

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391704** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.05

(51) Int. Cl. **A61K 31/5025** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.12.10

(54) ИНГИБИТОРЫ ALK-5 И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **63/123,894; 63/166,621**

(32) **2020.12.10; 2021.03.26**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/072858**

(87) **WO 2022/126133 2022.06.16**

(71) Заявитель:
**СУМИТОМО ФАРМА
ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)**

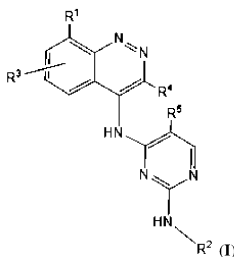
(72) Изобретатель:

**Франц Беттина, Сиддикви-Джаин
Адам, Уорнер Стивен Л. (US),
Басиредди Сива Редди, Падаканти
Сринивас, Кумар Нареш (IN)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе предусмотрены соединения (например, соединения формул (I), (II), (III) и (IV) или из табл. 1 или 4) и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции на их основе и наборы, содержащие их. Соединения, предусмотренные в данном документе, являются ингибиторами активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) и, следовательно, являются применимыми, например, для лечения и/или предупреждения заболеваний (например, пролиферативных заболеваний, таких как рак) у субъекта, ингибирования роста опухоли у субъекта или ингибирования активности активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) *in vitro* или *in vivo*. Также в данном документе предусмотрены способы и синтетические промежуточные соединения, применимые в получении описанных в данном документе соединений.



A1

202391704

202391704

A1

ИНГИБИТОРЫ ALK-5 И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество по предварительной заявке на патент США № 63/123894, поданной 10 декабря 2020 года, и предварительной заявке на патент США № 63/166621, поданной 26 марта 2021 года. Все идеи из этих заявок включены в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

[0002] Активин-рецептороподобная киназа 5 (ALK-5) (также известная как рецептор TGF- β 1 типа (TGF β R1)) представляет собой терапевтическию мишень, например, при пролиферативных заболеваниях, таких как рак, из-за ее предполагаемых ролей в стимулировании роста, выживаемости и метастазировании опухоли. ALK-5 является представителем суперсемейства рецепторов TGF- β , которые, как предполагается, регулируют широкий спектр клеточных процессов. Модулирование передачи сигнала TGF- β является важным для контролирования клеточных процессов, вовлеченных в клеточную пролиферацию. См., например, Akhurst, R. J. and Hata, A., "Targeting the TGF- β Signalling Pathway in Disease", Nat. Rev. Drug Disc., 11 pp 790-811 (2012) и Hallberg and Palmer, "The role of the ALK receptor in cancer biology", Annals of Oncology, 2016, 27, iii4.

[0003] Как правило, во время передачи сигнала рецептор TGF- β I типа объединяется вместе с рецептором II типа, оба из которых представляют собой серин/треониновые киназы. В настоящее время известно семь (7) рецепторов I типа: активин-рецептороподобные киназы 1-7 (ALK-1 - ALK-7). В некоторых случаях TGF- β передает сигнал с помощью комбинации T β R-II (рецептор II типа) и ALK-5. При активации рецепторы I типа передают сигналы с помощью различных белков, например, активированные рецепторы I типа фосфорилируют представителей регулируемого рецепторами подсемейства SMAD, что позволяет им образовывать комплекс со SMAD-медиаторами. Полученные в результате активированные комплексы SMAD накапливаются в ядре, где они играют роль в транскрипции генов-мишеней. Блокирование этого пути передачи сигнала TGF- β посредством ингибирования активности ALK (в частности, ингибирования активности ALK-5) является привлекательной мишенью для терапии из-за сложных ролей, которые этот путь играет в пролиферации, дифференциации, адгезии, миграции и апоптозе клеток. Было отмечено, что при пролиферативных и фиброзирующих заболеваниях возникают клеточные мутации, при этом обеспечивается нормальная функция подавления пролиферации передачи сигнала TGF- β , таким образом обеспечивая неконтролируемую пролиферацию клеток, см., например, Blobe, G. C., et al., "Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease", N Engl J Med (342), pp 1350-1358 (2000); Ballester, B. et al, "Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung cancer: Mechanisms and Molecular Targets", Int. J. of Molecular Sciences 20(593), doi:10.3390/ijms20030593 (2019), и Huang, J. J. and Blobe, G. C., "Dichotomous Roles of

TGF- β in Human Cancer", *Biochem Soc. Trans* 342(2016); 1441-1454 (<https://doi.org/10.1042/BST20160065>).

