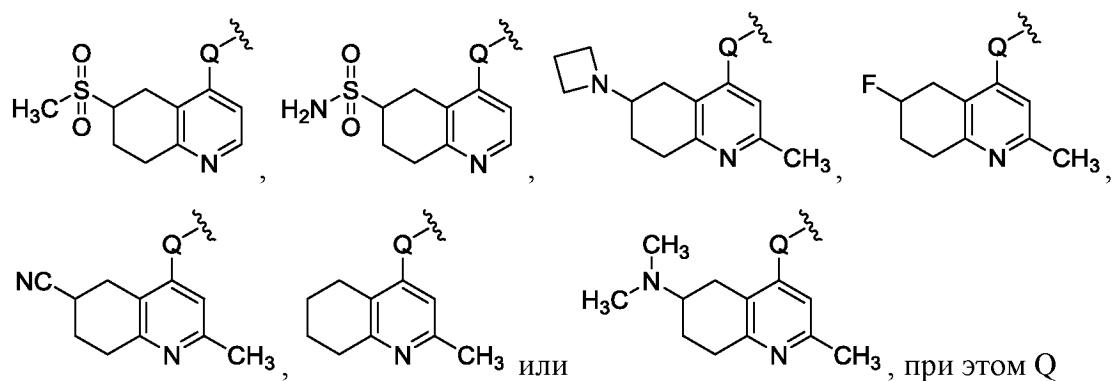


30. Соединение по любому из пп.1-3, 15-24 и 29, в котором структурный фрагмент



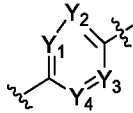
31. Соединение по любому из пп.1-7 и 18-24, в котором структурный фрагмент

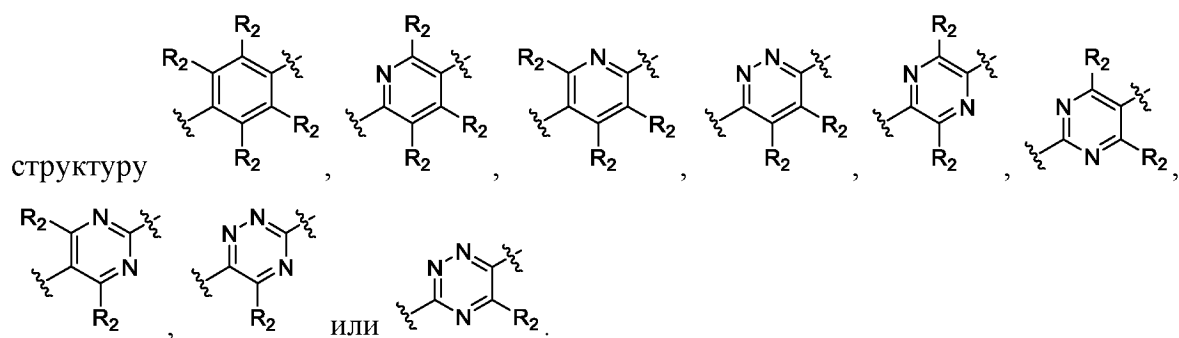




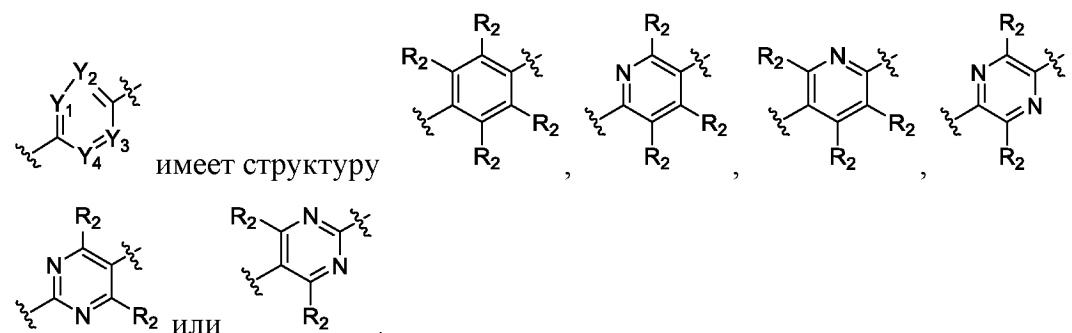
представляет собой O или NH.

32. Соединение по п.1, имеющее формулу с Формулой Ia.

33. Соединение по п.1 или 32, в котором структурный фрагмент  имеет

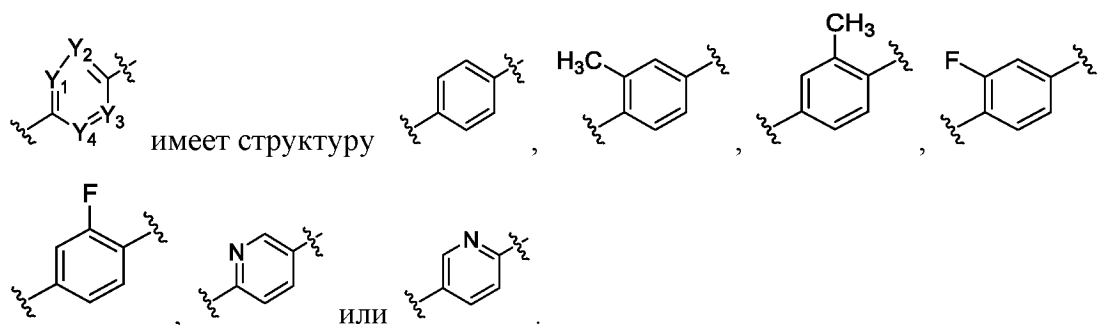


34. Соединение по любому из пп.1 и 32-33, в котором структурный фрагмент

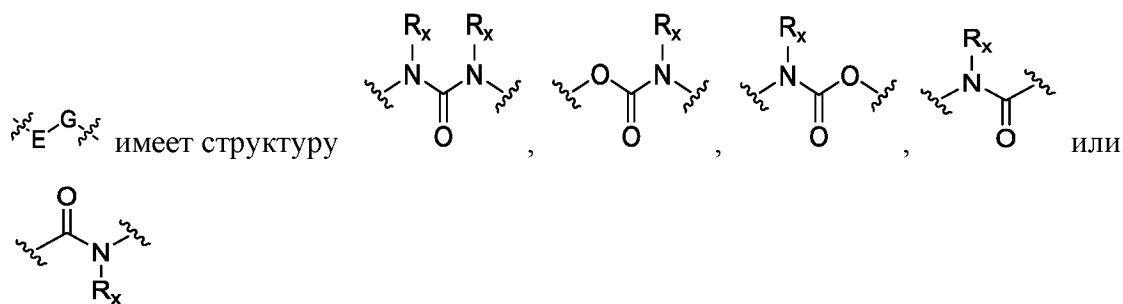


35. Соединение по любому из пп.1 и 32-34, в котором каждый элемент R_2 независимо представляет собой H, галоген, CH_3 , CF_3 , OH, NH_2 , $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$.

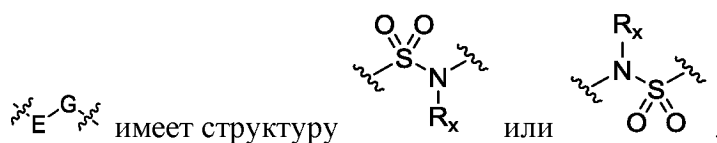
36. Соединение по любому из пп.1 и 32-35, в котором структурный фрагмент



37. Соединение по любому из пп.1 и 32-36, в котором структурный фрагмент



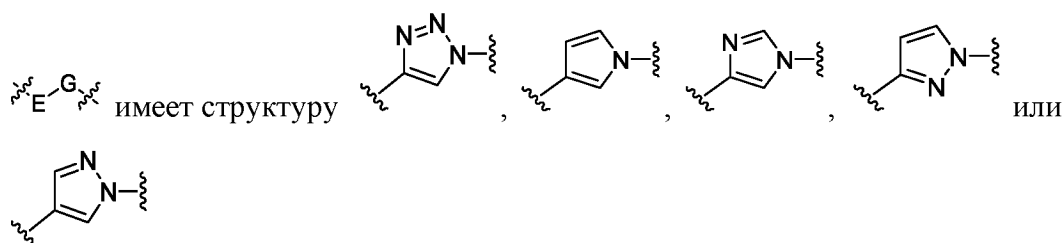
38. Соединение по любому из пп.1 и 32-36, в котором структурный фрагмент



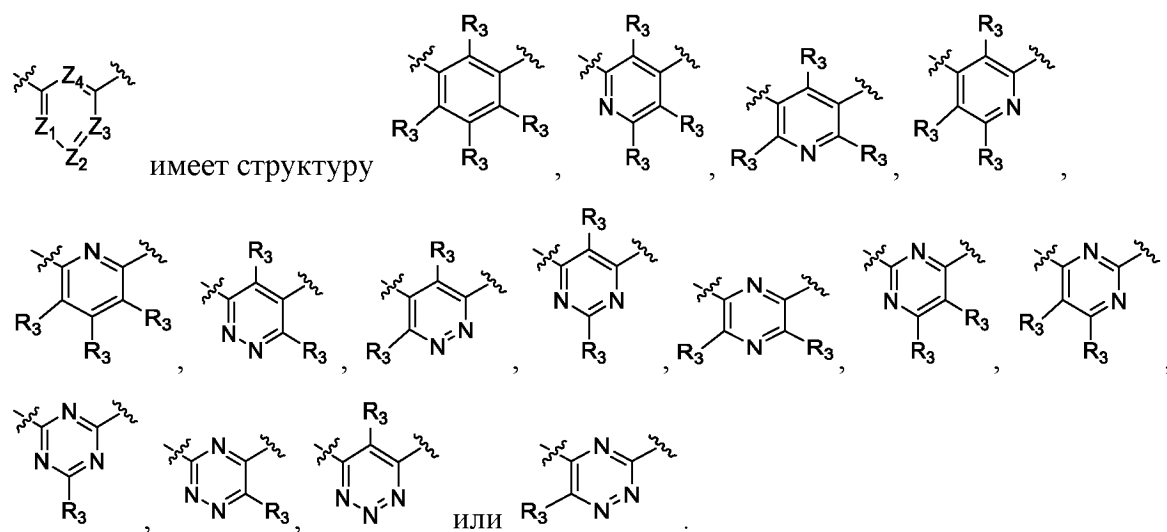
39. Соединение по любому из пп.1 и 32-36, в котором структурный фрагмент



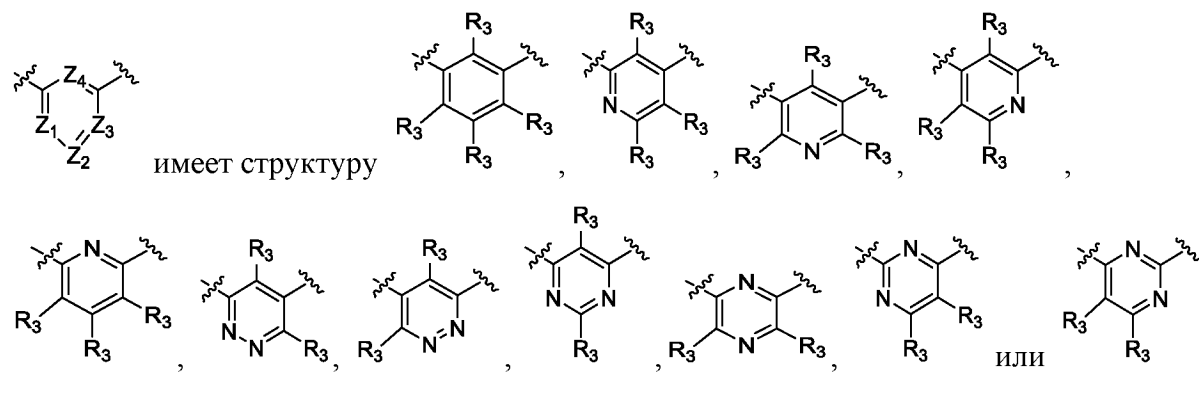
40. Соединение по любому из пп.1, 32-36 и 39, в котором структурный фрагмент



41. Соединение по любому из пп.1 и 32-40, в котором структурный фрагмент

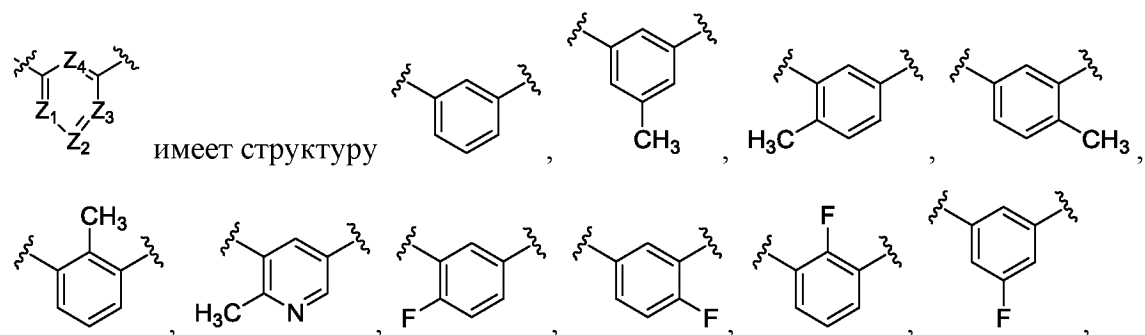


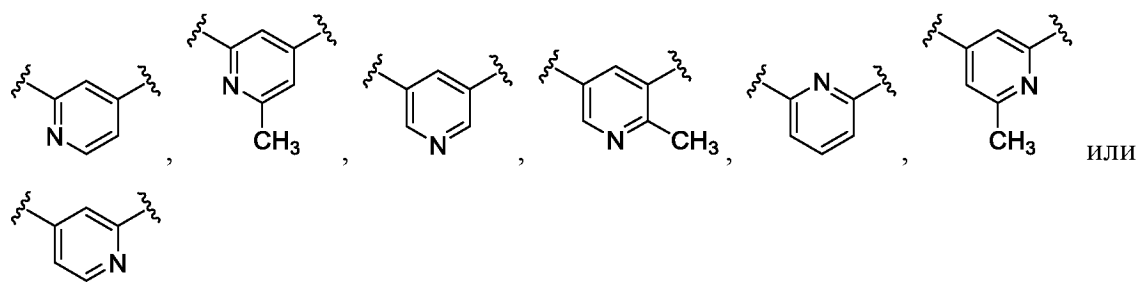
42. Соединение по любому из пп.1 или 32-41, в котором структурный фрагмент



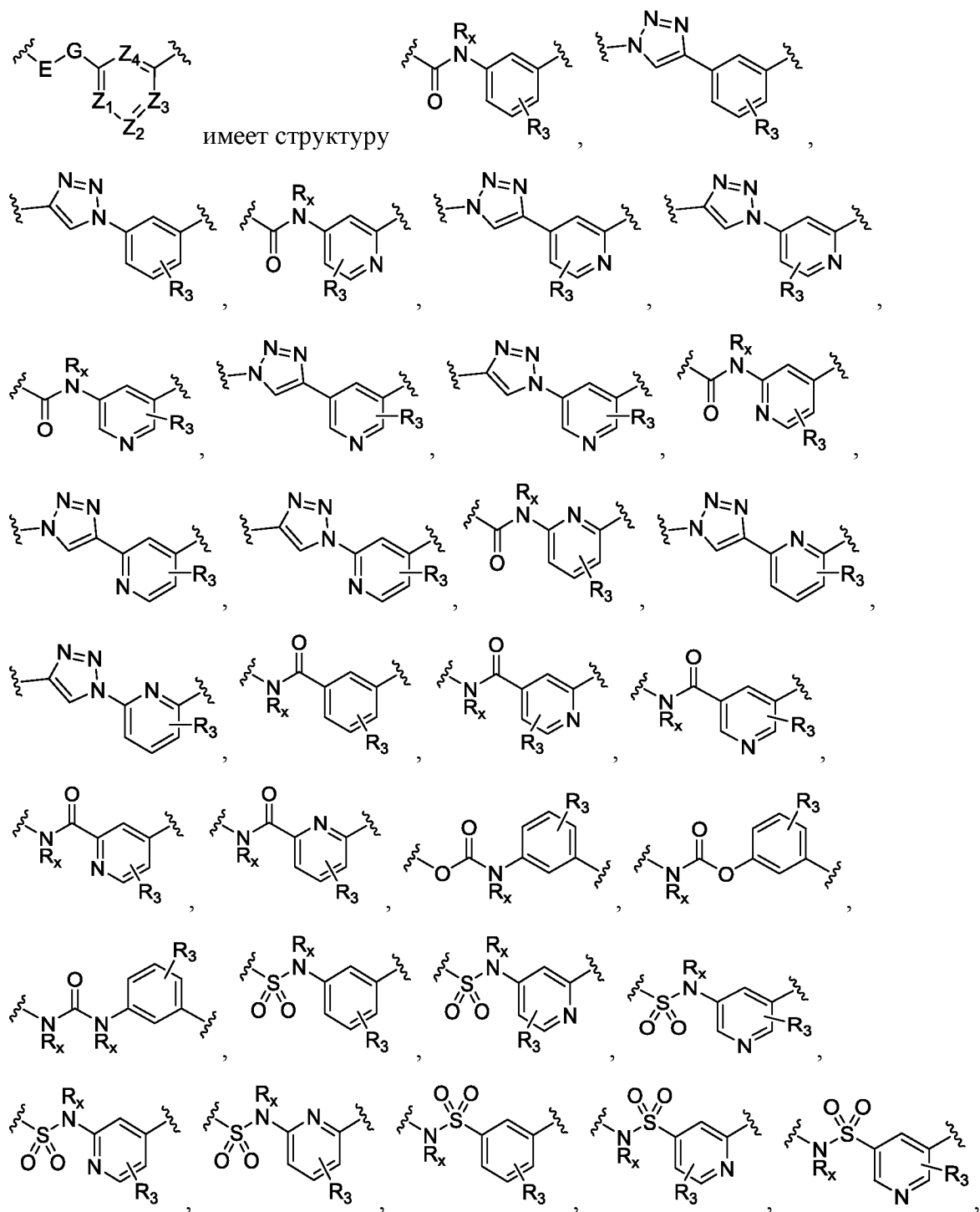
43. Соединение по любому из пп.1 или 32-42, в котором каждый элемент R_3 представляет собой H, галоген, CH_3 , CF_3 , OH, NH_2 , $-NHCH_3$ или $-N(CH_3)_2$.

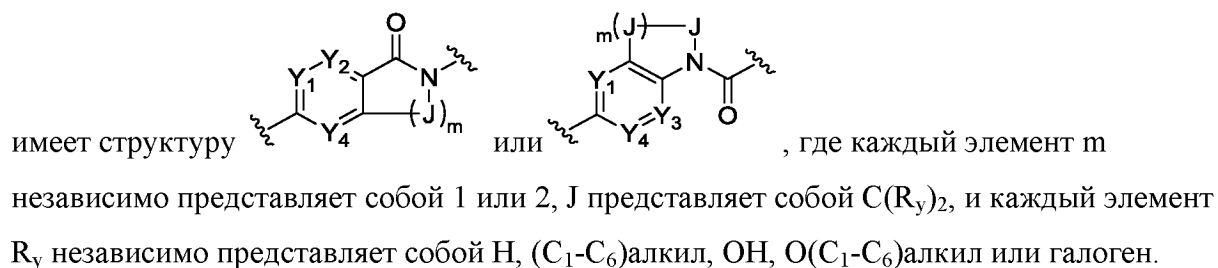
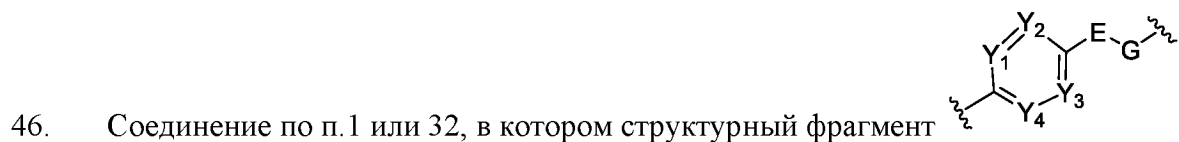
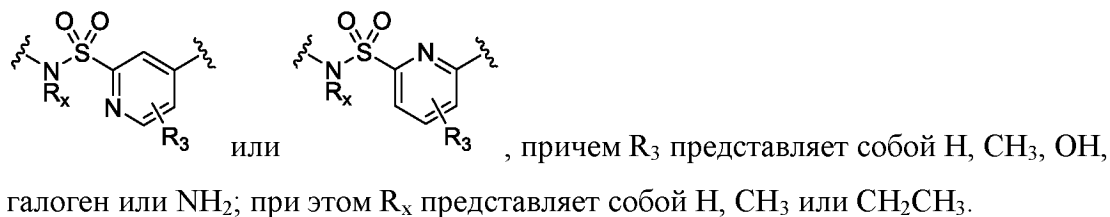
44. Соединение по любому из пп.1 или 32-43, в котором структурный фрагмент



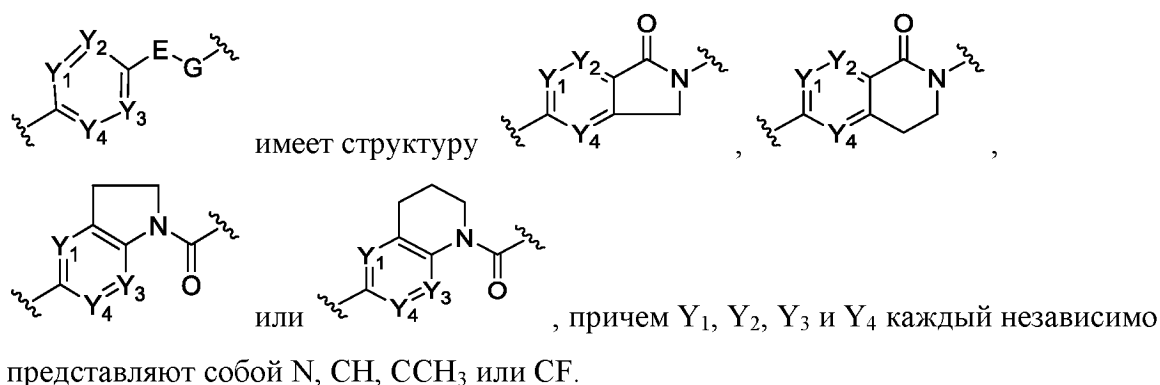


45. Соединение по любому из пп.1 или 32-44, в котором структурный фрагмент



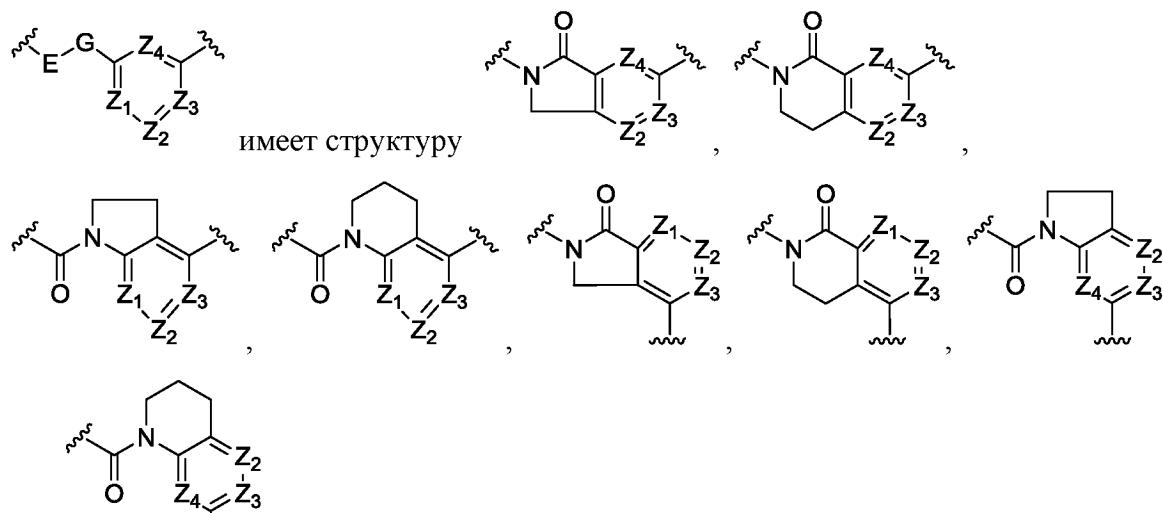


47. Соединение по любому из пп.1, 32 и 46, в котором структурный фрагмент



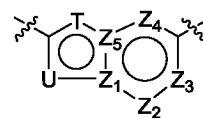
представляет собой $C(R_z)_2$, и каждый элемент R_z независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, OH, $O(C_1-C_6)$ алкил или галоген.

49. Соединение по любому из пп.1, 32 и 48, в котором структурный фрагмент

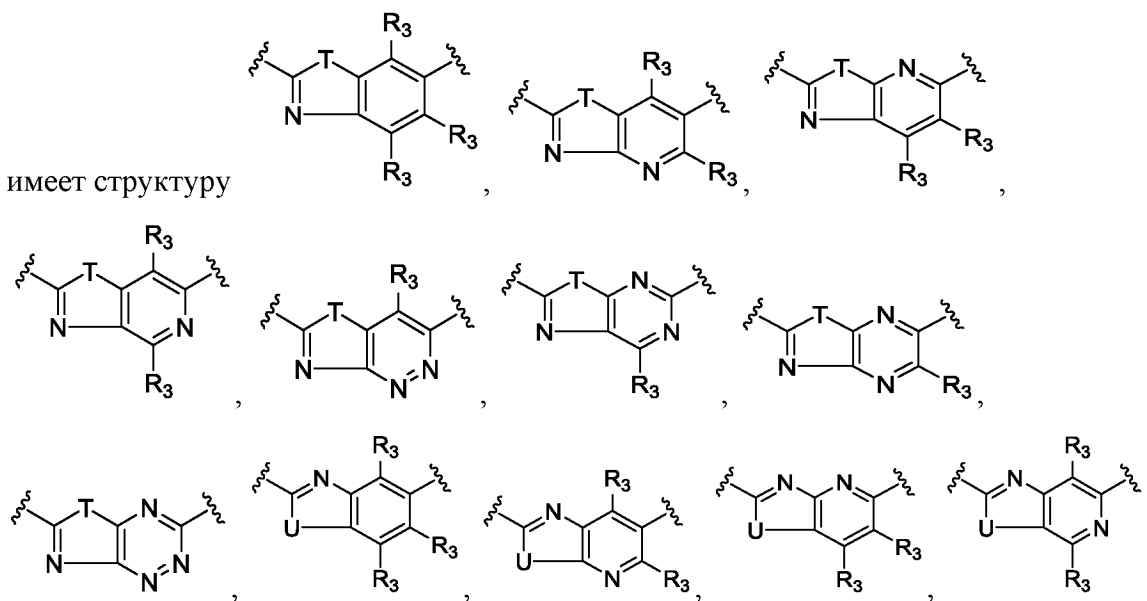


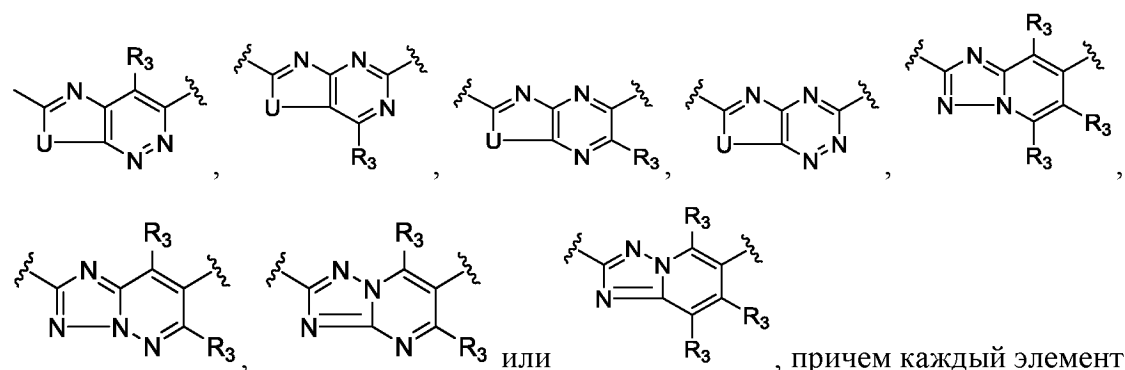
или , причем Z_1 , Z_2 , Z_3 и Z_4 каждый независимо представляют собой N, CH, $CCCH_3$ или CF.

50. Соединение по п.1, имеющее формулу с Формулой Ib.



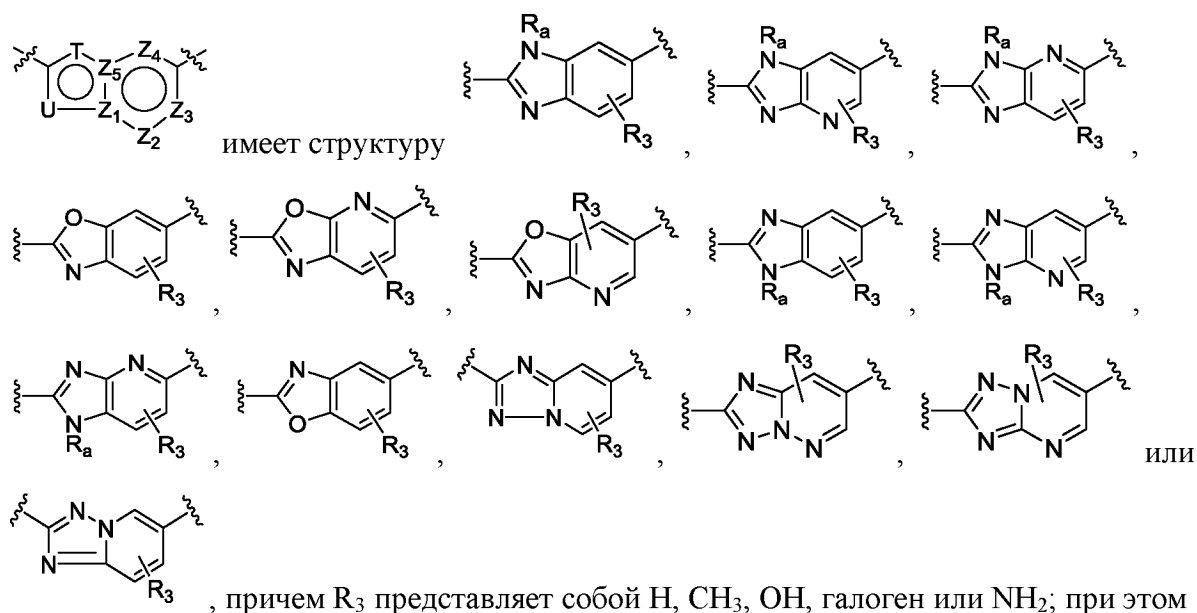
51. Соединение по п.1 или 50, в котором структурный фрагмент





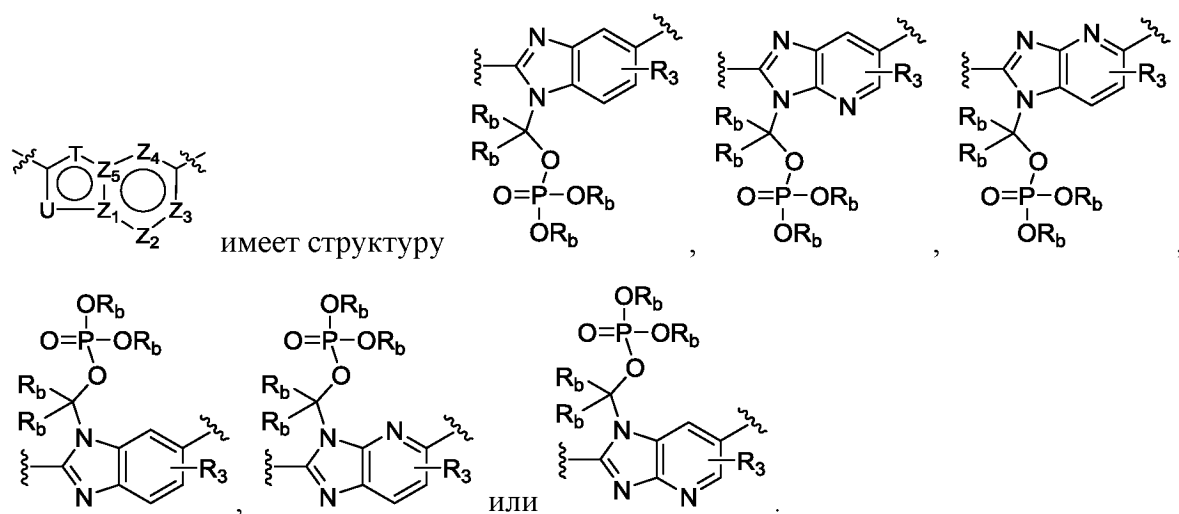
, причем каждый элемент T и U независимо представляет собой O, N, NR_a , $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$, $\text{NC}(\text{R}_b)_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}_b)_2$ или NSO_2R_a , где позволяет валентность.

52. Соединение по любому из пп.1 и 50-51, в котором структурный фрагмент



, причем R_3 представляет собой H, CH_3 , OH, галоген или NH_2 ; при этом R_a представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 .

53. Соединение по любому из пп.1 или 50-51, в котором структурный фрагмент

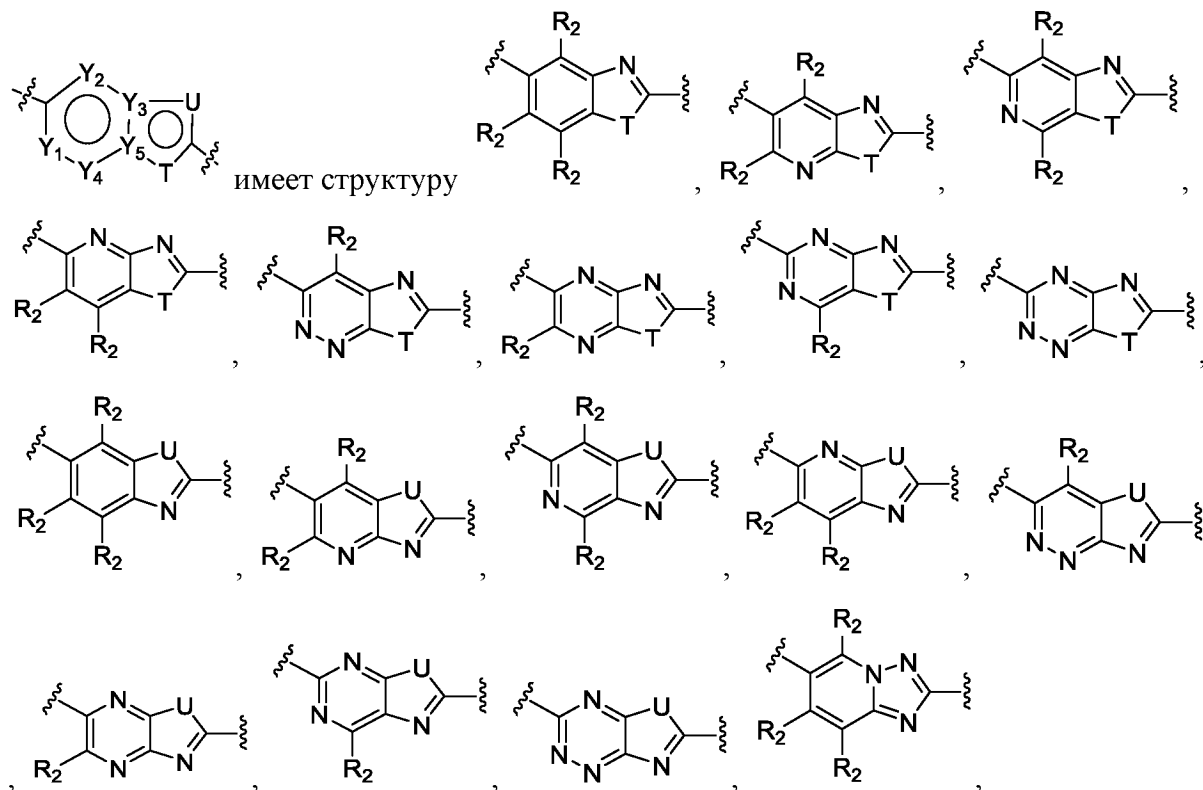


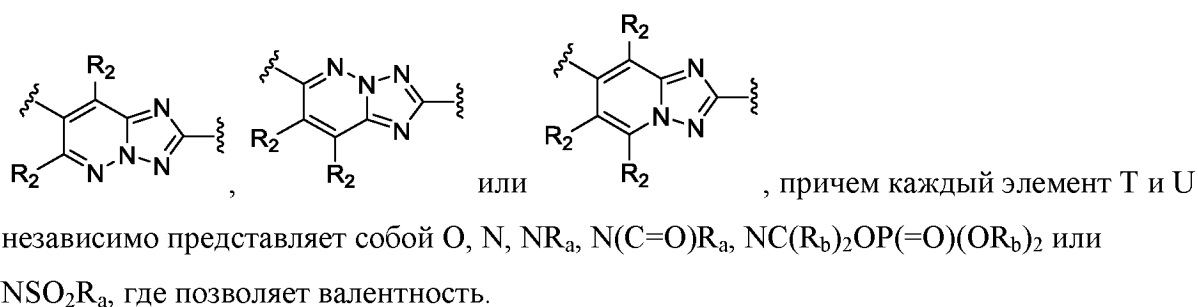
54. Соединение по п.53, в котором каждый элемент R_b независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

55. Соединение по п.53 или 55, в котором каждый элемент R_b независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 или $CH(CH_3)_2$.

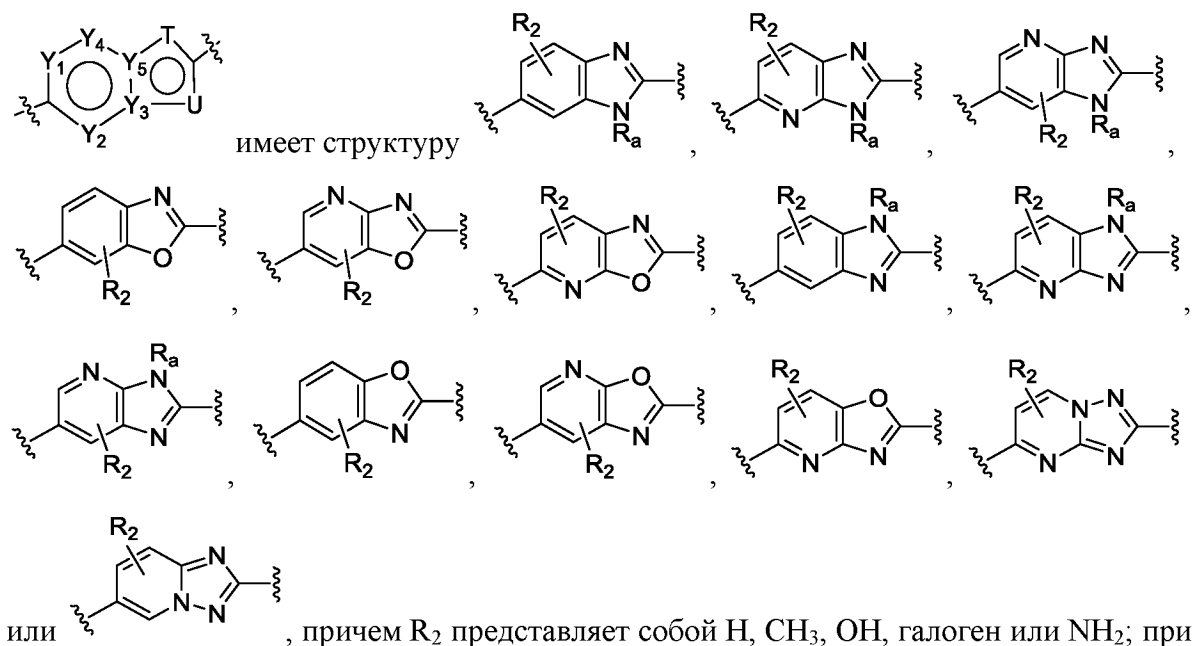
56. Соединение по п.1, имеющее формулу с Формулой Ic.

57. Соединение по пп.1 или 38, в котором структурный фрагмент

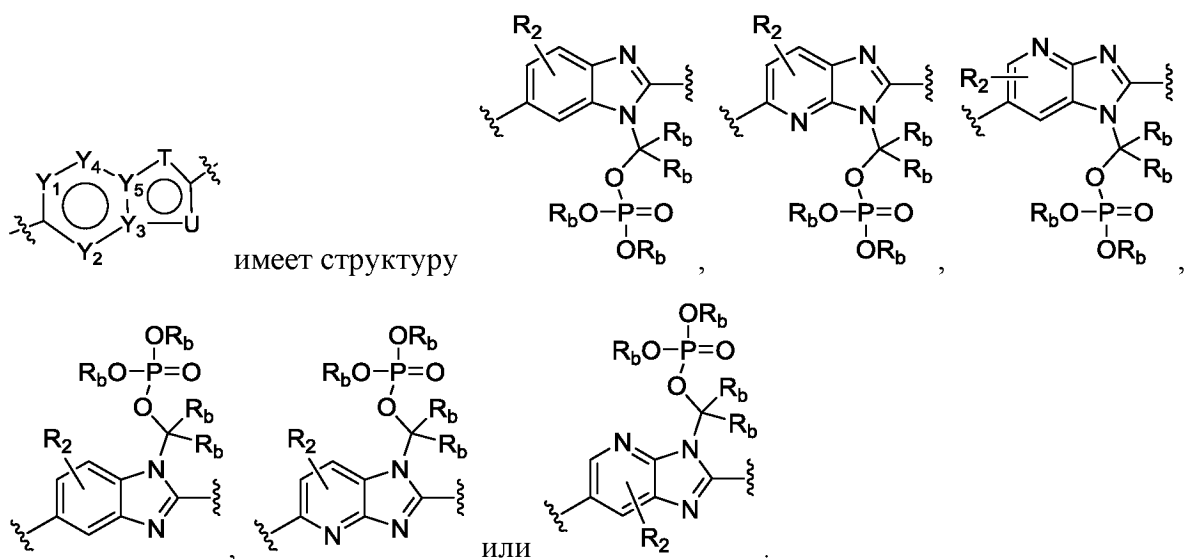




58. Соединение по любому из пп.1 и 56-57, в котором структурный фрагмент



59. Соединение по любому из пп.1 и 56-57, в котором структурный фрагмент



60. Соединение по п.57 или 59, в котором каждый элемент R_b независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил.

61. Соединение по любому из пп.57 и 59-60, в котором каждый элемент R_b независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 или $CH(CH_3)_2$.

62. Соединение по любому из пп.1 и 56-59, в котором каждый элемент R_2 независимо представляет собой H, CH_3 , OH, NH_2 , или галоген.

63. Соединение по п.1, в котором структурный фрагмент $\text{---}V-R_4$ имеет структуру $\text{---}O-R_4$.

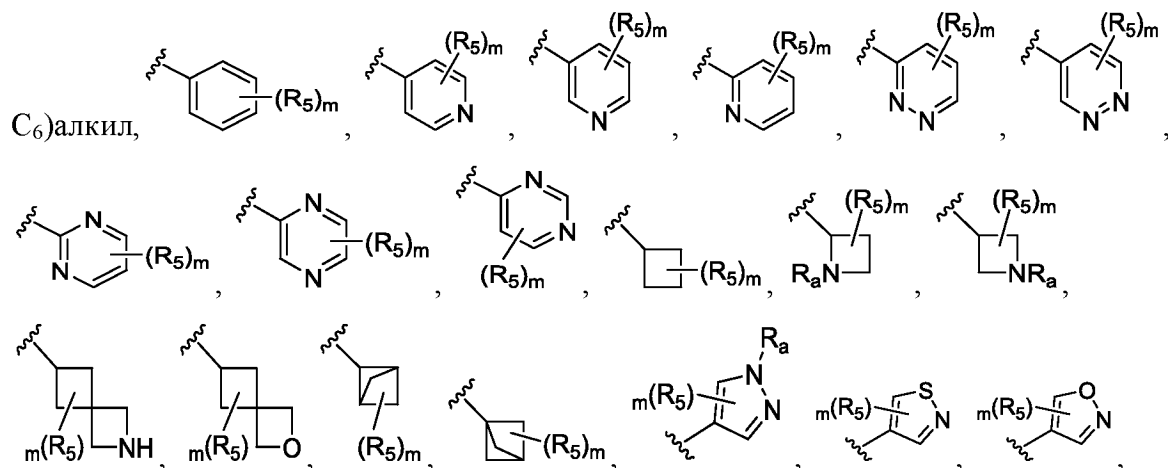
64. Соединение по п.1, в котором структурный фрагмент $\text{---}V-R_4$ имеет структуру $\text{---}N(R_a)-R_4$.

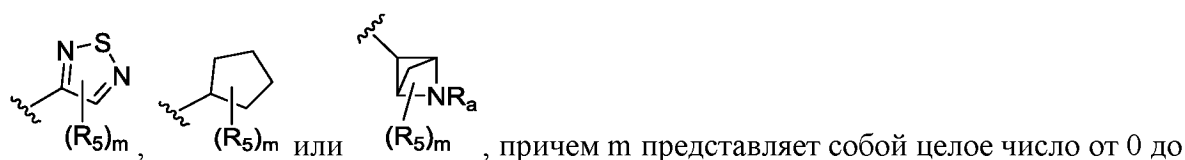
65. Соединение по п.1, в котором структурный фрагмент $\text{---}V-R_4$ имеет структуру $\text{---}C(R_a)_2-R_4$.

66. Соединение по п.1, в котором V и R_4 структурного фрагмента $\text{---}V-R_4$ вместе образуют (C_4-C_{10}) гетероспироалкил.

67. Соединение по п.1, в котором V отсутствует.

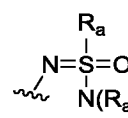
68. Соединение по любому из пп.1 и 63-67, в котором R_4 представляет собой $(C_1-$



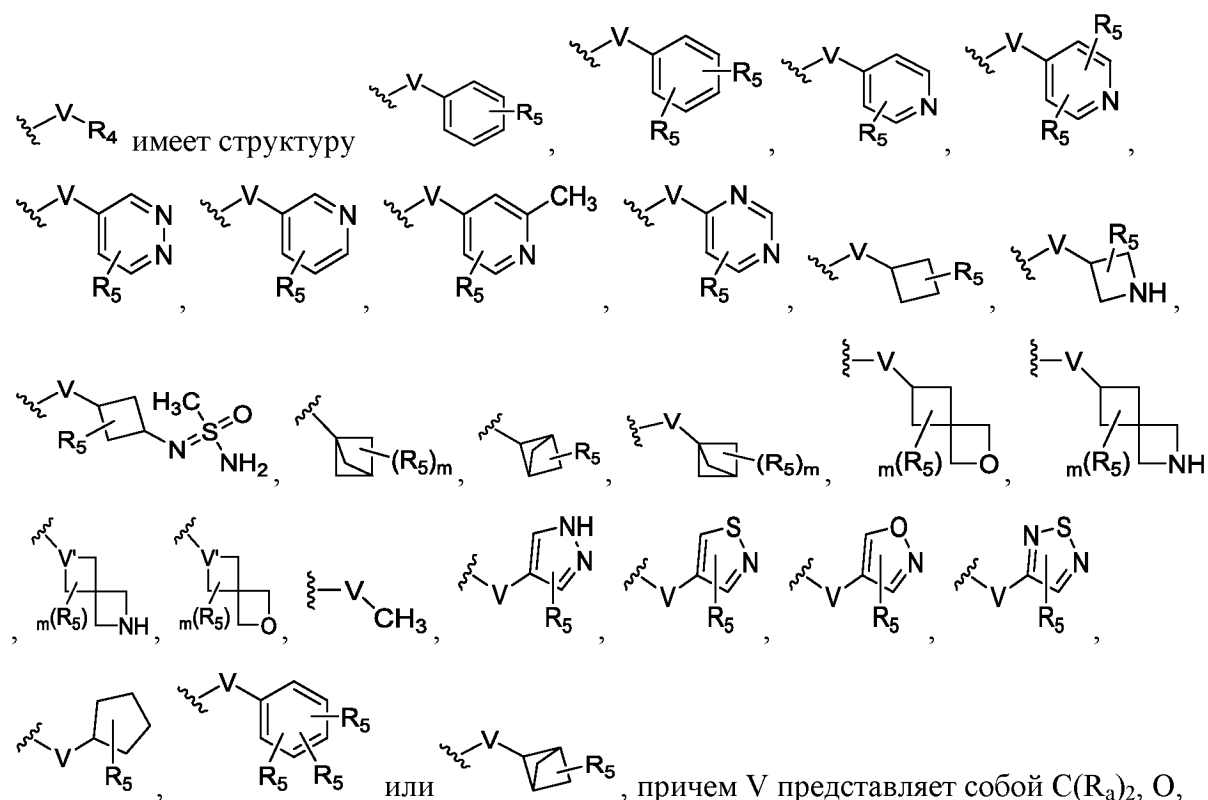


3.