[0004] TGF- β в случае рака является важным путем, который способствует росту опухоли и уклонению от распознавания иммунной системой, а также играет роль в других связанных с раком процессах, таких как метастазирование и ангиогенез. При многих типах рака наблюдается повышение экспрессии компонентов пути TGF- β , в том числе лиганда и рецепторов, и это часто ассоциировано с неблагоприятными исходами (de Reyniès, A., Javelaud, D., Elarouci, N. et al., *Sci Rep* **10**, 14491 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71559-w>). Было показано, что аномальная передача сигнала TGF- β вовлечена в развитие многих типов рака, в том числе трижды отрицательного рака молочной железы (Bhola, Neil E., et al. "TGF- β inhibition enhances chemotherapy action against triple-negative breast cancer." *The Journal of clinical investigation* 123.3 (2013) <https://doi.org/10.1172/JCI65416>; Vishnubalaji, Radhakrishnan, and Nehad M. Alajez. "Epigenetic regulation of triple negative breast cancer (TNBC) by TGF- β signaling." *Scientific Reports* 11.1 (2021) <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94514-9>), рака поджелудочной железы (Goggins, Michael, et al. "Progress in cancer genetics: lessons from pancreatic cancer." *Annals of oncology* 10 (1999) https://doi.org/10.1093/annonc/10.suppl_4.S4), Truty, Mark J., and Raul Urrutia. "Basics of TGF- β and pancreatic cancer." *Pancreatology* 7.5-6 (2007) <https://doi.org/10.1159/000108959>) и рака яичника (Monsivais, Diana, et al. "Activin-like kinase 5 (ALK5) inactivation in the mouse uterus results in metastatic endometrial carcinoma." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116.9 (2019) <https://doi.org/10.1073/pnas.1806838116>, Newsted, Daniel, et al. "Blockade of TGF- β signaling with novel synthetic antibodies limits immune exclusion and improves chemotherapy response in metastatic ovarian cancer models." *Oncoimmunology* 8.2 (2019) <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1539613>).

[0005] Передача сигнала через этот путь начинается с высвобождения лиганда в латентной форме (TGF- β) и связывания конкретных сериновых/треониновых остатков на специфическом рецепторе (TGF- β R2), который затем связывается со вторым рецептором (TGF- β R1, также называемым ALK5) и фосфорилирует его. Этот комплекс в свою очередь фосфорилирует и активирует представителей белков семейства SMAD, которые перемещаются в ядро и регулируют экспрессию генов-мишеней данного пути TGF- β (Weiss, Alexander, and Liliana Attisano. "The TGFbeta superfamily signaling pathway." *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology* 2.1 (2013) <https://doi.org/10.1002/wdev.86>).

[0006] Активация пути TGF- β может приводить к уклонению опухолевых клеток от распознавания иммунной системой посредством эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) (Wang, G., Xu, D., Zhang, Z. et al. The pan-cancer landscape of crosstalk between epithelial-mesenchymal transition and immune evasion relevant to prognosis and immunotherapy response. *npj Precis. Onc.* **5**, 56 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00200-4>). Это также приводит к подавлению иммунного ответа за счет прямых подавляющих эффектов в отношении клеток врожденного и адаптивного иммунитета, а

также стимуляции подавляющих Treg и MDSC (de Streel, Grégoire, and Sophie Lucas. "Targeting immunosuppression by TGF- β 1 for cancer immunotherapy." *Biochemical Pharmacology* (2021) <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114697>). Кроме того, TGF- β дополнительно эффективно регулирует микроокружение опухоли путем изменения уровней белков ECM и сигнальных молекул, что приводит к исключению иммунных клеток (Ghahremanifard, P.; Chanda, A.; Bonni, S.; Bose, P. TGF- β Mediated Immune Evasion in Cancer-Spotlight on Cancer-Associated Fibroblasts. *Cancers* **2020**, 12, 3650. <https://doi.org/10.3390/cancers12123650>).