69. Соединение по п.1 или 68, в котором каждый элемент R_5 независимо представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, галоген, OR_a , OH, NH_2 , $N(R_a)COR_a$, CN, CF_3 , $(C_1-$

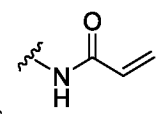
$C_6)$ галогеналкил или , и каждый элемент R_a независимо представляет собой H, (C_2-C_6) алкенил или (C_1-C_6) алкил.

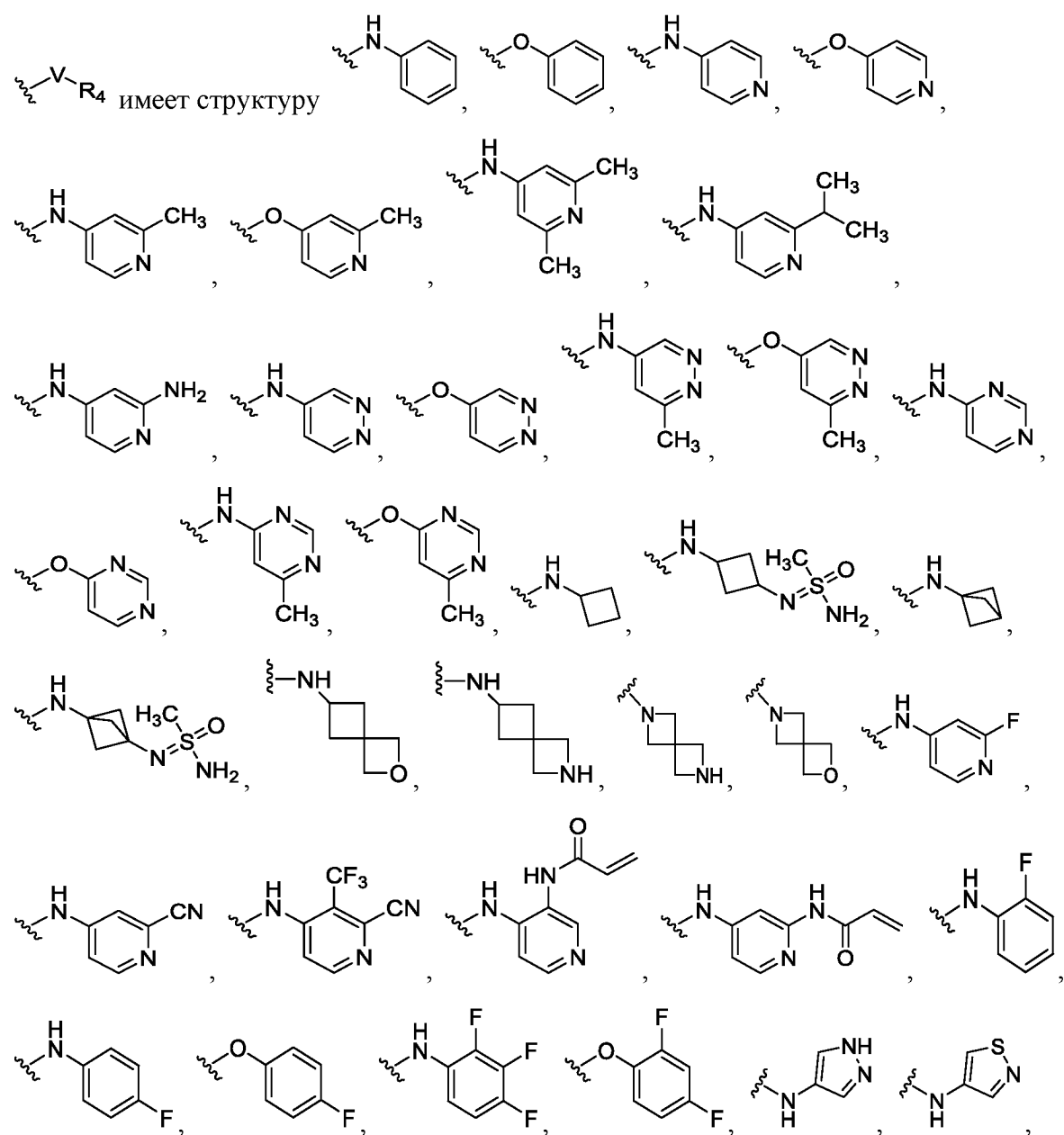
70. Соединение по любому из пп.1, 63-66 и 68-69, в котором структурный фрагмент

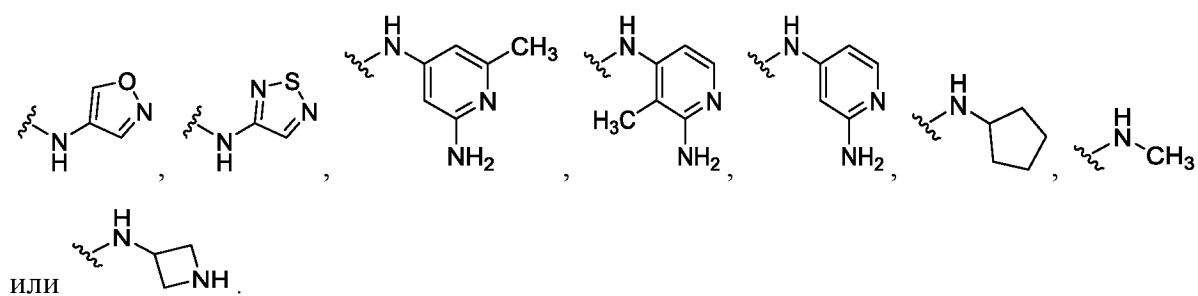


NR_a , $N(C=O)R_a$ или NSO_2R_a , и V' представляет собой CR_a или N.

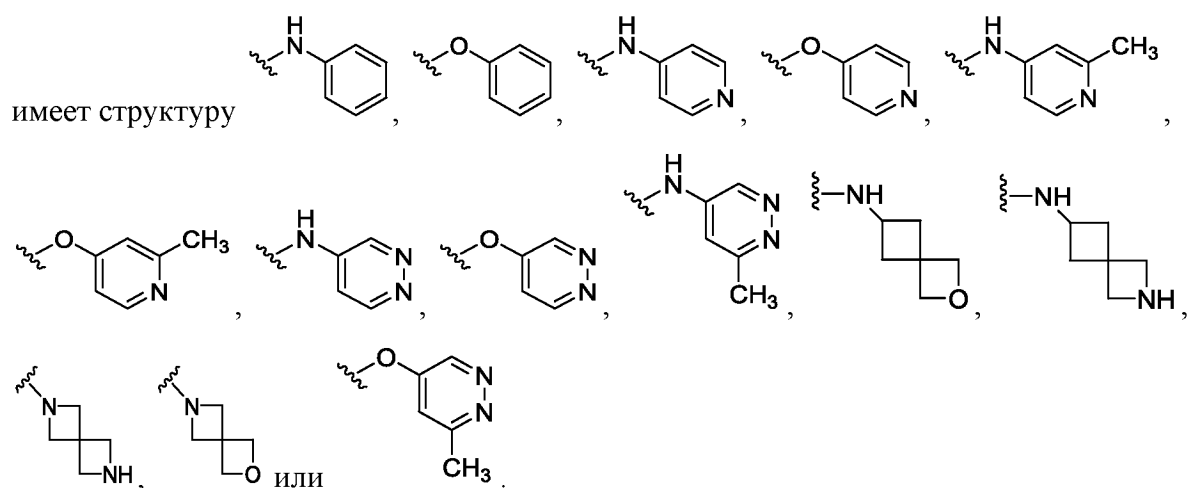
71. Соединение по п.1 или 70, в котором каждый элемент R_5 независимо

представляет собой H, CH_3 , галоген, OH, CN, , CF_3 , (C_1-C_6) галогеналкил или NH_2 .

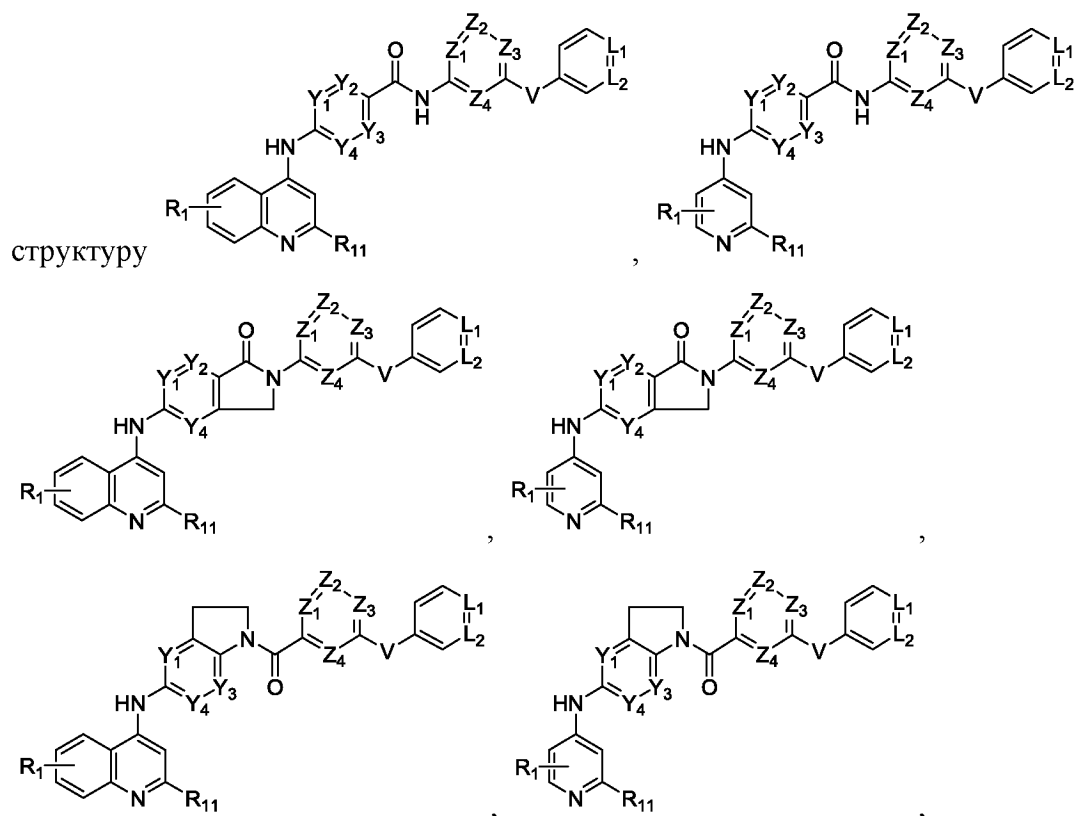


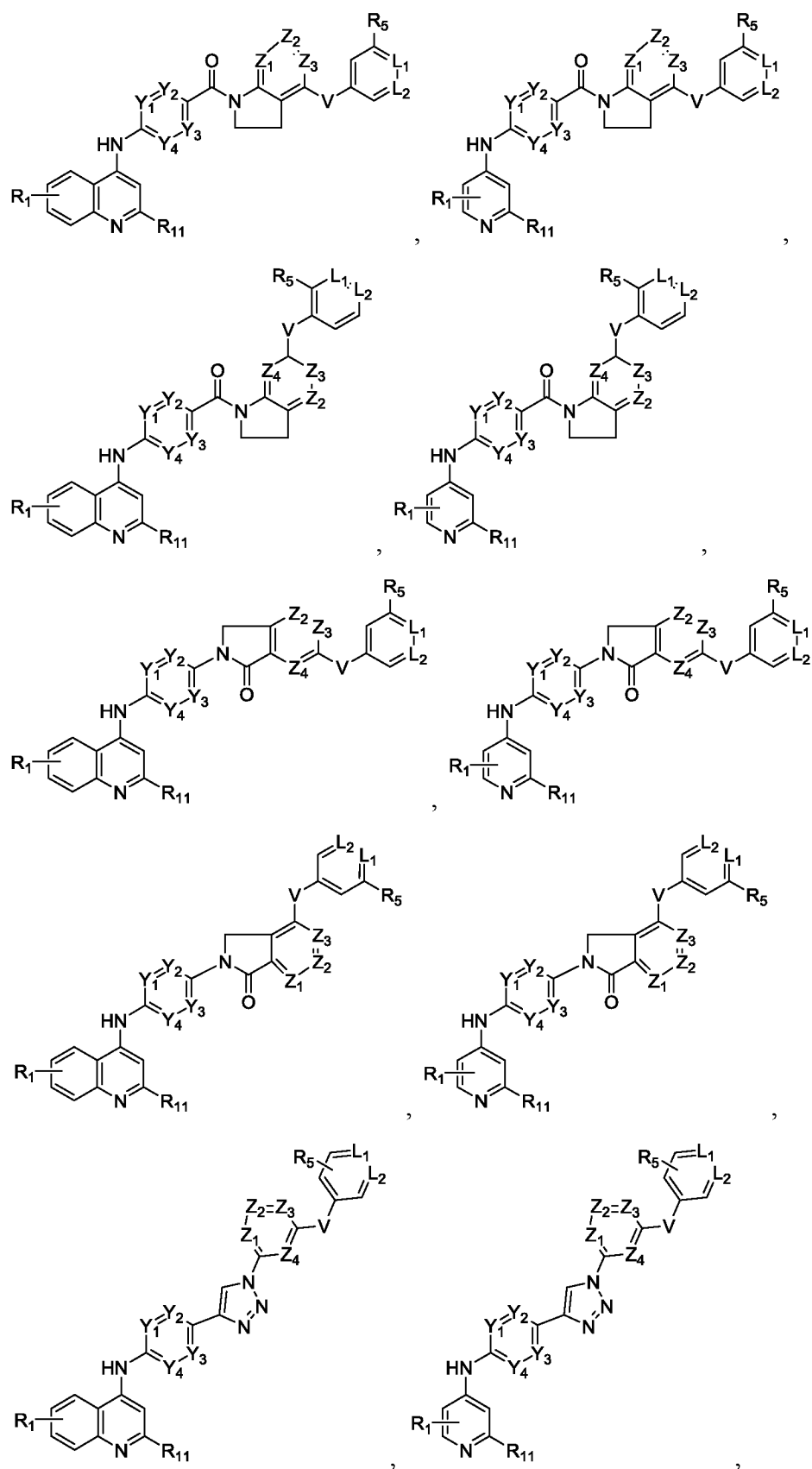


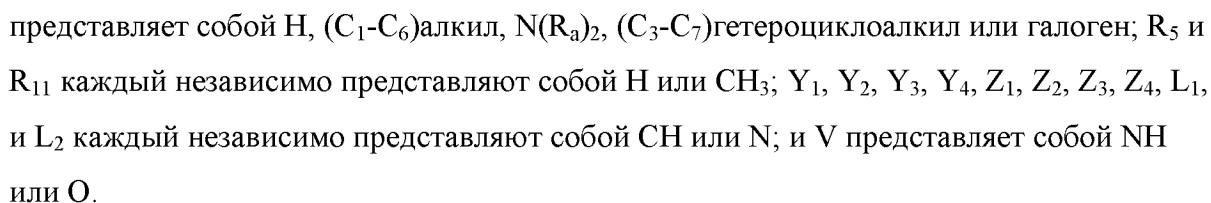
75. Соединение по п.1, 59-61, 63-66 и 69, в котором структурный фрагмент ---V---R_4

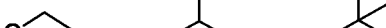
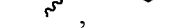


76. Соединение по п.1 или 30, в котором соединение с Формулой Ia имеет







$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, NH_2 , NMe_2 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,
 
 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

 ,

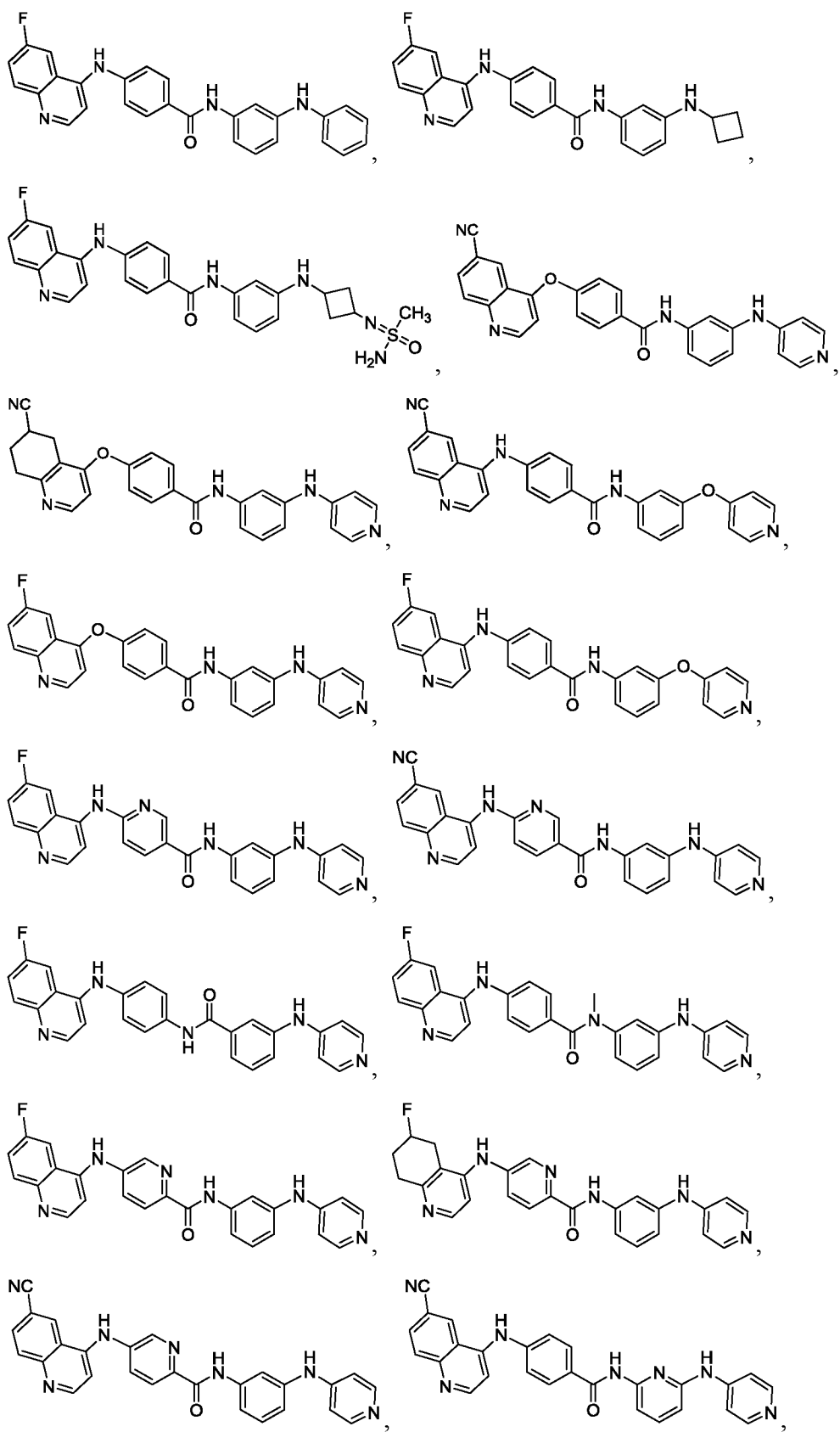
структуру

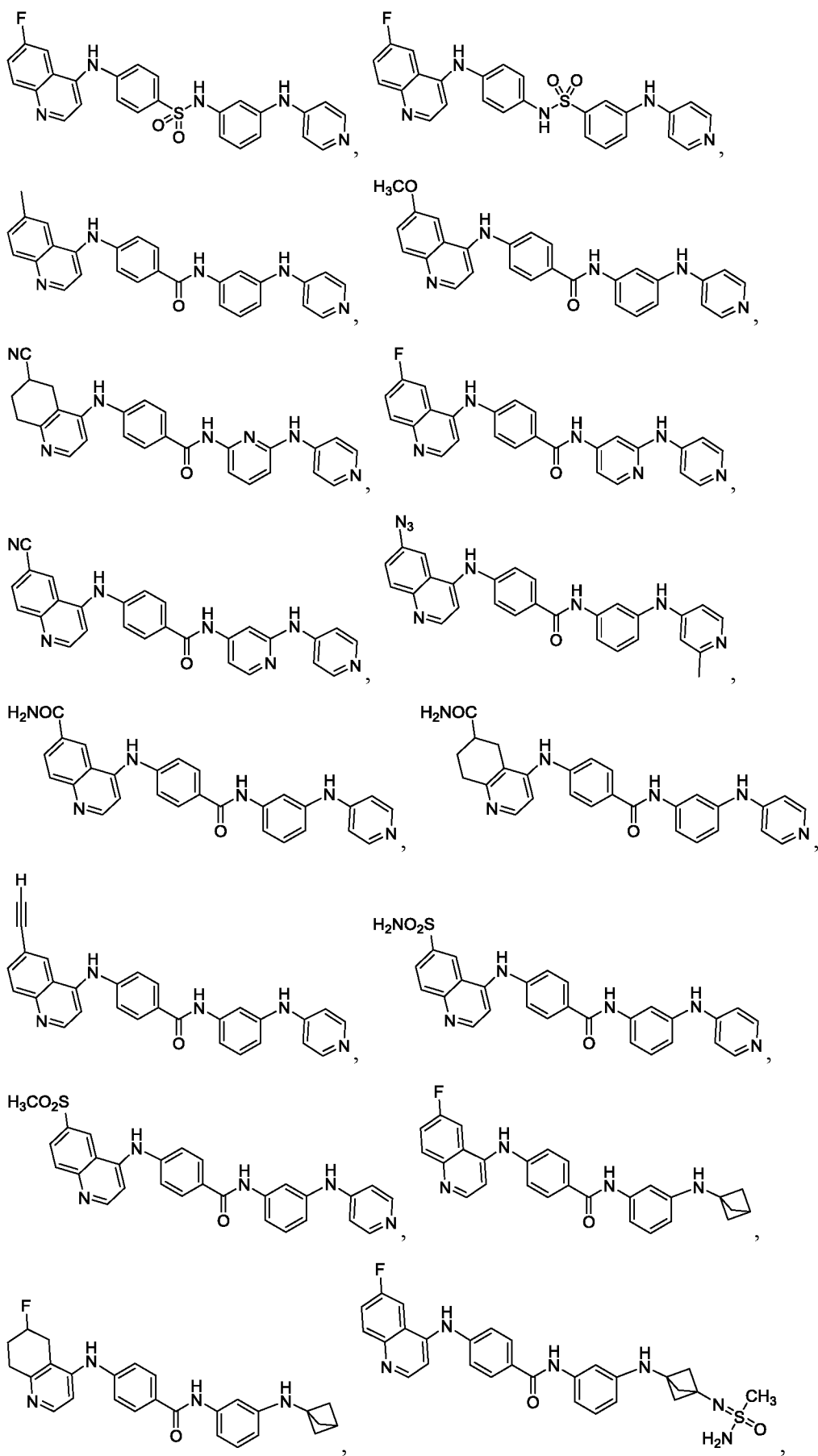
или

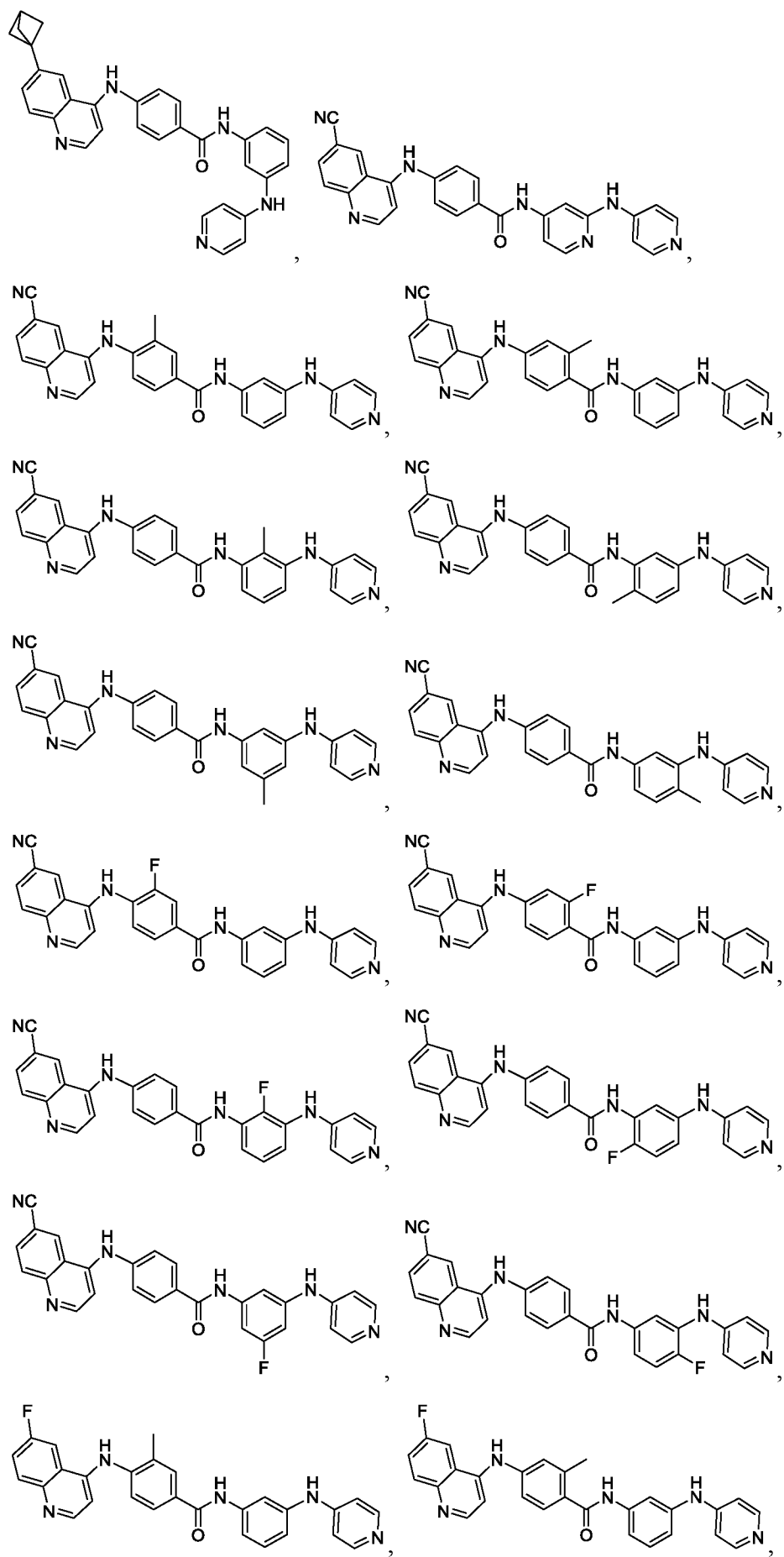
представляют собой Н или CH₃; и Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Z₂, Z₃ и Z₄ каждый независимо представляют собой СН или N.

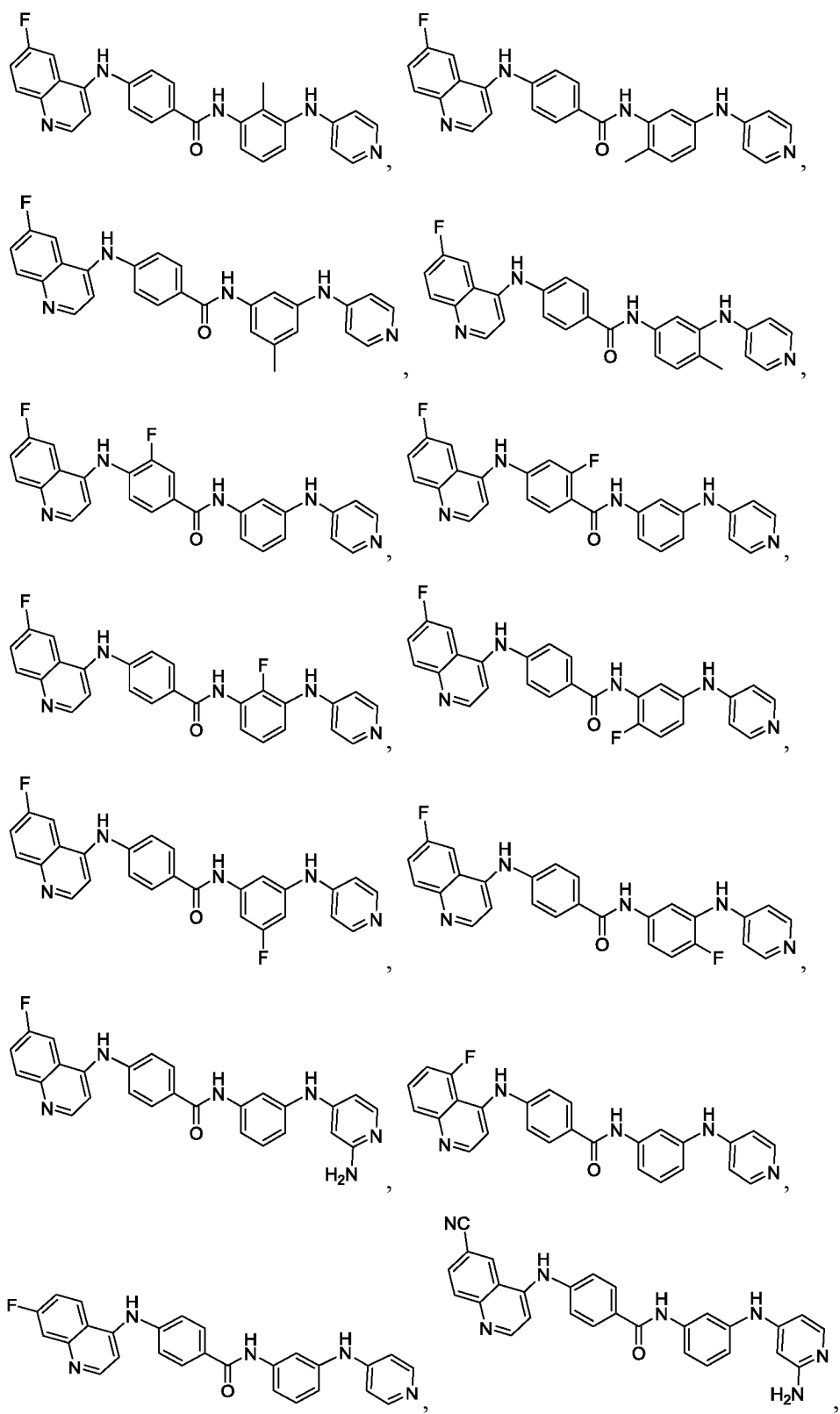
79. Соединение по п.1, причем соединение с Формулой Ia представляет собой

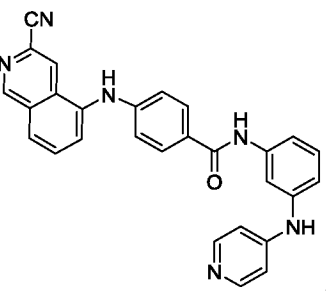
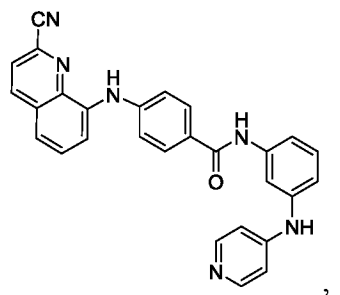
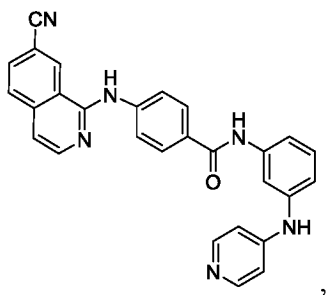
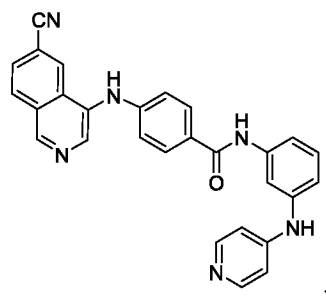
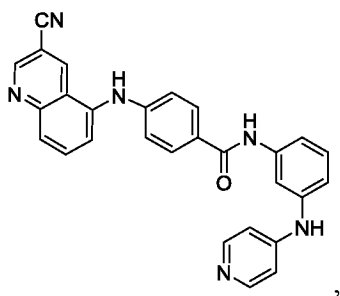
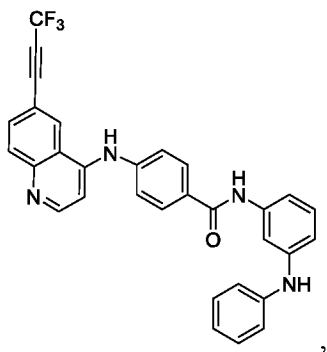
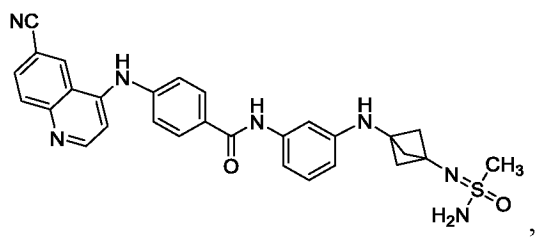
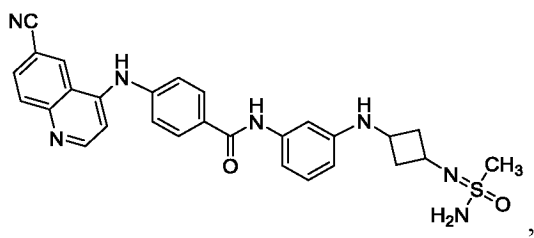
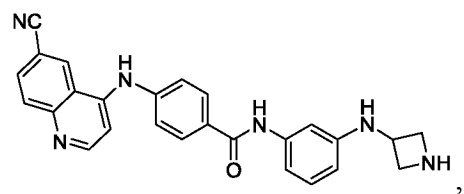
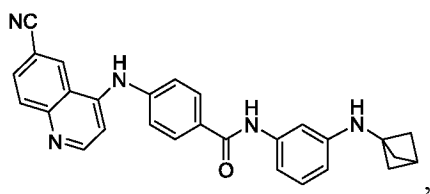
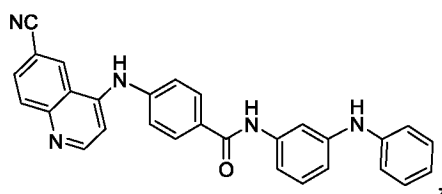
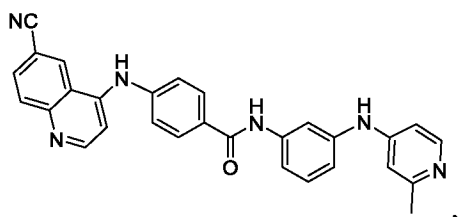
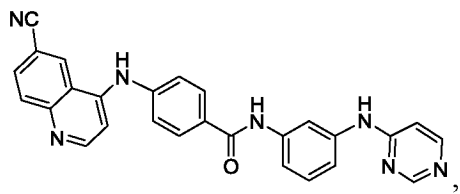
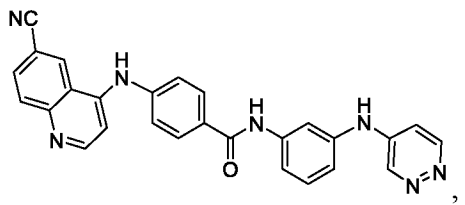
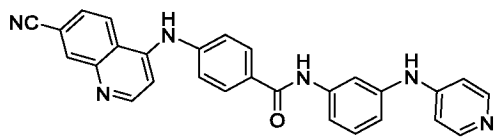
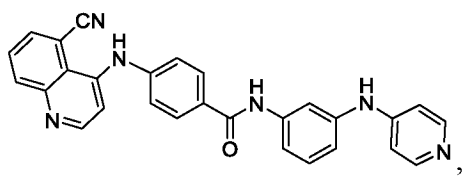


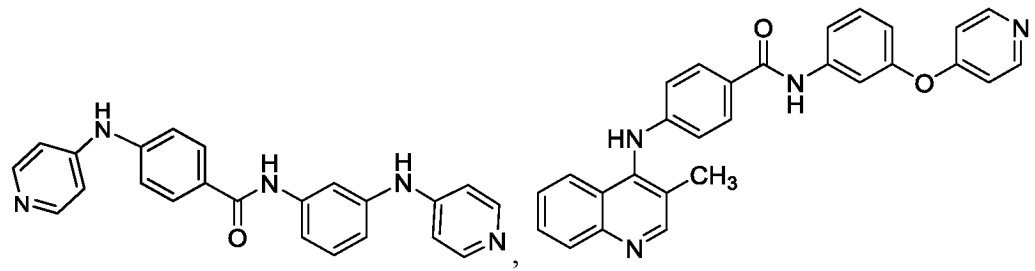
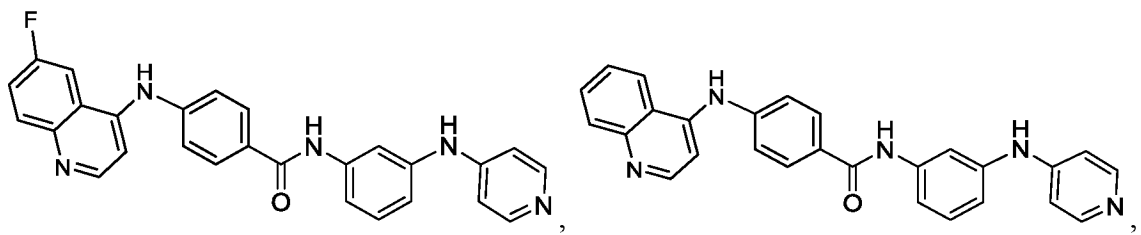
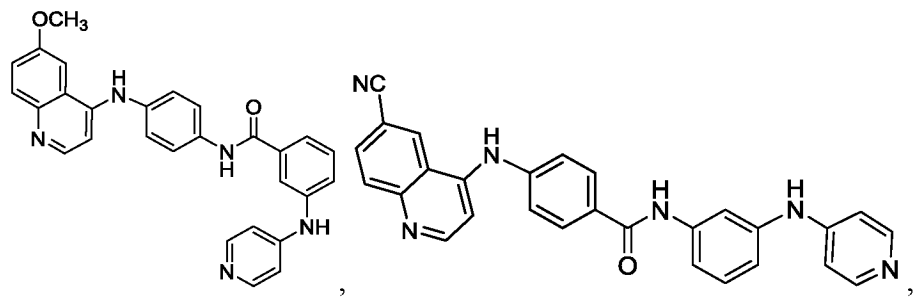
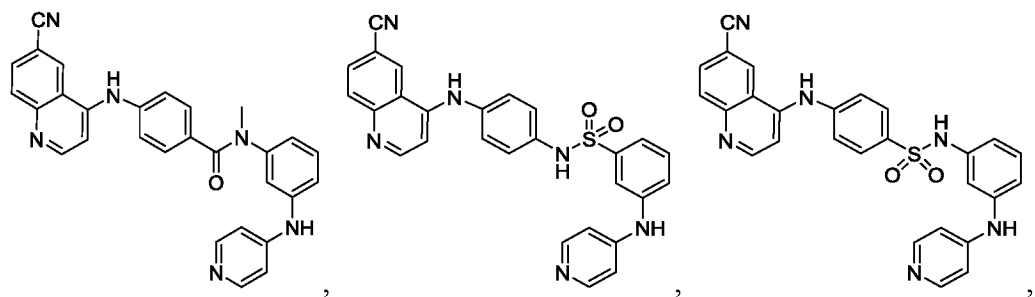
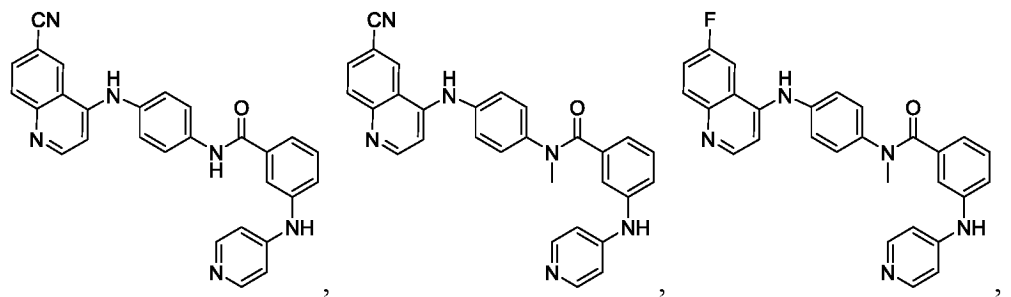
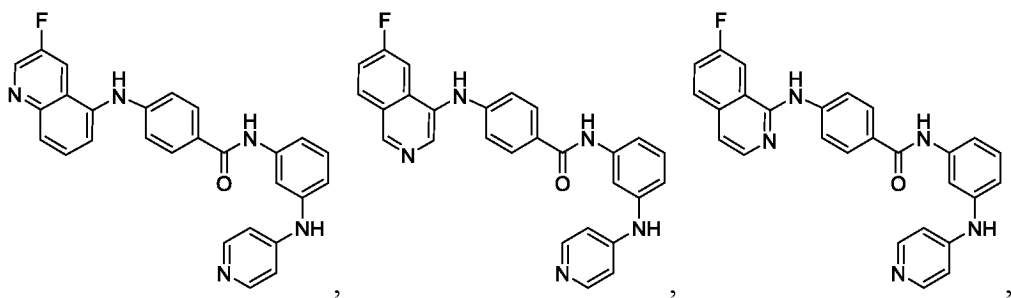