[0007] Гранулезоклеточные опухоли (GCT) яичника составляют ~5% от типов злокачественного рака яичника, и недавно было сообщено, что 95-97% гранулезоклеточных опухолей у взрослых несут уникальную соматическую мутацию 402C>G в гене FOXL2 (Jamieson, S., Butzow, R., Andersson, N. et al. The FOXL2 C134W mutation is characteristic of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Mod Pathol* **23**, 1477-1485 (2010). <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.145>). Мутация 402C>G приводит к аминокислотной замене триптофана на цистеин (C134W) (Shah SP, Kobel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, et al. (2009) Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 360: 2719-2729), которая расположена во втором крыле на поверхности домена Forkhead. На основе компьютерного моделирования предполагают, что данное изменение не нарушает сворачивание домена Forkhead FOXL2 или его взаимодействия с ДНК. Кроме того, было показано, что мутация не влияет на месторасположение белка FOXL2 (Benayoun BA, Caburet S, Dipietromaria A, Georges A, D'Haene B, et al. (2010) Functional exploration of the adult ovarian granulosa cell tumor-associated somatic FOXL2 mutation p.Cys134Trp (c.402C>G). *PloS one* 5: e8789). Следовательно, полагают, что патогенность мутантного FOXL2 проявляется за счет изменений его взаимодействий с другими белками. Такие белки-кандидаты включают факторы транскрипции SMAD и эффекторы передачи сигналов семейств TGF- β и BMP (Kobel M, Gilks CB, Huntsman DG (2009) Adult-type granulosa cell tumors and FOXL2 mutation. *Cancer Res* 69: 9160-9162). Кроме того, многие транскрипционные мишени мутантного FOXL2 являются известными генами, участвующими в передаче сигнала TGF- β . Следовательно, нарушение регуляции этого ключевого антипролиферативного пути является одним из способов, которым мутантный FOXL2 способствует патогенезу GCT у взрослых (Rosario R, Araki H, Print CG, Shelling AN (2012) The transcriptional targets of mutant FOXL2 in granulosa cell tumors. *PloS one*; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046270>).

[0008] Активин-рецептороподобные киназы считаются важной терапевтической мишенью при пролиферативных заболеваниях, таких как рак, из-за их ролей в стимулировании роста опухоли, выживаемости и метастазировании опухоли. Например, было показано, что многие низкомолекулярные ингибиторы ALK-5 обладают антипролиферативной активностью при различных типах рака и опухолей. В качестве ингибитора ALK-5 был разработан низкомолекулярный SB-431542, и обнаружили, что он ингибирует другие активин-рецептороподобные киназы, ALK-4 и ALK-7. См., например,

Inman et al., "SB-431542 is a Potent and Specific Inhibitor of Transforming Growth Factor- β Superfamily Type I Activin Receptor-Like Kinase (ALK) Receptors ALK4, ALK5, and ALK7", *Molecular Pharmacology*, 2002, 62, 65. Кроме того, был разработан низкомолекулярный ингибитор ALK-4, ALK-5 и ALK-7, A-83-01, и обнаружили, что он ингибирует передачу сигнала SMAD и эпителиально-мезенхимальный переход (EMT), что свидетельствует о том, что такие ингибиторы являются применимыми для лечения разных типов рака на поздней стадии. См., например, Tojo et al. "The ALK-5 inhibitor A-83-01 inhibits SMAD signaling and epithelial-to-mesenchymal transition by transforming growth factor- β ", *Cancer Sci.*, 2005, 96, 791. Аналогично роль ALK-5 в передаче сигнала TGF- β может играть роль в выработке ассоциированных с раком фибробластов и других фиброзирующих состояний. См. например, Blobe, G. C., et al., "Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease", *N Engl J Med* (342), pp 1350-1358 (2000); Ballester, B. et al, "Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lung cancer: Mechanisms and Molecular Targets", *Int. J. of Molecular Sciences* 20(593), doi:10.3390/ijms20030593 (2019), Liu, L et al., "Smad2 and Smad3 Have Differential Sensitivity in Relaying TGF β Signaling and Inversely Regulate Early Lineage Specification", *Scientific Reports* [6:21602/DOI: 10.1038/srep21602], Feb 2015-14 pages, Huang, J. J. and Blobe, G. C., "Dichotomous Roles of TGF- β in Human Cancer", *Biochem Soc. Trans* 342(2016); 1441-1454 (<https://doi.org/10.1042/BST20160065>), Akhurst, R. J. and Hata, A., "Targeting the TGF- β Signalling Pathway in Disease", *Nat. Rev. Drug Disc.*, 11 pp 790-811 (2012), Leslie, K. O., "Idiopathic Pulmonary Fibrosis May Be a Disease of Recurrent, Tractional Injury to the Periphery of the Aging Lung - A Unifying Hypothesis Regarding Etiology and Pathogenesis" *Arch Pathol Lab Med* (136) [591-600 (2012), Knuppel, L. et al., "A Novel Antifibrotic Mechanism of Nintedanib and Pirfenidone - Inhibition of Collagen Fibril Assembly", *Am. J. of Resp. Cell and Mole. Bio.* 1 (57), pp 77-90 (2017), Laping, N. J. et al., "Inhibition of TGF- β 1-Induced Extracellular Matrix", *Mol. Pharmacol.* Vol 62, No1, pp580-64 (2002), Moore, B. B. and Moore, T.A., *Viruses in Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Etiology and Exacerbation*, *Ann Am Thorac. Soc.*, Vol 12 (Suppl 2) pp S186-S192 (2015) - [DOI: 10.1513/AnnalsATS.201502-088AW], Cho, M. E. and Kopp, J. B., "Pirfenidone: an Anti-Fibrotic and Cytoprotective Agent as Thereapy for Progressive Kidney Disease", *Expert Opin. Investig. Drugs*, 19(2), pp 275-283 (2010) [DOI:10.1517/13543780903501539] и B. Rybinski et al., "The Wound Healing, Chronic Fibrosis, and Cancer Progresion Triad, *Physiol Genomics*. 46(7); 2014, 223-244 PMID:24520152.