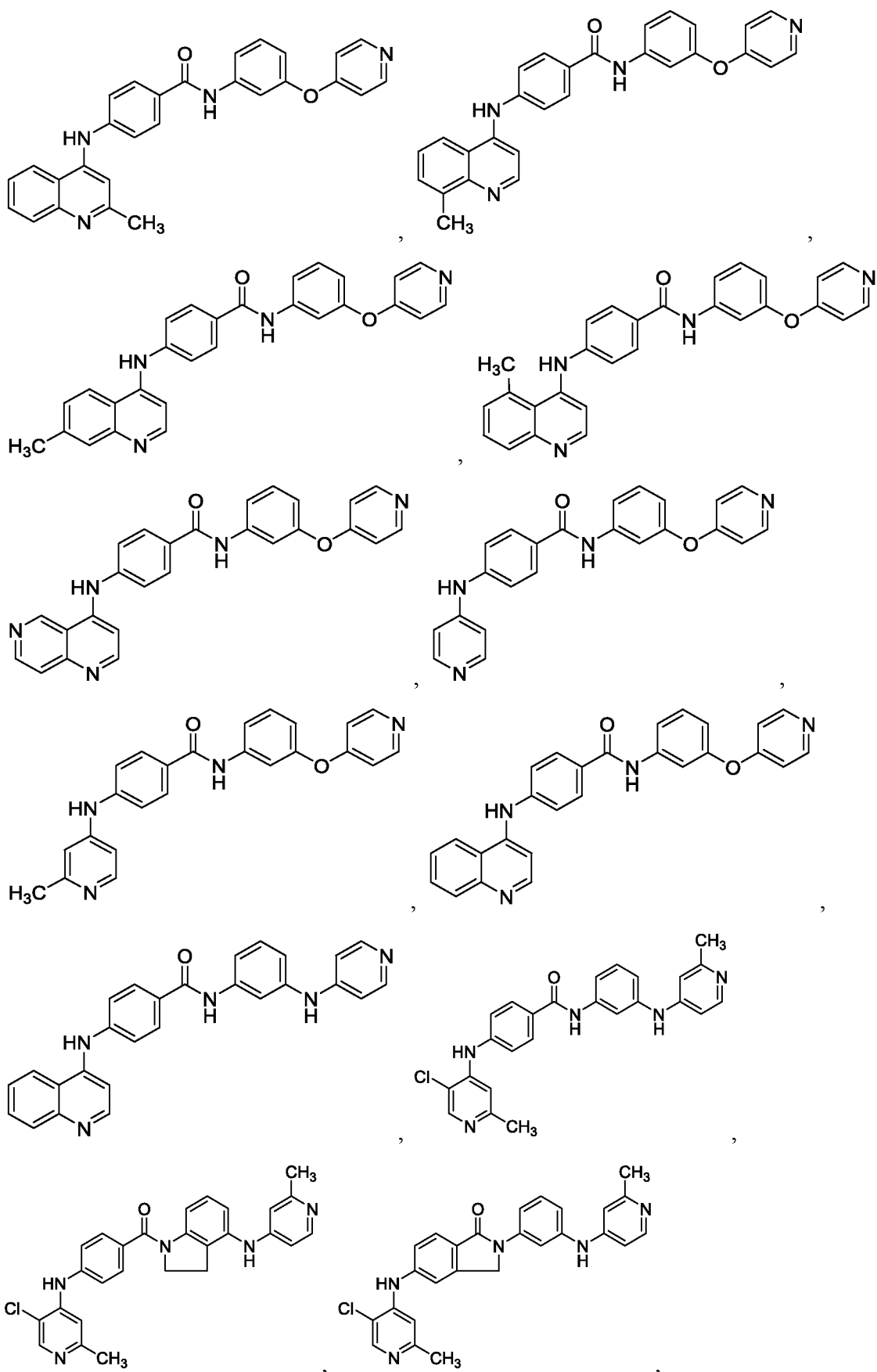


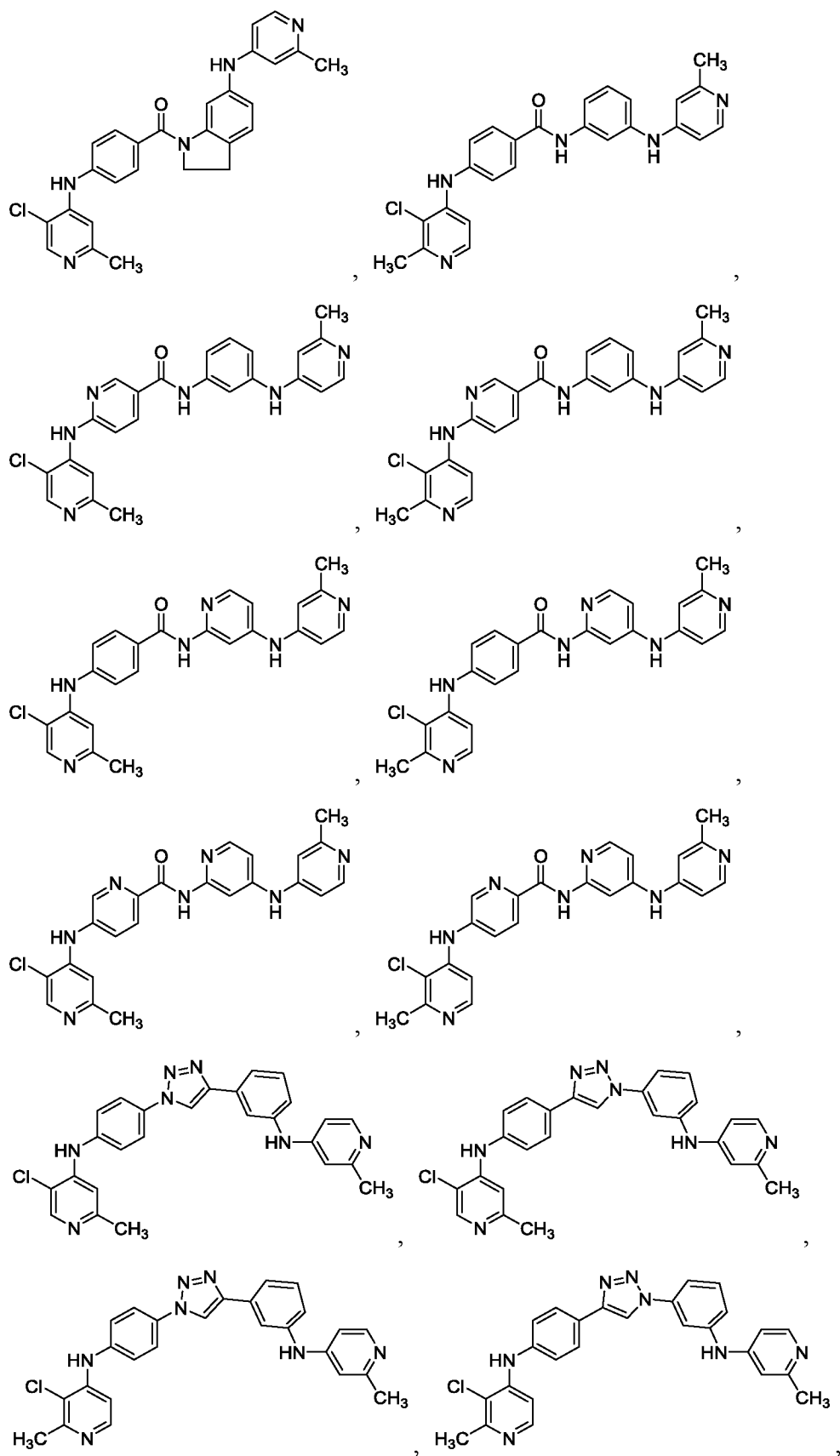


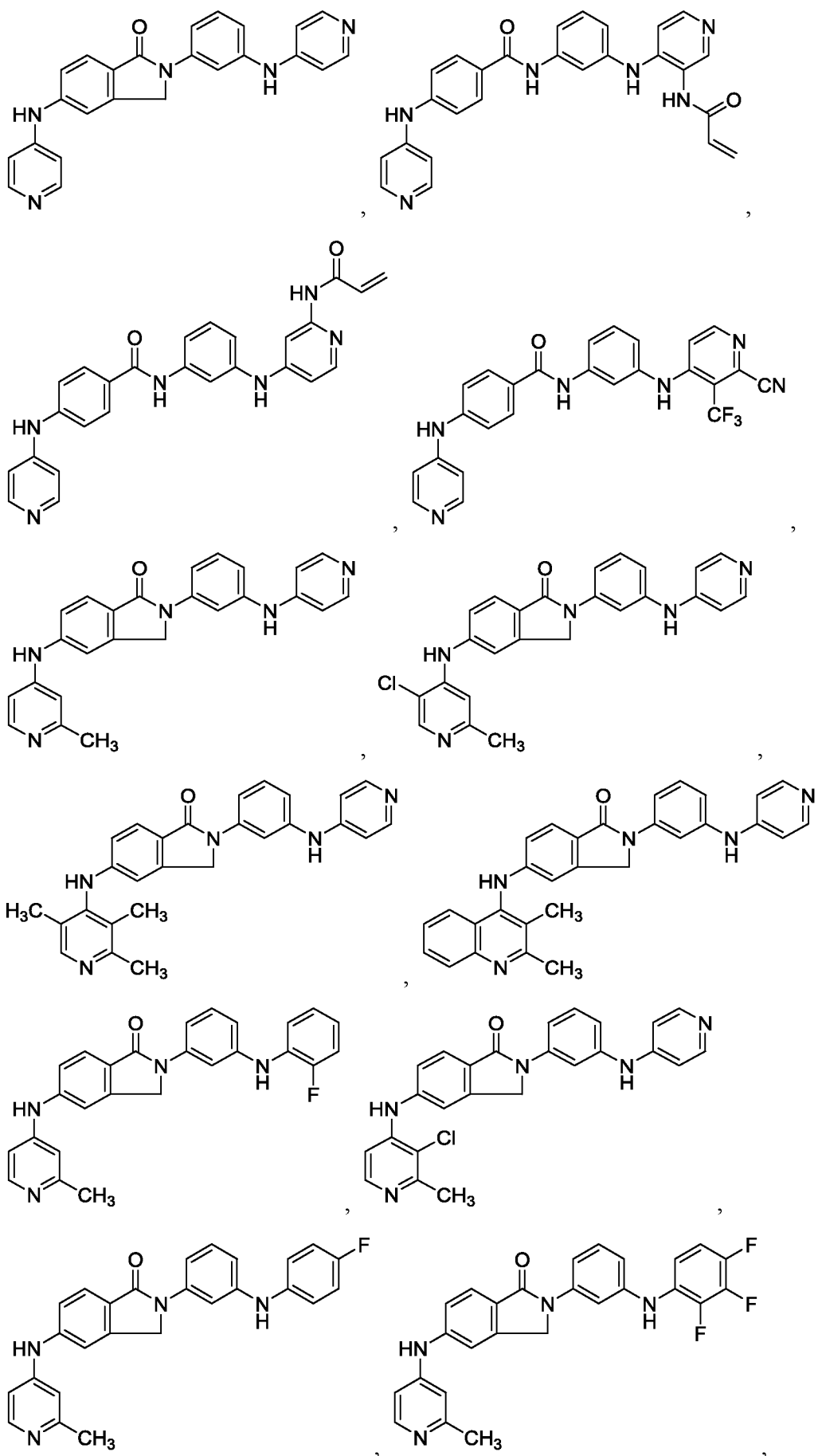


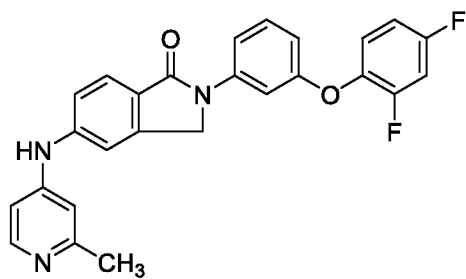




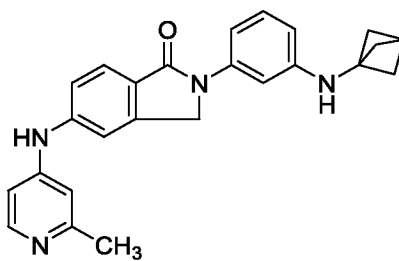




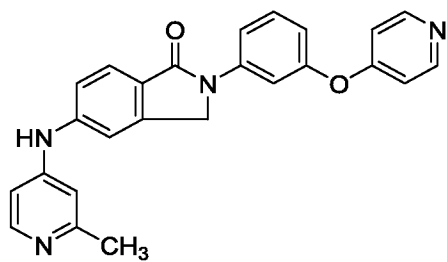




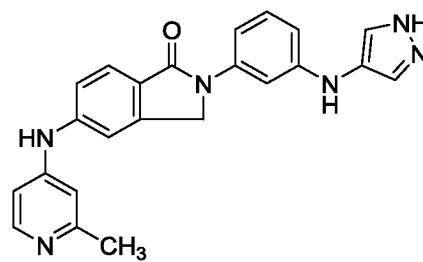
,



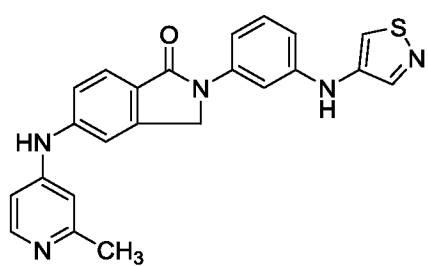
,



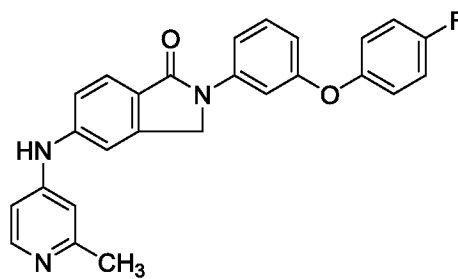
,



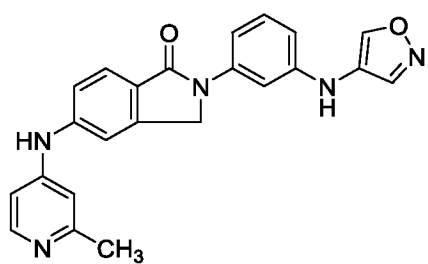
,



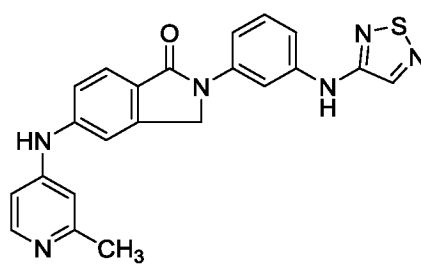
,



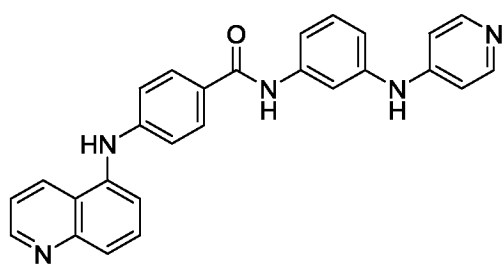
,



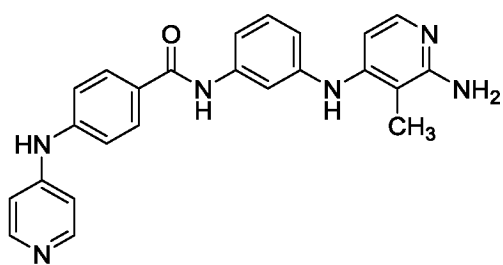
,



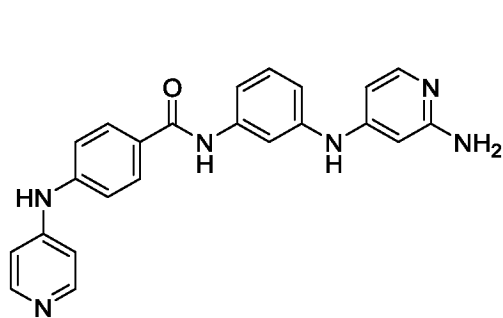
,



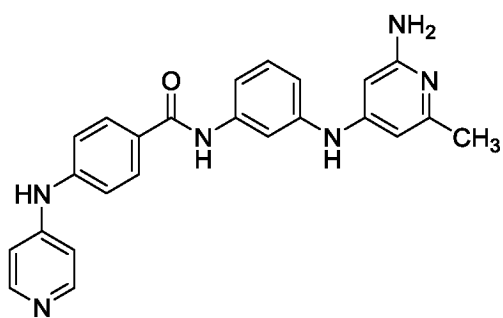
,



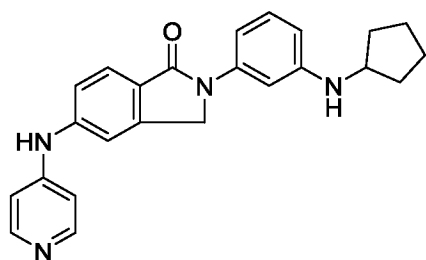
,



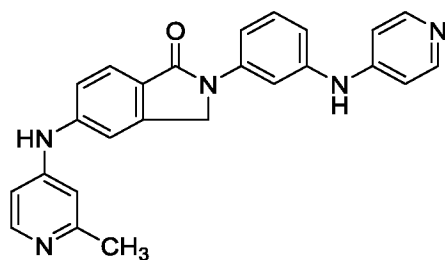
,



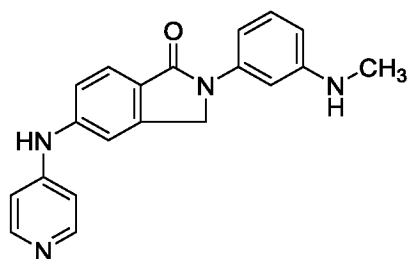
,



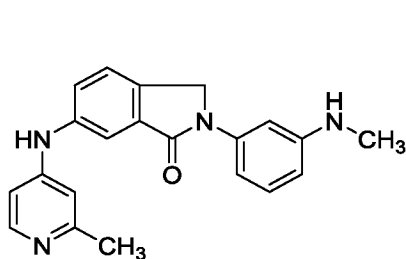
,



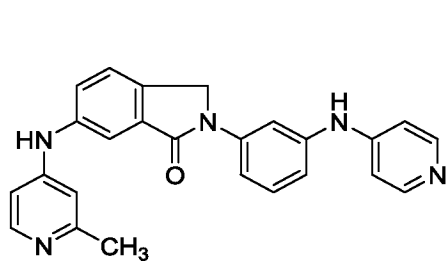
,



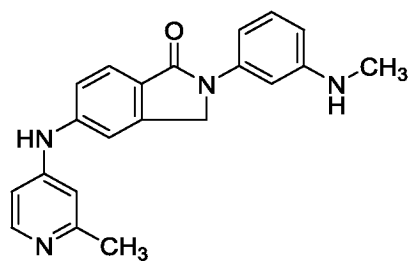
,



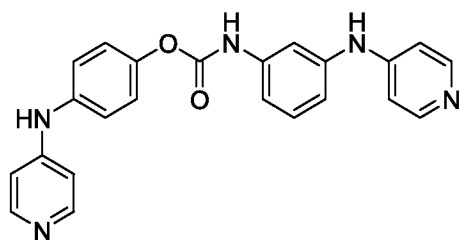
,



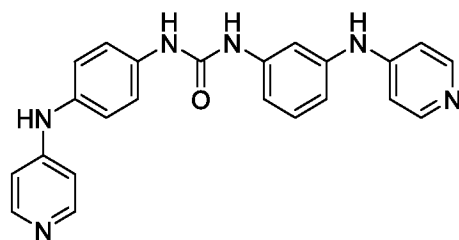
,



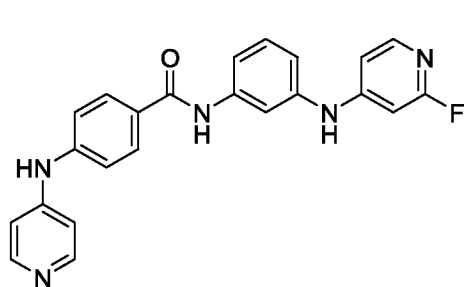
,



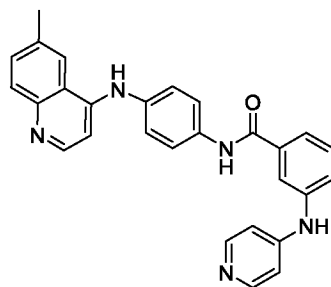
,



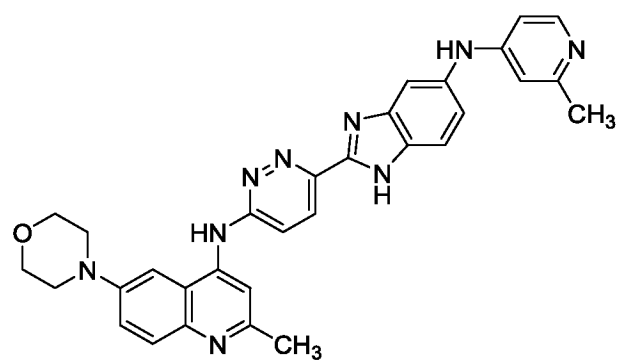
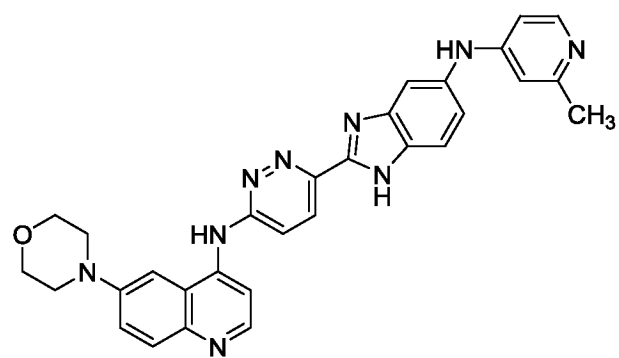
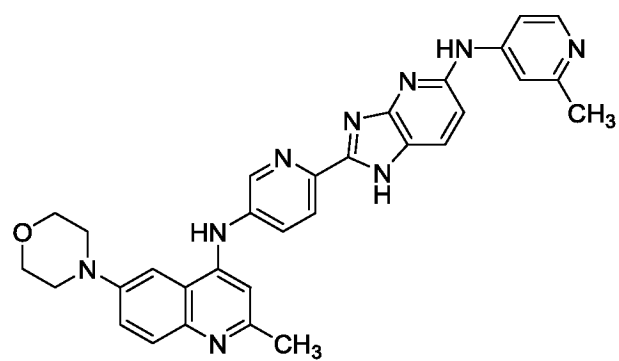
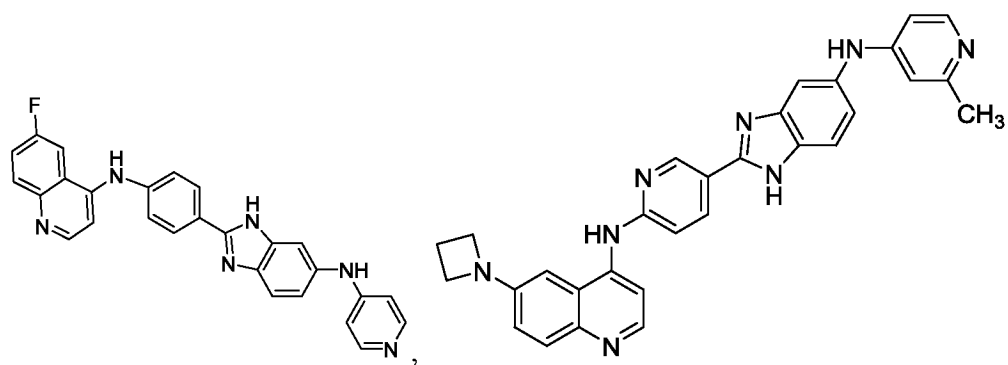
,

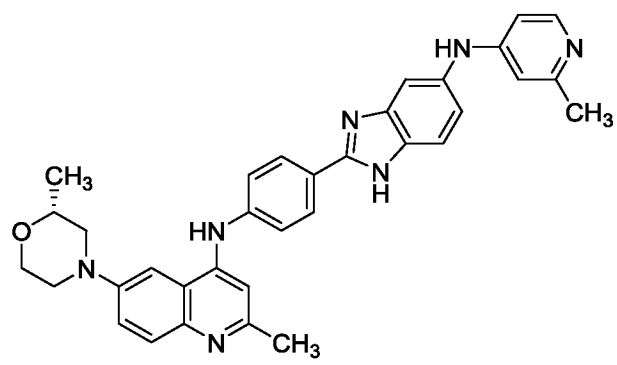
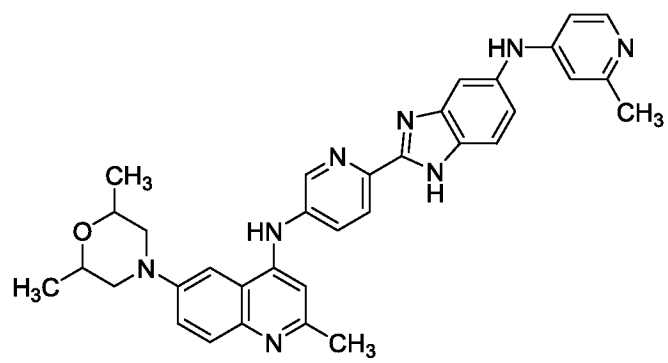
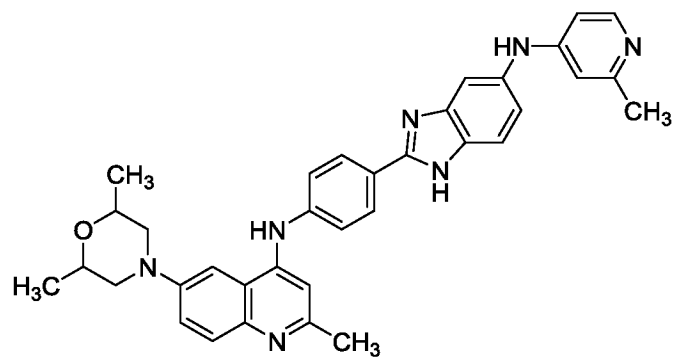
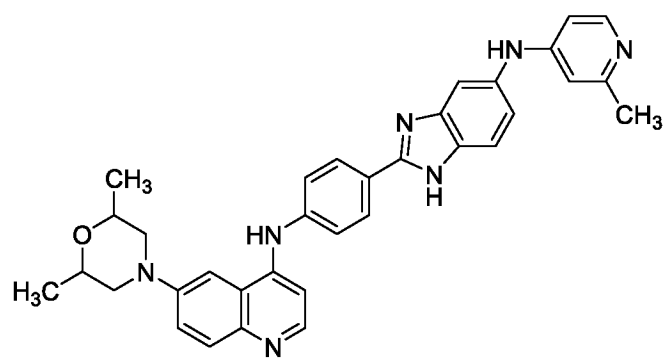


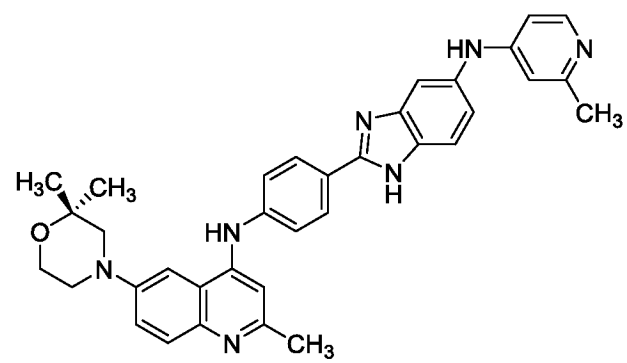
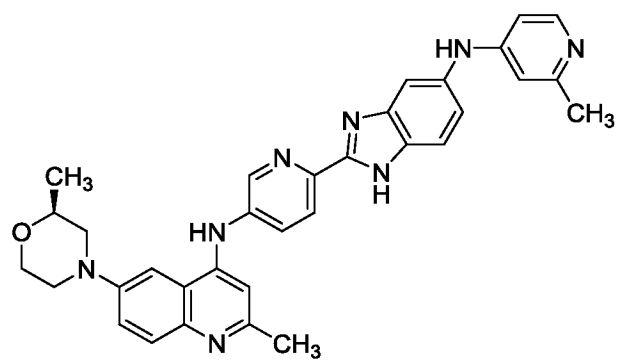
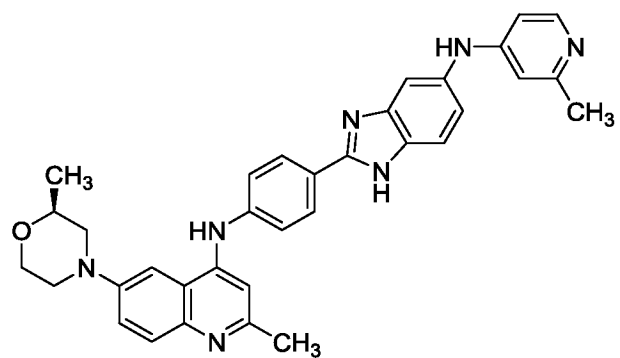
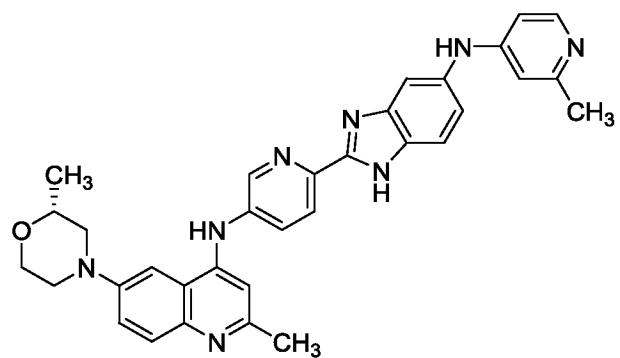
или

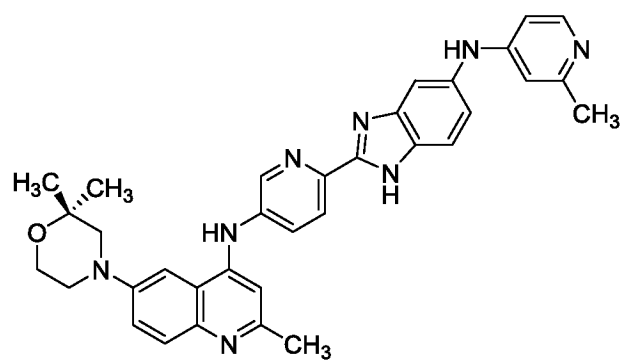


80. Соединение по п.1, причем соединение с Формулой Ib представляет собой

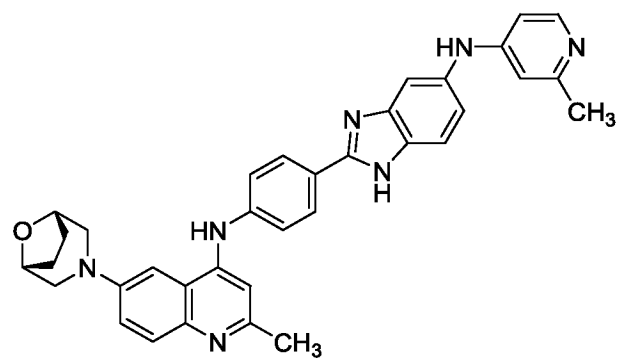




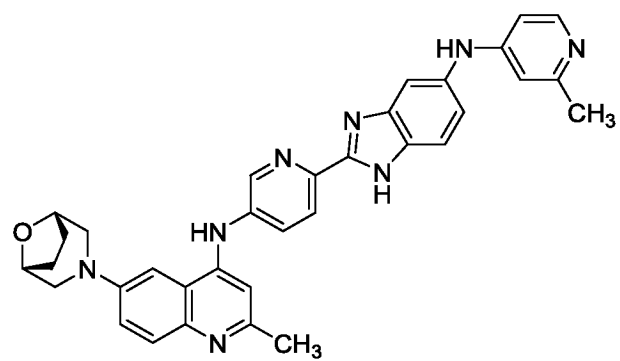




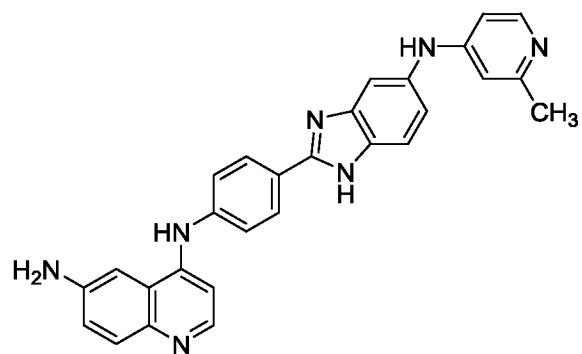
,



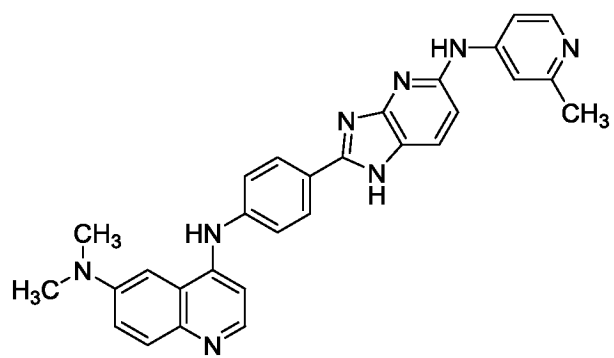
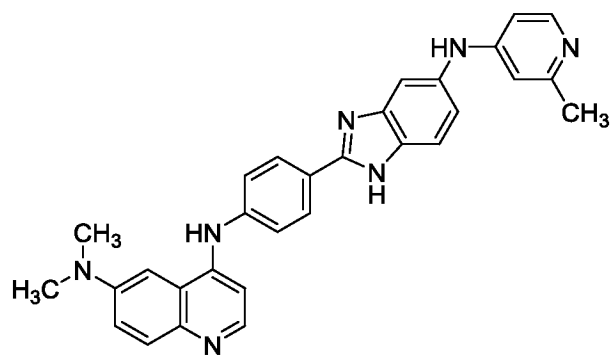
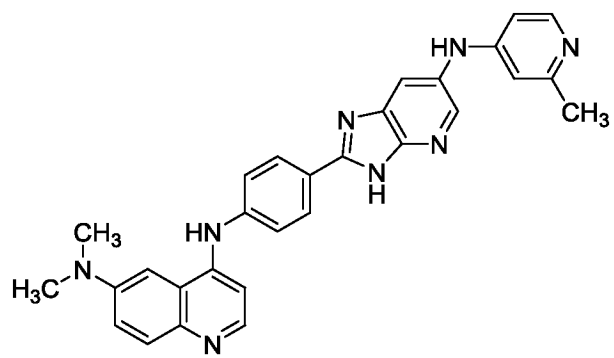
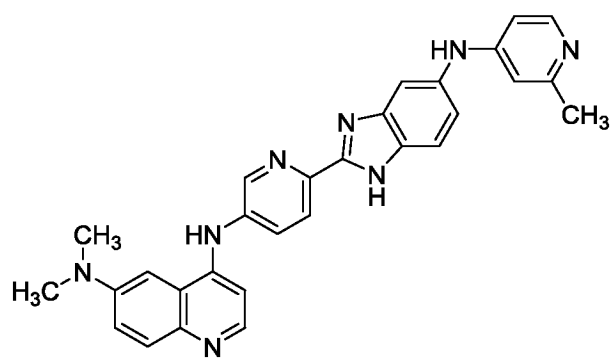
,

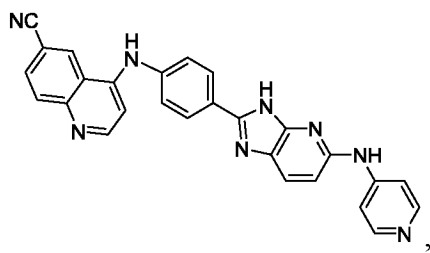
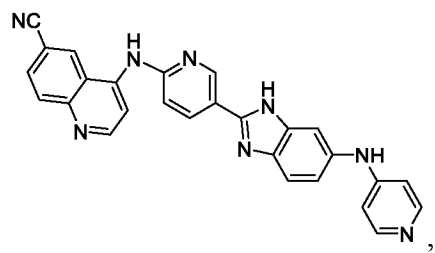
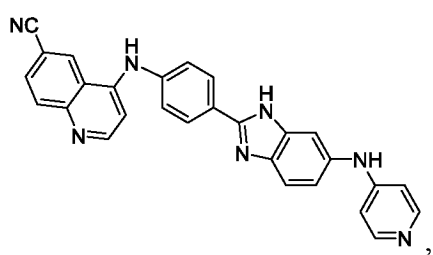
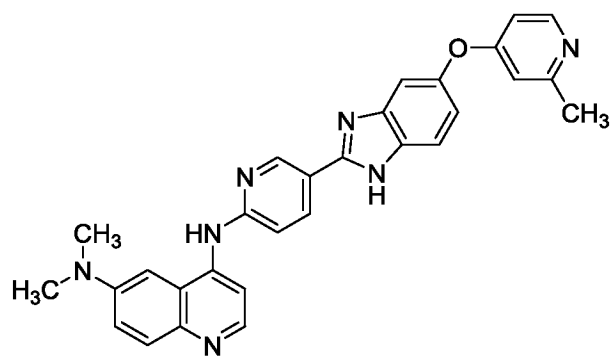
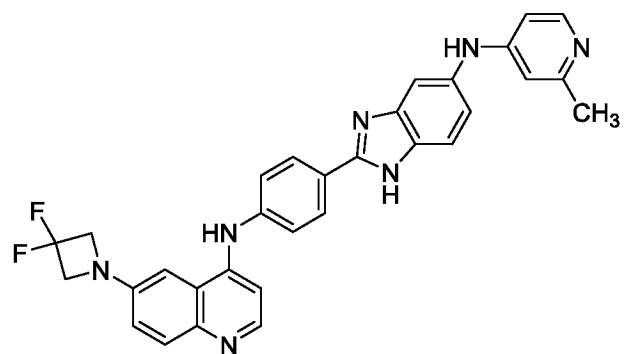
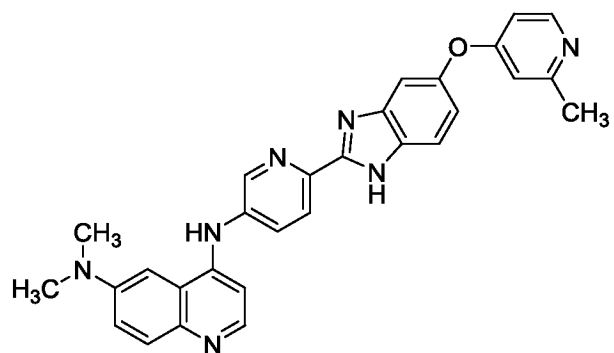
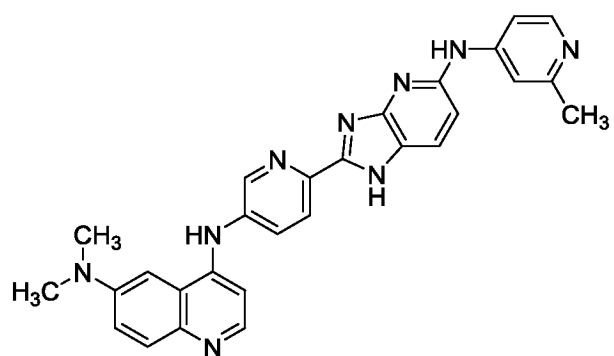


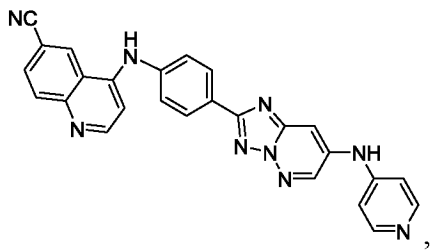
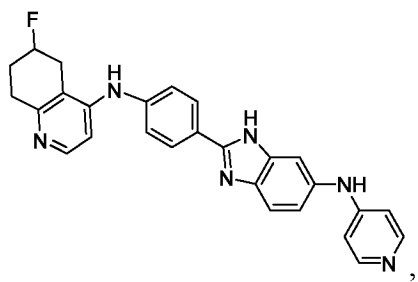
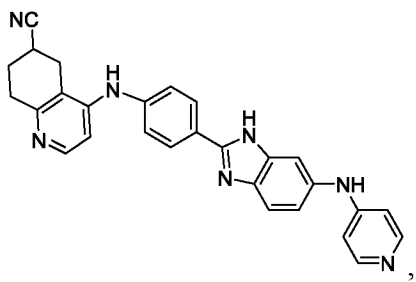
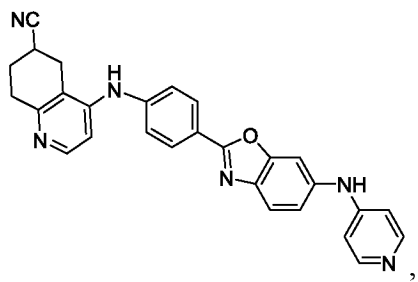
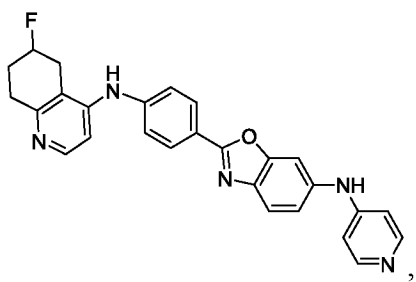
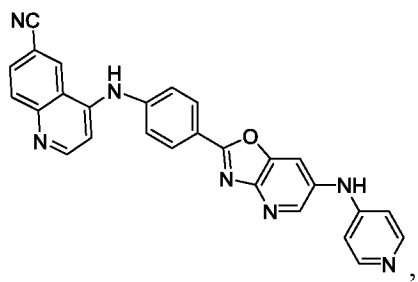
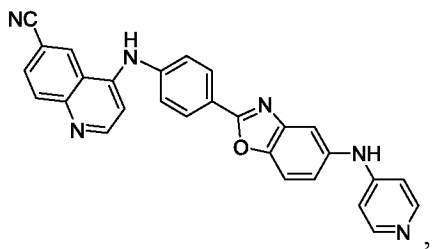
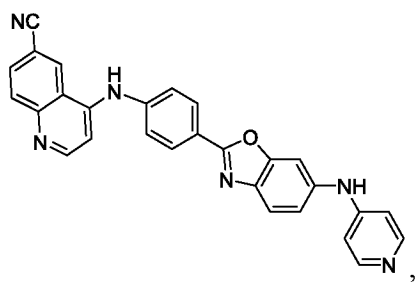
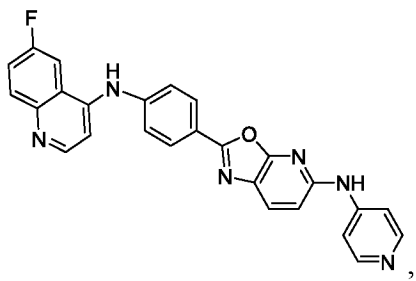
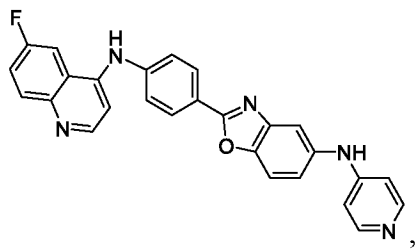
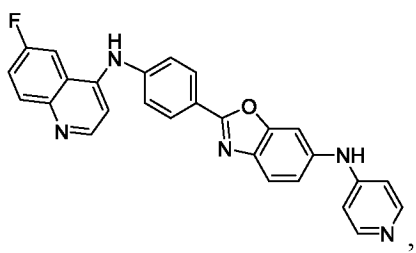
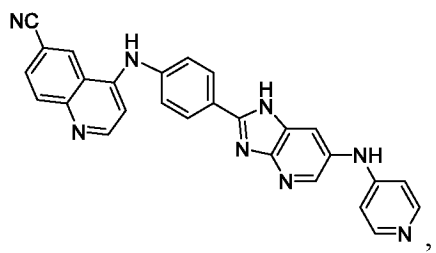
,

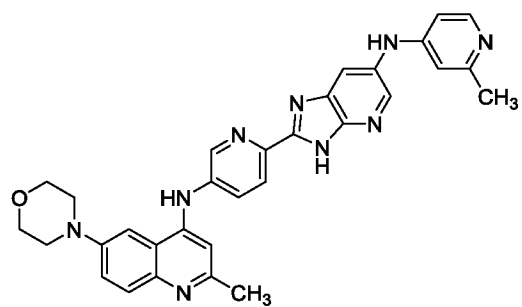
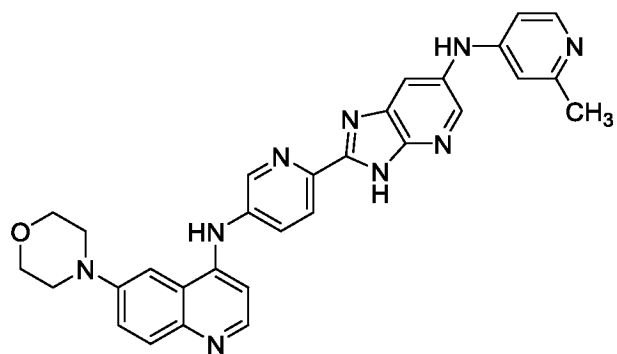
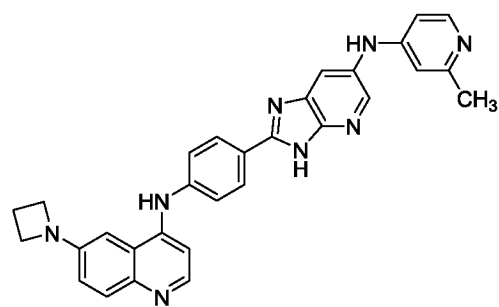
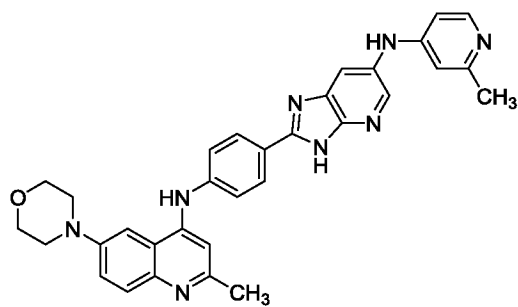
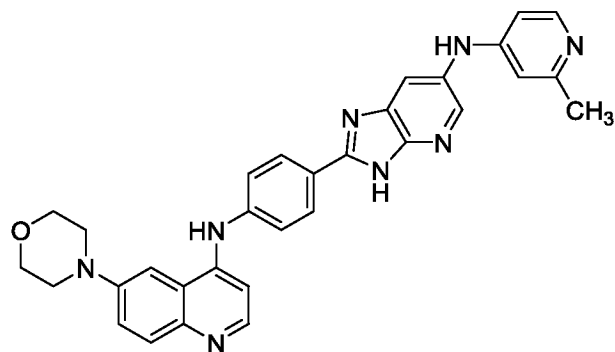
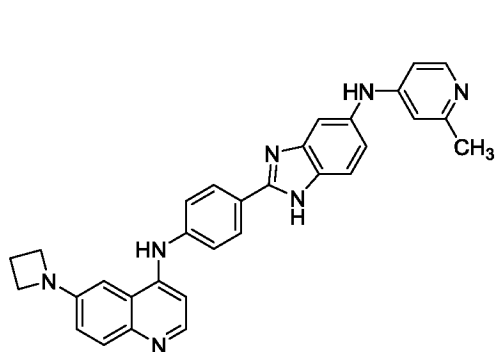
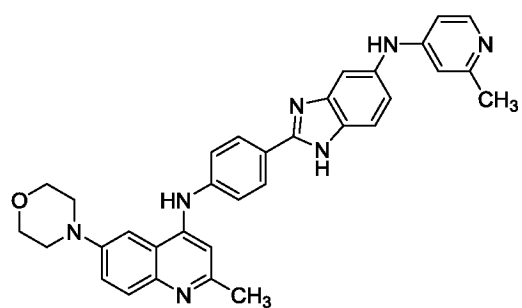
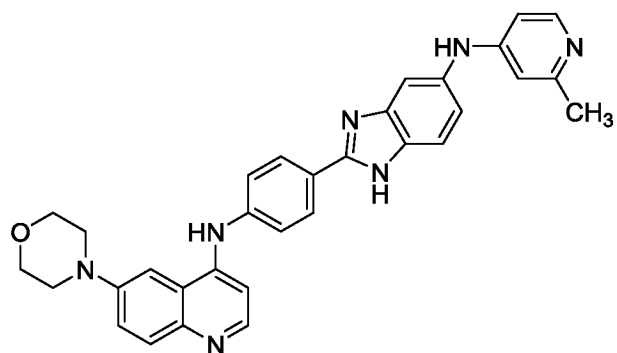
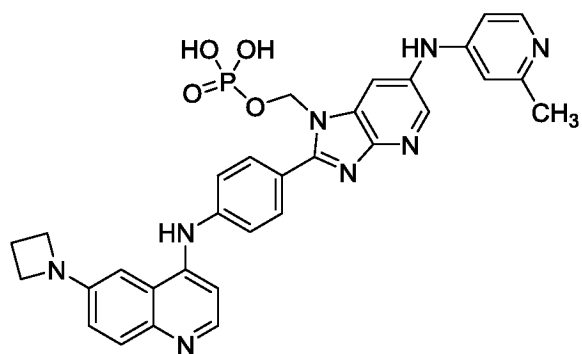


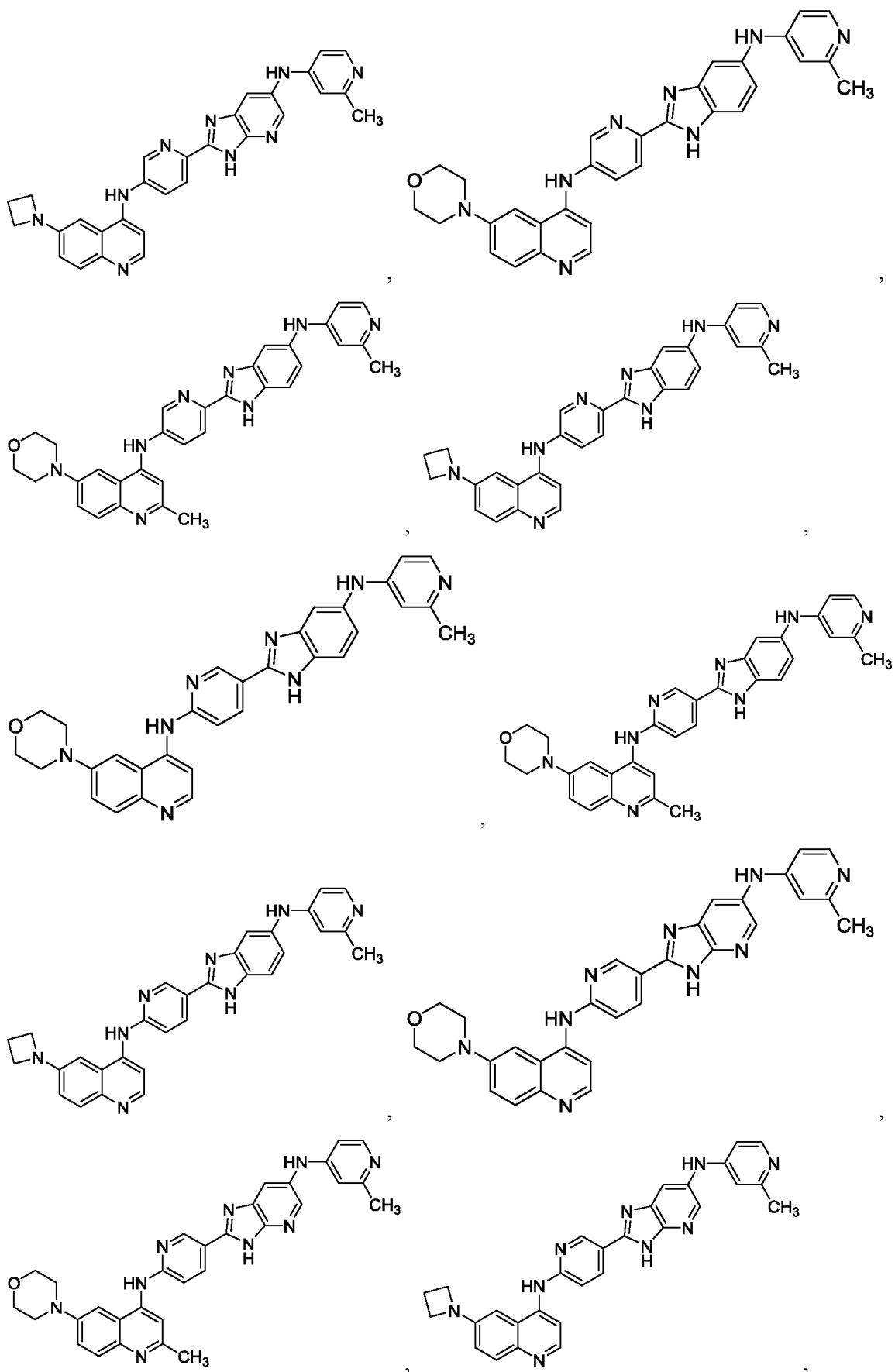
,

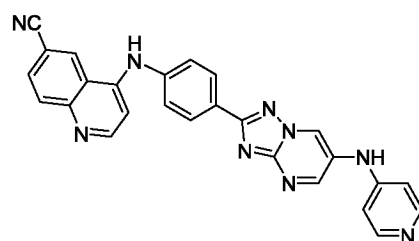
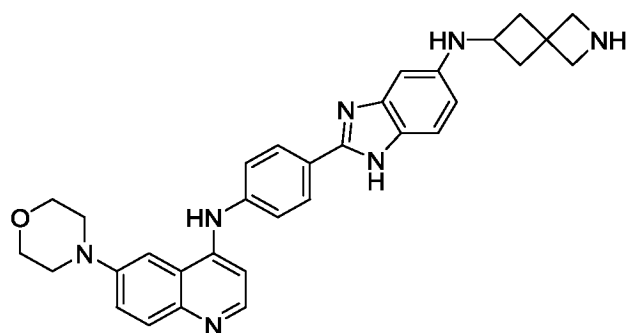
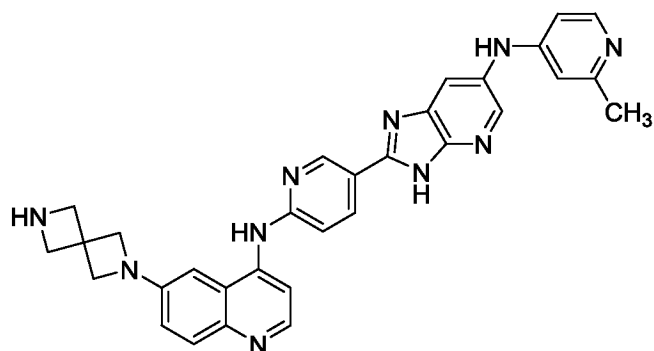
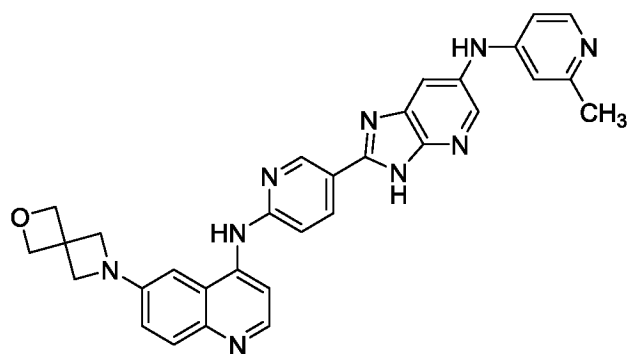






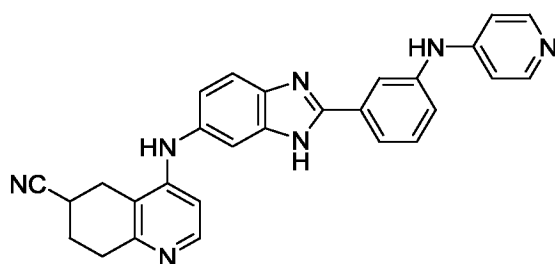
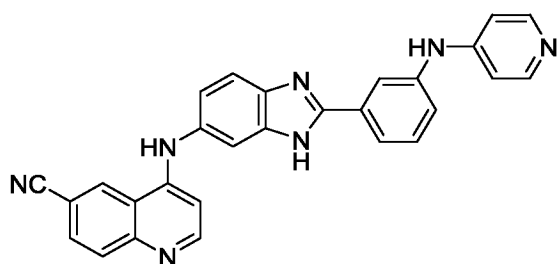
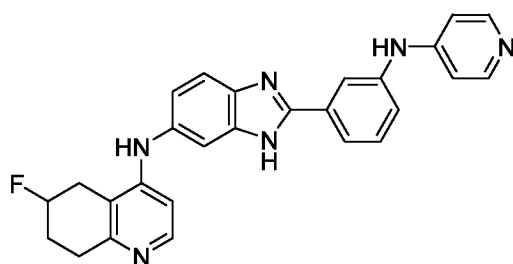
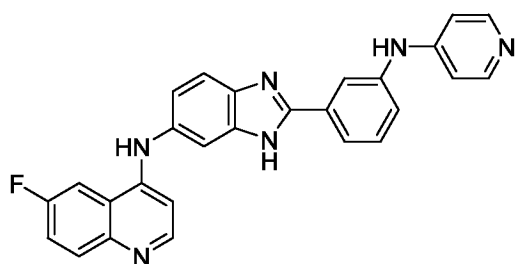