[0009] Было обнаружено, что галунисертиб, низкомолекулярный ингибитор ALK-5, ингибирует рост опухоли в модели рака молочной железы. Галунисертиб в комбинации с ингибитором PD-L1 показал ингибирование и регрессию роста опухоли в модели карциномы толстой кишки, что сигнализирует о наличии синергии между ингибированием активности ALK-5 и ингибированием активности PD-1/PD-L1. См., например, Holmgaard et al., "Targeting the TGF β pathway with galunisertib, a TGF β RI small molecule inhibitor, promotes anti-tumor immunity leading to durable, complete responses, as monotherapy and in combination with checkpoint blockade", *Journal for ImmunoTherapy of*

Cancer, 2018, 6, 47. Кроме того, проводилось исследование галунисертиба в отношении применения в лечении различных других типов рака, в том числе глиобластомы, карциномы поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и миелодиспластических синдромов, иногда в комбинации с ингибитором PD-1/PD-L1. См., например, Herbertz et al., "Clinical development of galunisertib (LY2 IS7299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor-beta signaling pathway", *Drug Design, Development, and Therapy*, 2015, 9, 4479.

[0010] Также проводилось исследование другого низкомолекулярного ингибитора ALK-5, TEW-7197, также известного как вактосертиб, для лечения таких типов рака, как меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, HCC и глиобластома.

[0011] Ингибиторы ALK, особенно ингибиторы ALK-5, являются перспективными терапевтическими средствами для различных показаний, которые все еще изучаются. Например, исследования показали, что мутантные варианты TGF β R1/ALK-5 могут индуцировать экспрессию Foxp3, что, как было обнаружено, играет ключевую роль в иммунорезистентности разных типов опухоли, в том числе карциномы поджелудочной железы. См., например, Hinz et al. "Foxp3 Expression in Pancreatic Carcinoma Cells as Novel Mechanism of Immune Evasion in Cancer", *Cancer Res.* 2007, 67, 8344. Следовательно, типы рака, которые обычно устойчивы к апоптозу с помощью видов терапии на основе химио-и/или лучевой терапии, могут реагировать в сочетании с ингибированием активности ALK-5.

[0012] Исследование также показало, что ингибиторы ALK-5 также применимы для лечения пролиферативных заболеваний, отличных от рака, в том числе системного склероза и других фиброзирующих состояний у субъекта, включая фиброзирующие состояния, ассоциированные с раком, см. например, состояния, которые описаны в Mori et al. "Activin Receptor-Like Kinase 5 Signaling Blocks Profibrotic Transforming Growth Factor β Responses in Skin Fibroblasts", *Arthritis & Rheumatism*, 2004, 8, 4008, Akhurst, R. J. and Hata, A., "Targeting the TGF- β Signalling Pathway in Disease", *Nat. Rev. Drug Disc.*, 11 pp 790-811 (2012) и Cox, T. R and Erler, J. T., "Molecular Pathways Connecting Fibrosis and Solid Tumor Metastasis", *Clin Cancer Res.*, 2014, 20(14), pp 3637-3643.