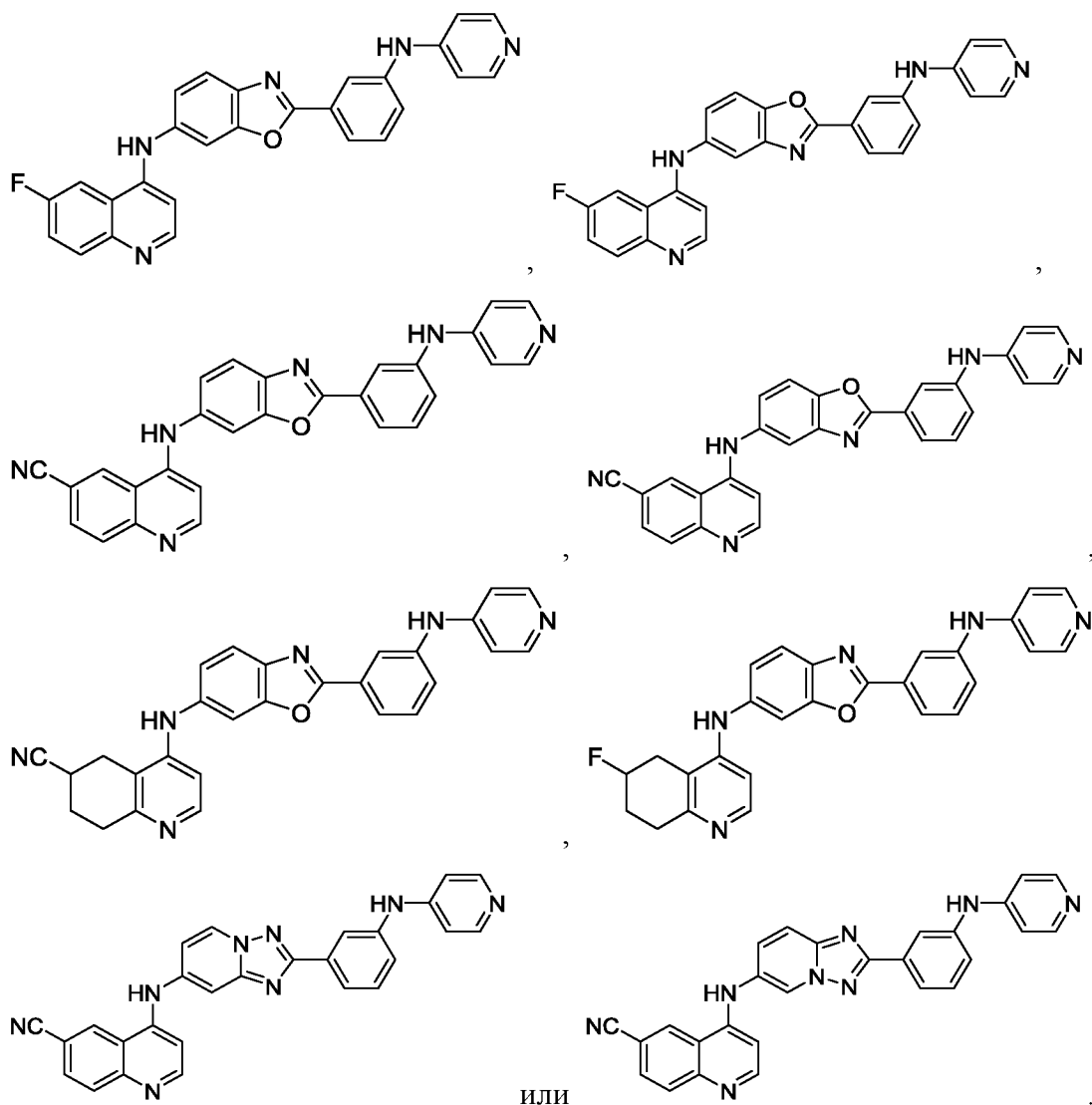




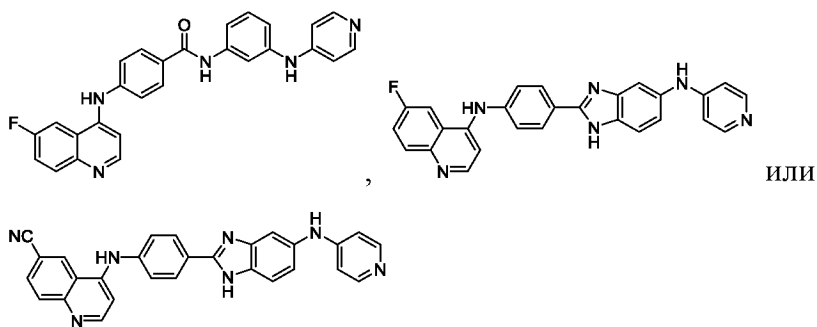
или

81. Соединение по п.1, причем соединение с Формулой Ic представляет собой





82. Соединение по п.1, причем соединение представляет собой



83. Соединение по п.1, причем соединение выбрано из группы, состоящей из Соединений 2-101, представленных в Примерах 2-101, соответственно.

84. Способ лечения заболевания нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.

85. Способ по п.84, в котором заболевание выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративного заболевания, кахексии, анорексии, ожирения, связанного с ожирением осложнения, воспалительного заболевания, вызванной вирусом воспалительной реакции, синдрома войны в Персидском заливе, туберозного склероза, пигментного ретинита, отторжения трансплантата, рака, аутоиммунного заболевания, ишемического повреждения ткани, травматического повреждения ткани и их комбинации.

86. Способ по п.85, в котором заболевание представляет собой нейродегенеративное заболевание.

87. Способ по п.86, в котором нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, заболевания двигательных нейронов, болезни Хантингтона, вызванной ВИЧ нейродегенерации, болезни телец Леви, спинно-мышечной атрофии, прионовой болезни, спиноцеребеллярной атаксии, семейной амилоидной полинейропатии, рассеянного склероза и их комбинации.

88. Способ по п.85, в котором заболевание представляет собой кахексию или анорексию.

89. Способ по п.85, в котором заболевание представляет собой ожирение или связанное с ожирением осложнение.

90. Способ по п.89, в котором связанное с ожирением осложнение выбрано из группы, состоящей из нарушения толерантности к глюкозе, стеатоза печени, дислипидемии и их комбинации.

91. Способ по п.85, в котором заболевание представляет собой воспалительное заболевание.

92. Способ по п.91, в котором воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из атопического дерматита, аллергии, астмы и их комбинации.

93. Способ по п.85, в котором заболевание представляет собой вызванную вирусом воспалительную реакцию.
94. Способ по п.93, в котором вызванная вирусом воспалительная реакция представляет собой воспалительный пневмонит, вызванный тяжёлым острым респираторным синдромом (ТОРС), коронавирусное заболевание 2019 или их комбинацию.
95. Способ по п.85, в котором заболевание представляет собой синдром войны в Персидском заливе или туберозный склероз.
96. Способ по п.85, в котором заболевание представляет собой пигментный ретинит или отторжение трансплантата.
97. Способ по п.85, в котором заболевание представляет собой ишемическое повреждение ткани или травматическое повреждение ткани.
98. Способ по п.85, в котором заболевание представляет собой рак.
99. Способ по п.98, в котором рак выбран из группы, состоящей из Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, рака мочевого пузыря, головного мозга, молочной железы, шейки матки, колоректального рака, рака пищевода, почек, печени, легких, носоглотки, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, желудка, матки, яичников и яичек.
100. Способ по п.98, в котором рак представляет собой лейкемию.
101. Способ по п.100, в котором лейкемия представляет собой Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых.
102. Способ по п.101, в котором Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых вызван Т-клеточным лимфотропным вирусом человека.
103. Способ по п.85, в котором заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание.
104. Способ по п.100, в котором аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из ахалазии, болезни Аддисона, болезни взрослых Стилла,

агаммаглобулинемии, очаговой алопеции, амилоидоза, анкилозирующего спондилита, болезни с образованием антител к базальной мембране клубочков, нефрита с образованием антител к базальной мембране канальцев, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунного ангионевротического отека, аутоиммунной дисавтономии, аутоиммунного энцефаломиелимита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, аутоиммунного миокардита, аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной крапивницы, аксональной и нейронной нейропатии, болезни Бало, болезни Бехчета, доброкачественного пемфигоида слизистых оболочек, буллезного пемфигоида, болезни Кастлемана, глютеневой болезни, болезни Шагаса, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита, синдрома Чарга-Стросса, эозинофильного гранулематоза, рубцового пемфигоида, синдрома Когана, болезни холодowych агглютининов, врожденной блокады сердца, миокардита Коксаки, CREST-синдрома, болезни Крона, герпетического дерматита, дерматомиозита, болезни Девика (оптикомиелит), дискоидной волчанки, синдрома Дресслера, эндометриоза, эозинофильного эзофагита, эозинофильного фасциита, узловатой эритемы, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, синдрома Эванса, фибромиалгии, фиброзирующего альвеолита, гигантоклеточного артериита (височный артериит), гигантоклеточного миокардита, гломерулонефрита, синдрома Гудпасчера, гранулематоза с полиангиитом, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, тиреоидита Хашимото, гемолитической анемии, пурпуры Шенлейна-Геноха, пемфигоида беременных, гнойного гидраденита (инверсные угри), гипогаммаглобулинемии, IgA-нефропатии, IgG4-связанного склерозирующего заболевания, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, миозита с включенными тельцами, интерстициального цистита, ювенильного артрита, ювенильного диабета (диабет 1 типа), ювенильного миозита, болезни Кавасаки, синдрома Ламберта-Итона, лейкоцитокластического васкулита, красного плоского лишая, склероатрофического лишая, деревянистого конъюнктивита, IgA зависимого линейного дерматоза, волчанки, хронической болезни Лайма, болезни Меньера, микроскопического полиангиита, смешанного заболевания соединительной ткани, язвы Мурена, болезни Мухи-Габермана, мультифокальной двигательной нейропатии, рассеянного склероза, миастении гравис, миозита, нарколепсии, неонатальной волчанки, оптикомиелита, нейтропении, глазного рубцующегося пемфигоида, неврита зрительного нерва,

палиндромного ревматизма, педиатрического аутоиммунного нервно-психического расстройства, паранеопластической дегенерации мозжечка, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, синдрома Парри-Ромберга, парспланита (периферический увеит), синдрома Парсонейджа-Тернера, пемфигуса, периферической нейропатии, перивенозного энцефаломиелита, пернициозной анемии, синдрома ROEMS, узелкового полиартериита, полигландулярного синдрома типа I, полигландулярного синдрома типа II, полигландулярного синдрома типа III, ревматической полимиалгии, полимиозита, постинфарктного синдрома, постперикардотомного синдрома, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита, прогестеронового дерматита, псориаза, псориатического артрита, истинной эритроцитарной аплазии, гангренозной пиодермии, болезни Рейно, реактивного артрита, рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующего полихондрита, синдрома беспокойных ног, забрюшинного фиброза, ревматической лихорадки, ревматоидного артрита, саркоидоза, синдрома Шмидта, склерита, склеродермы, синдрома Шегрена, аутоиммунитета сперматозоидов и яичек, синдрома мышечной скованности, системного бактериального эндокардита, синдрома Сусака, симпатической офтальмии, артериита Такаясу, височного артериита (гигантоклеточный артериит), тромбоцитопенической пурпуры, синдрома Толоса-Ханта, поперечного миелита, язвенного колита, недифференцированного заболевания соединительной ткани, увеита, васкулита, витилиго, болезни Фогта-Коянаги-Харада и их комбинации.

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 выбраны из группы, состоящей из Т-клеток, В-клеток, макрофагов и глиальных клеток.

107. Способ по п.106, в котором глиальные клетки представляют собой астроциты, микроглию или олигодендроциты.

108. Способ по п.106, в котором Т-клетки представляют собой Т-регуляторные клетки.

109. Способ по п.84 или 85, в котором соединение активирует передачу сигналов Akt3.

110. Способ по п.84 или 85, в котором соединение ингибирует передачу сигналов Akt3.

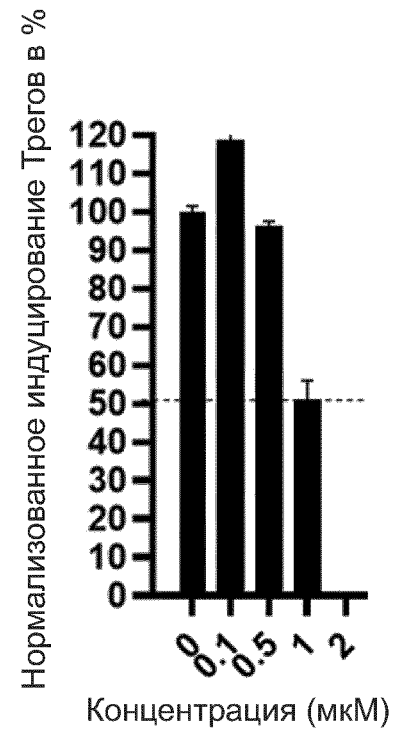
111. Способ по п.84 или 85, в котором соединение увеличивает активность или продуцирование Т-регуляторных клеток.

112. Способ по п.84 или 85, в котором соединение снижает активность или продуцирование Т-регуляторных клеток.

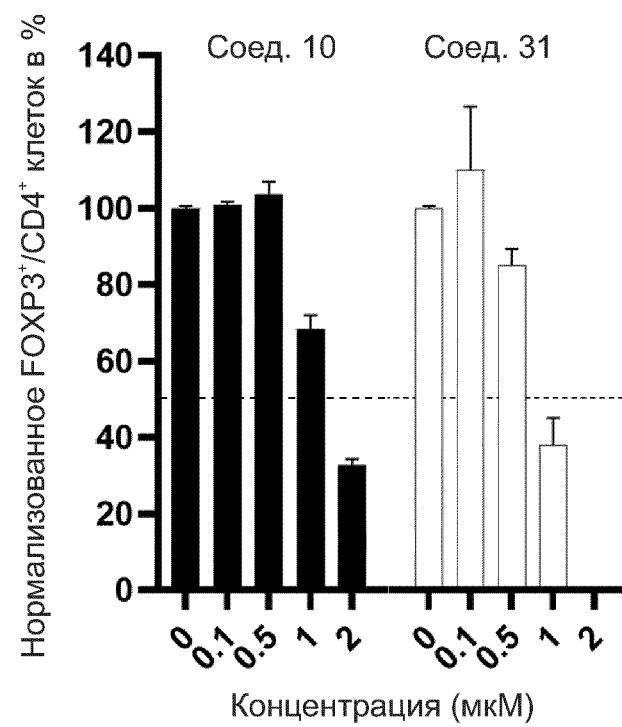
113. Способ по любому из пп.84-112, дополнительно включающий введение субъекту второго терапевтического средства

114. Способ по п.113, в котором второе терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из пищевой добавки, химиотерапевтического средства, противовоспалительного средства, иммунодепрессанта, ингибитора холинэстеразы, антидепрессанта, анксиолитика, нейролептика, рилузола, эдаварона, агониста дофамина, ингибитора MAO B, ингибитора катехол-О-метилтрансферазы, антихолинергического средства, противосудорожного средства, тетрабеназина, карбидопа-леводопа, антиспастического средства, антитела, гибридного белка, фермента, нуклеиновой кислоты, рибонуклеиновой кислоты, антипролиферативного средства, цитотоксического средства, стимулятора аппетита, антагониста 5-HT₃, ингибитора ЦОГ-2 и их комбинации.

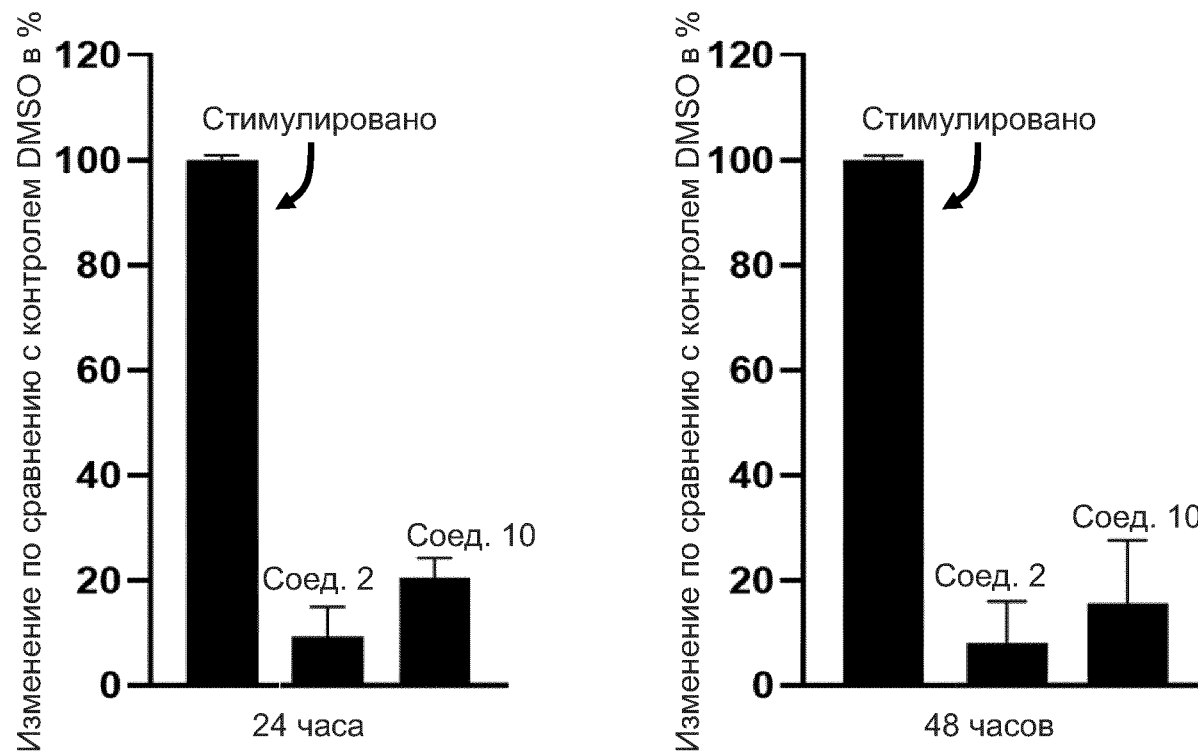
115. Способ по любому из пп.84-112, причем способ дополнительно включает лечение субъекта иммунотерапевтическим средством, иммуномодулятором, костимулирующим активизирующим агонистом, цитокином, хемокином, хемокиновым фактором, онколитическим вирусом, биологическим препаратом, вакциной, низкомолекулярным препаратом, таргетной терапией, противовоспалительным средством, клеточной терапией, химиотерапевтическим средством или лучевой терапией.



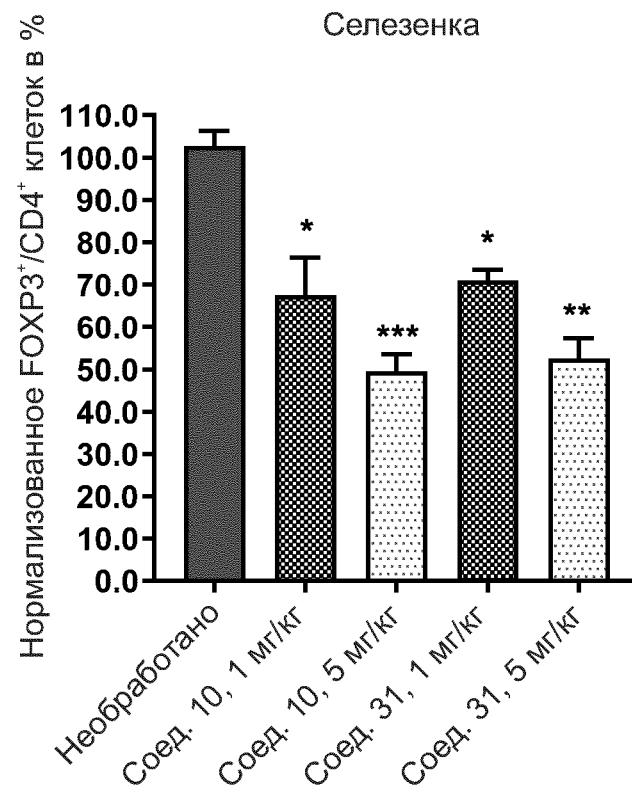
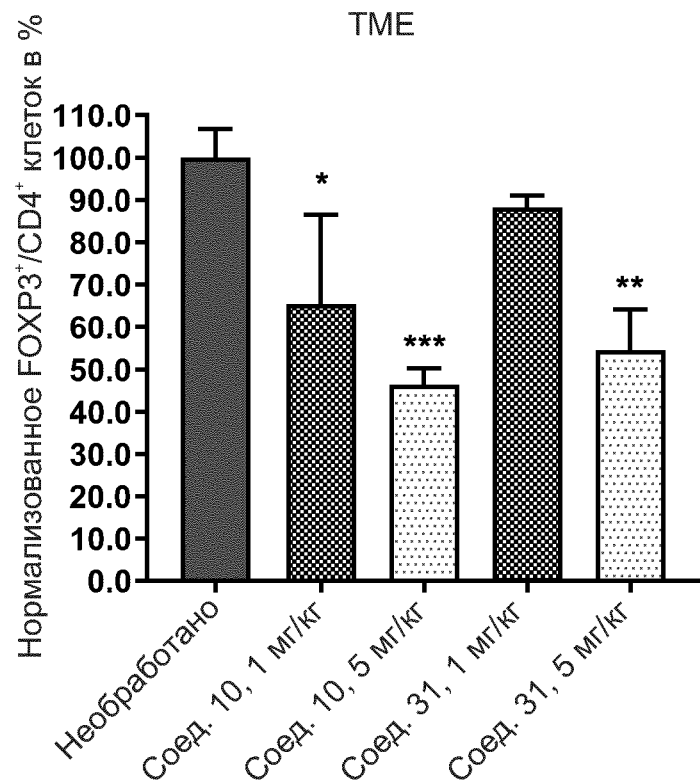
Фиг. 1



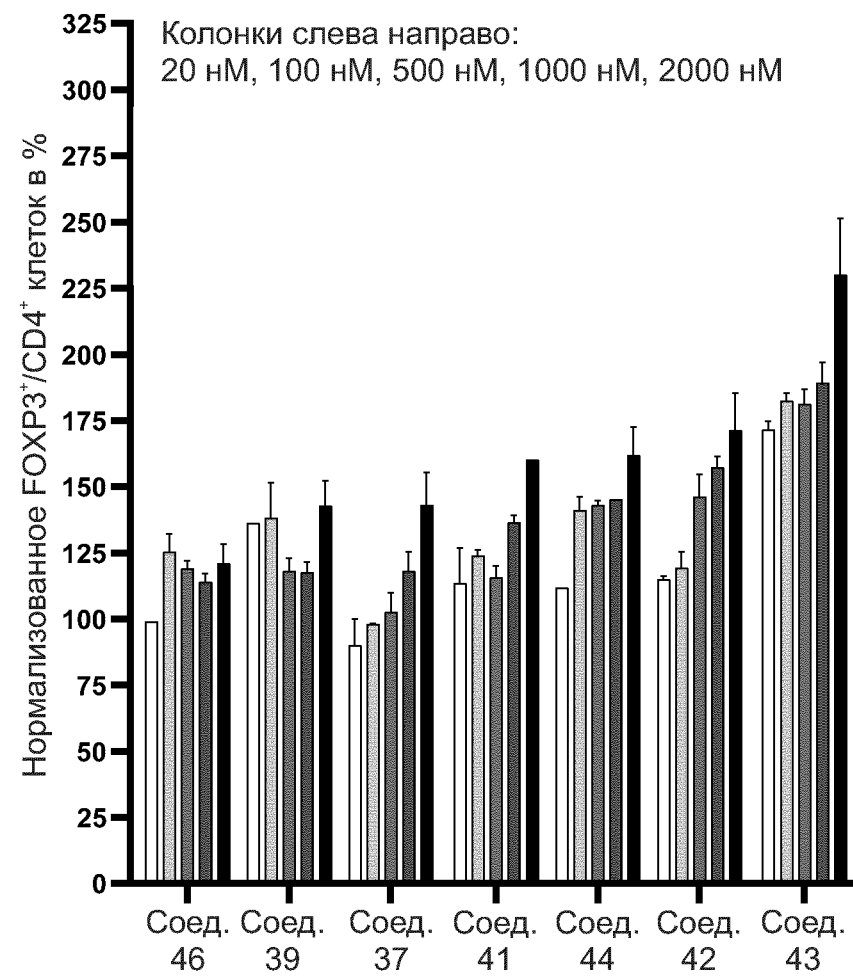
Фиг. 2



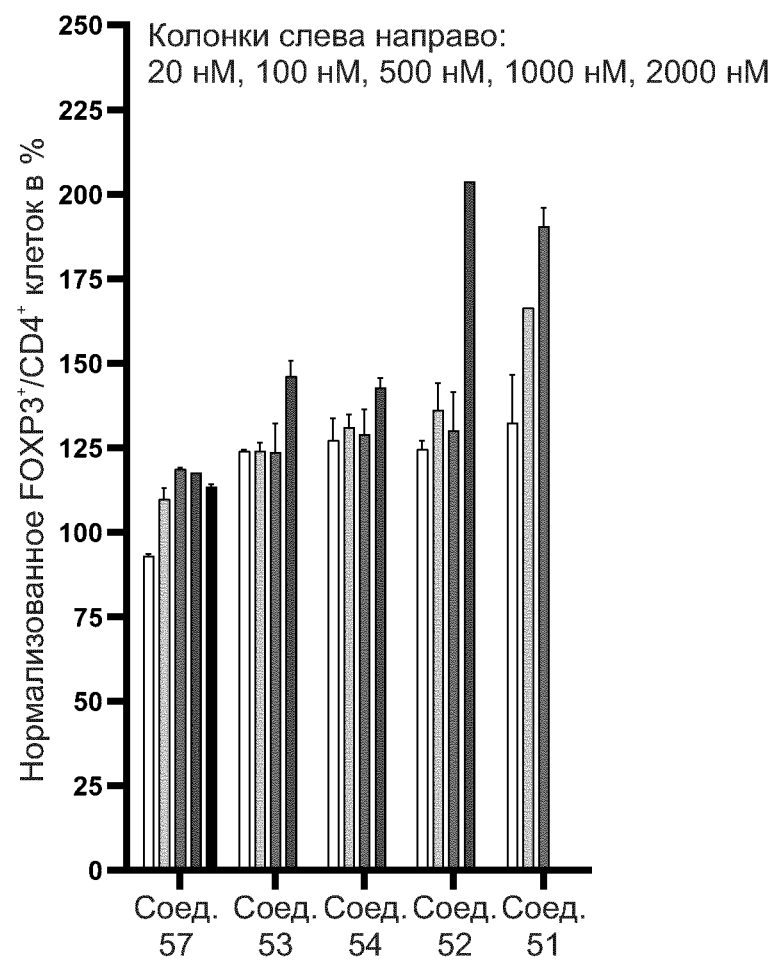
Фиг. 3



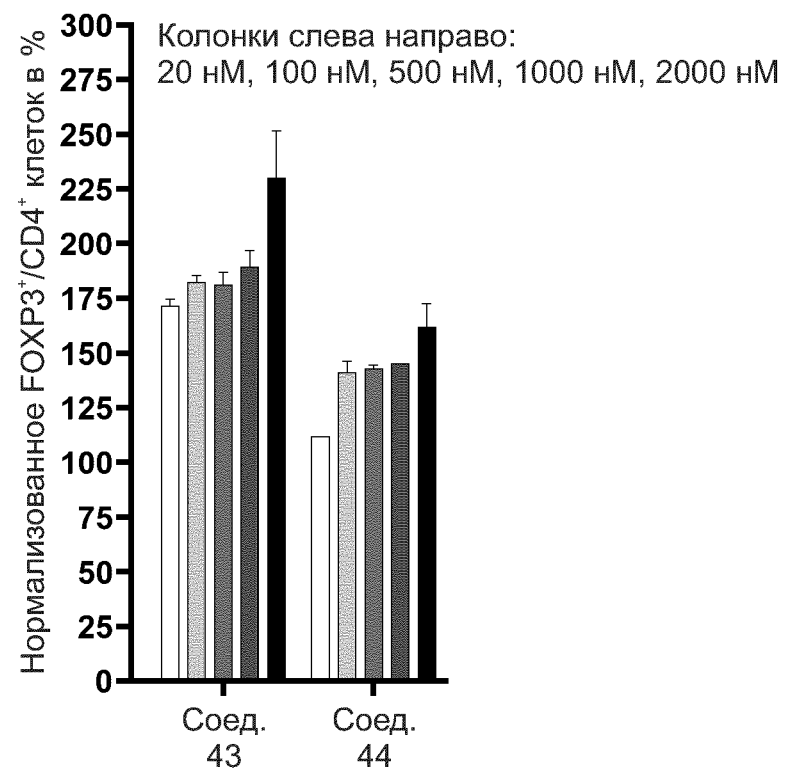
Фиг. 4



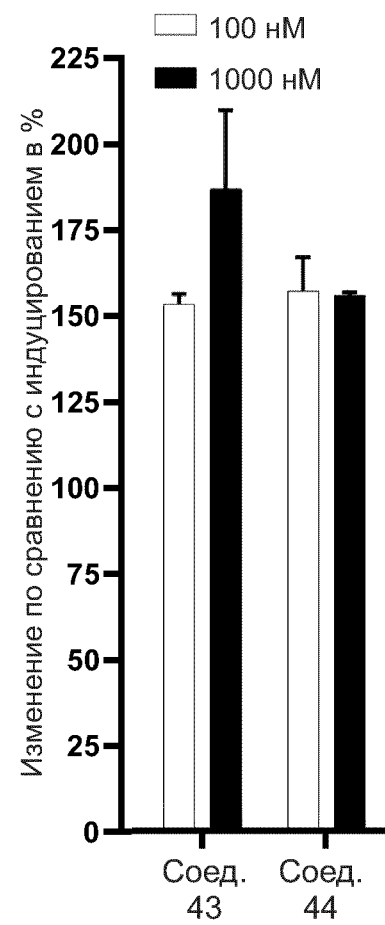
Фиг. 5



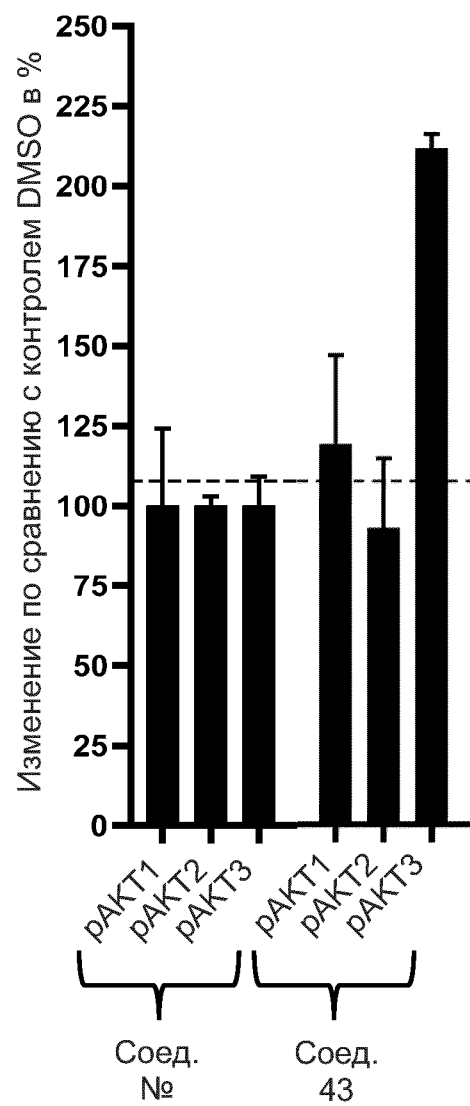
Фиг. 6



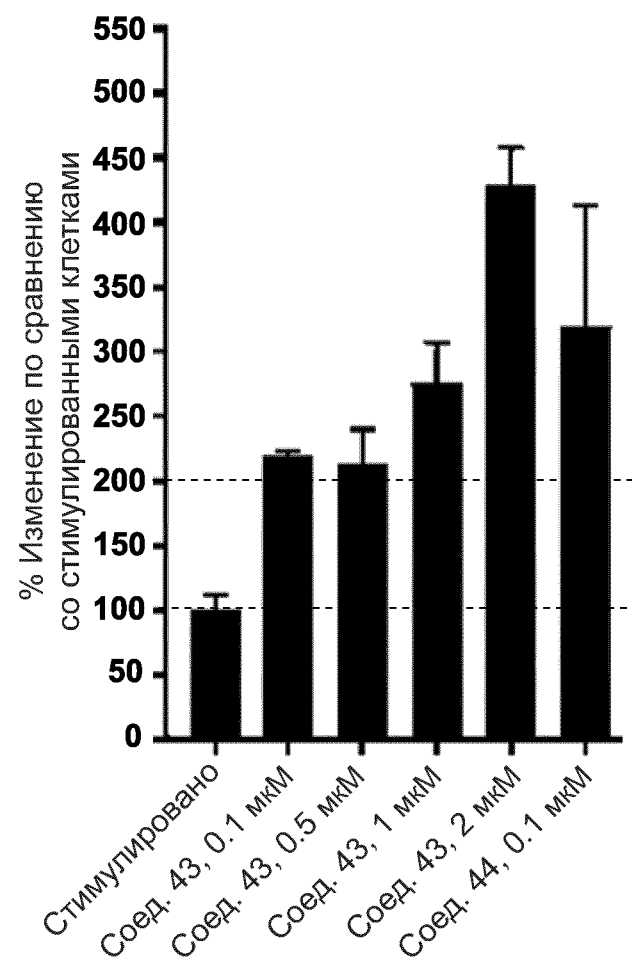
Фиг. 7



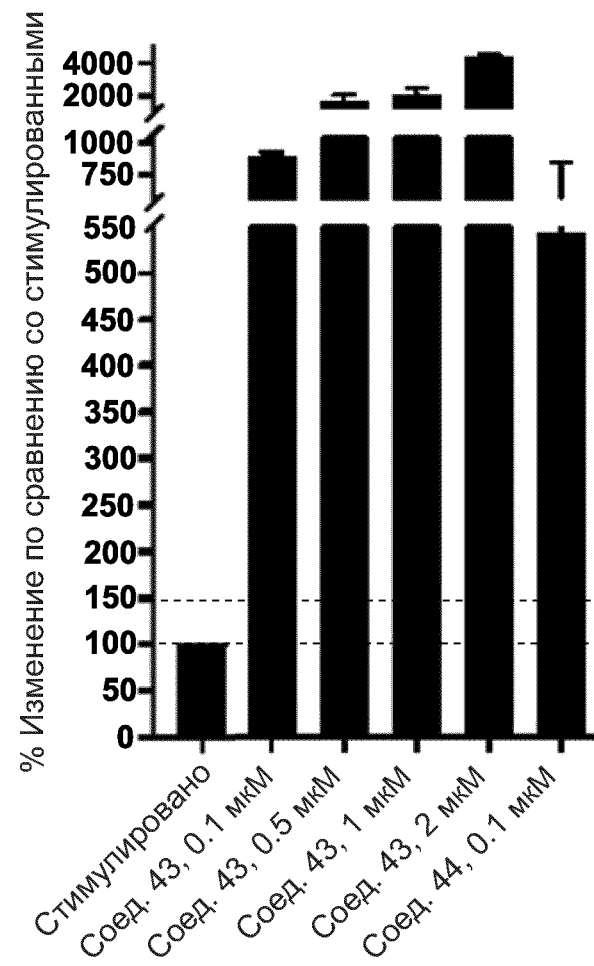
Фиг. 8



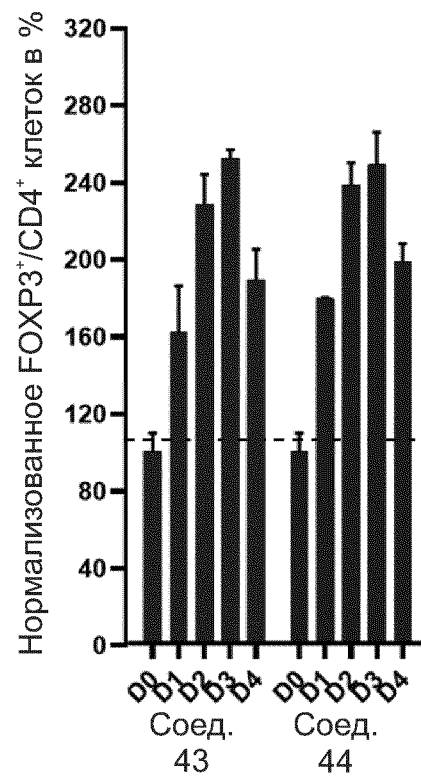
Фиг. 9



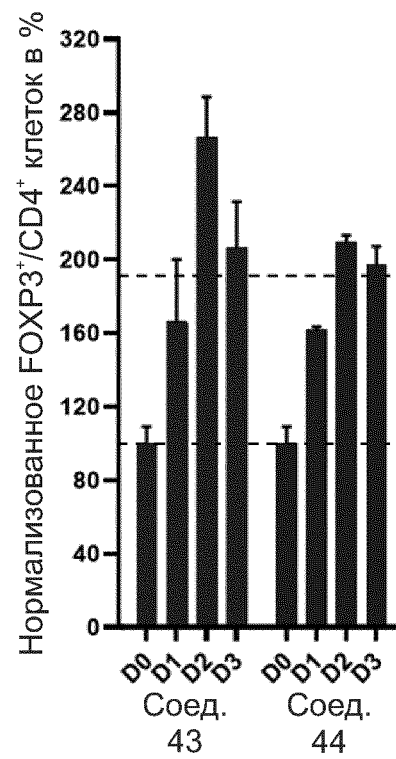
Фиг. 10



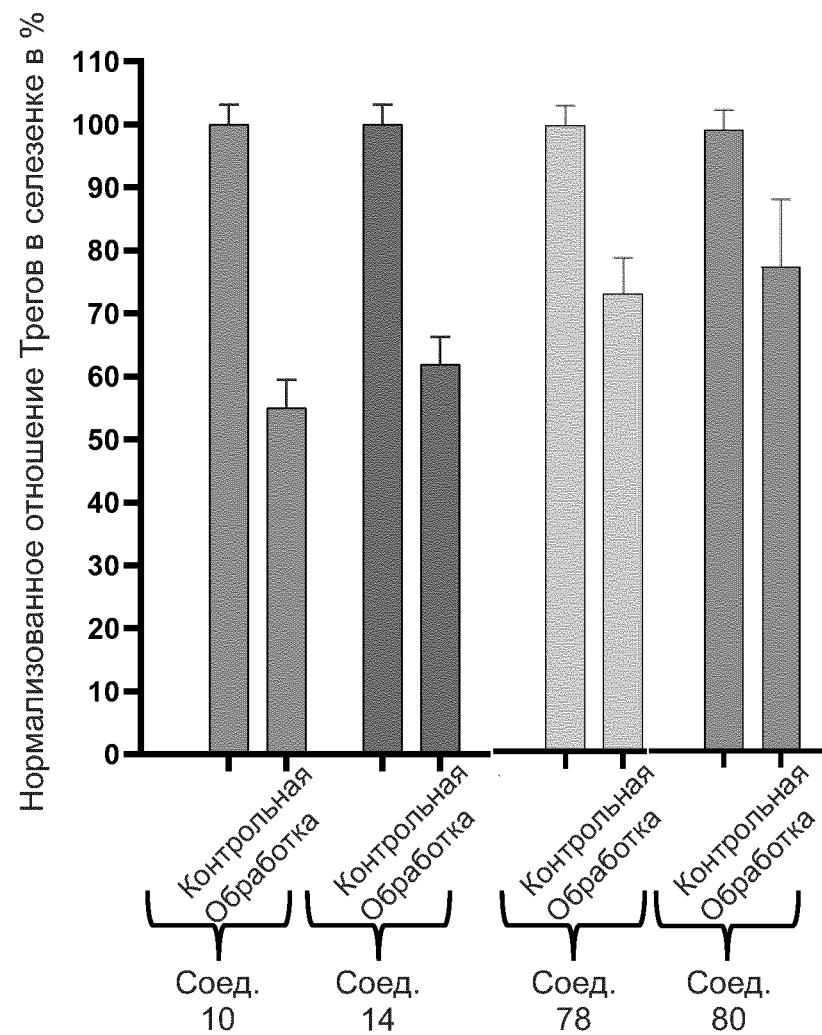
Фиг. 11



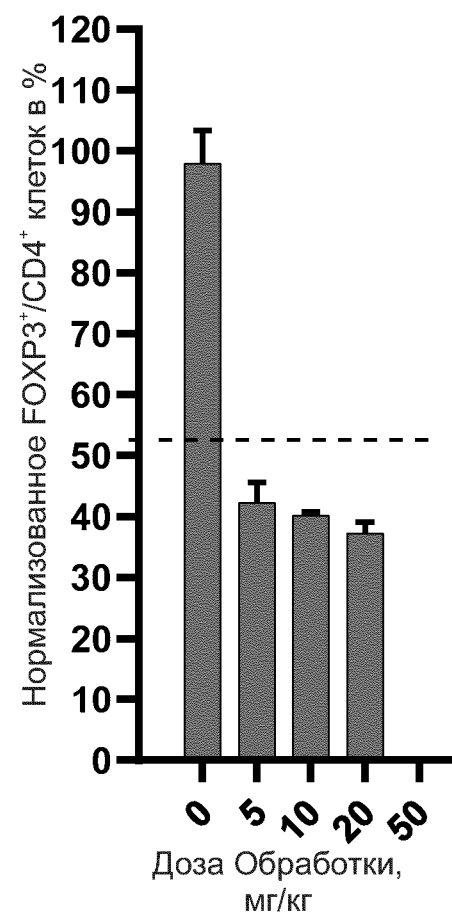
Фиг. 12



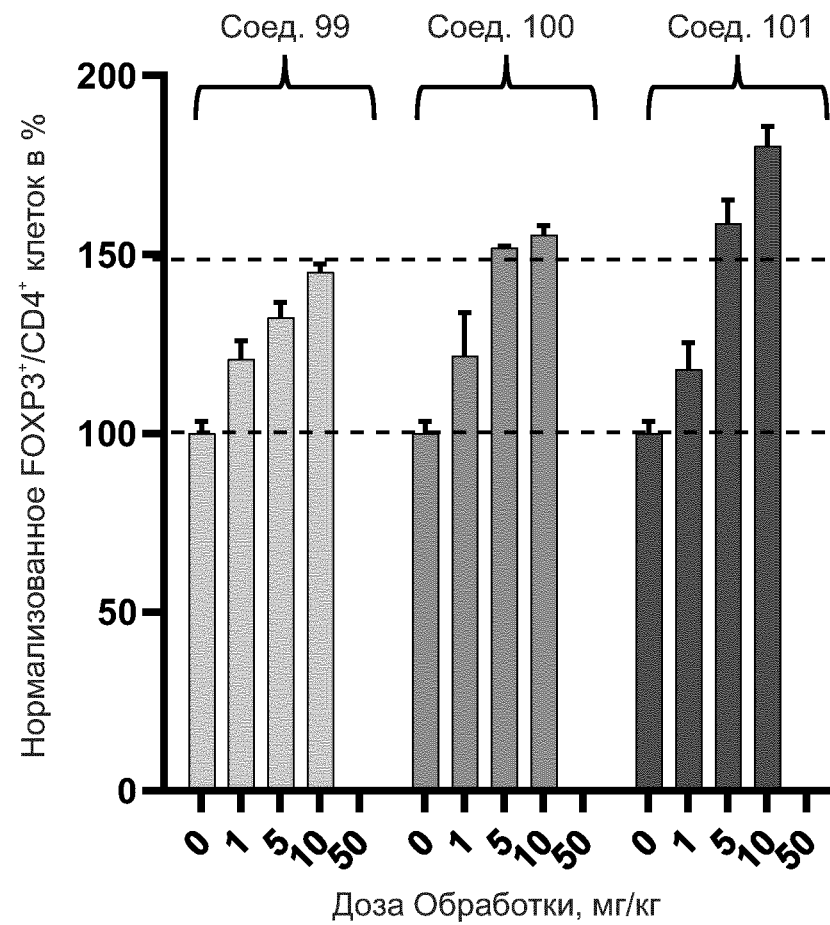
Фиг. 13



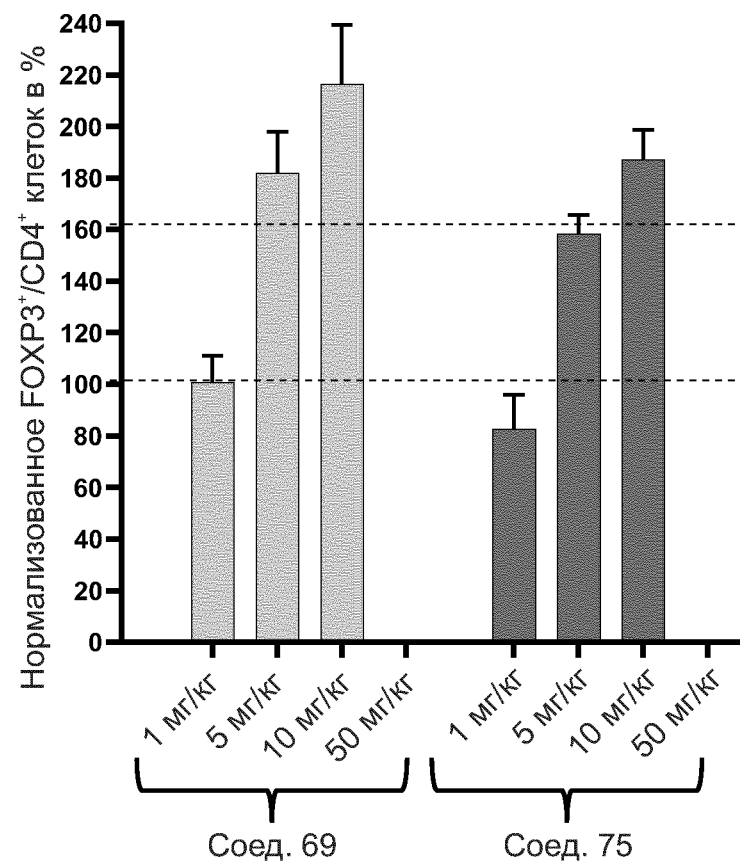
Фиг. 14



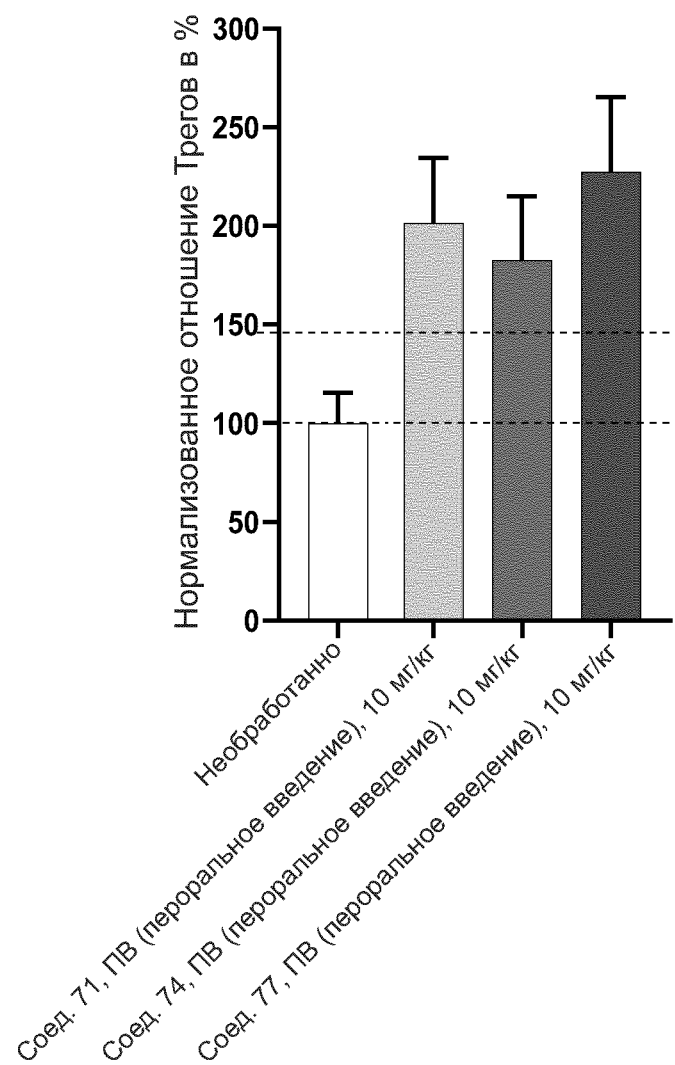
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18