[0013] Повышенные уровни ALK-5 также вовлечены в патологии сердца и сердечно-сосудистые заболевания, включающие не только ремоделирование и фиброз сердца, например, после инфаркта миокарда, и гипертрофию сердца, а также дилатационный, ишемический и гипертрофический виды кардиомиопатии, клапанный порок и аритмию, такую как мерцательная аритмия. Khan, R. and Sheppard, R. "Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor- β_1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia", *Immunology* 2006, 118:10-24; Bujak, M. and Frangogiannis, N.G., "The role of TGF- β in myocardial infarction and cardiac remodeling," *Cardiovascular Research* 74 (2007), 184-195; Dobaczewski, M., et al., "Transforming Growth Factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling", *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2011, 51(4):600-606 и Accornero, F., et al., "Genetic Analysis of Connective Tissue Growth Factor as an Effector of Transforming

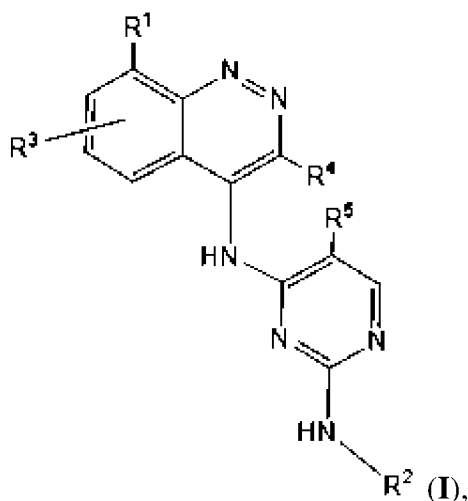
Growth Factor β Signaling and Cardiac Remodeling", Molecular and Cellular Biology 2015, 35(12): 2154-2164.

[0014] Несмотря на достигнутый прогресс, необходимы дополнительные соединения для развития исследований и медицинской помощи пациентам с пролиферативными заболеваниями, такими как опухоли и рак, и фиброзирующими заболеваниями, которые как ассоциированы с пролиферативными заболеваниями, так и не ассоциированы с пролиферативными заболеваниями.

Сущность изобретения

[0015] В данном документе предусмотрены ингибиторы активин-рецептороподобных киназ (например, ALK-5), включающие соединения любой из формул в данном документе, фармацевтические композиции и наборы, содержащие их, и способы их применения (например, для лечения и/или предупреждения заболеваний у субъекта). Также в данном документе предусмотрены способы получения соединений и фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

[0016] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы (I),



или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы (II), определенные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы (III), определенные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы (IV), определенные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены соединения, представленные в **таблице 1**.

[0017] Предусмотренные в данном документе соединения являются ингибиторами активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5), применимыми для лечения и/или предупреждения заболеваний (например, при которых предполагается регуляция пути передачи сигнала TGF β или нацеливание на него, например, поскольку это связано с лечением, улучшением состояния или предупреждением фиброзирующих,

воспалительных и/или пролиферативных заболеваний (например, рака, пневмофиброза и заболеваний сердца, ассоциированных с $\square\square$ передачей сигнала TGF β)). См., например, взаимозависимость таких заболеваний, и состояний, и роли различных путей передачи сигнала, которые могут быть вовлечены в лечение, которые описаны, например, в Akhurst, R. J. and Hata, A., "Targeting the TGF- β Signalling Pathway in Disease", Nat. Rev. Drug Disc., 11 pp 790-811 (2012), Cox, T. R and Erler, J. T., "Molecular Pathways Connecting Fibrosis and Solid Tumor Metastasis", Clin Cancer Res., 2014, 20(14), pp 3637-3643, Radisky, D. C., et al., "Fibrosis and Cancer: Do Myofibroblasts Come Also From Epithelial Cells via EMT?", J. Cell Biochem., 2101(4), pp 830-839 [DOI: 10.1002/jcb.21186], а также роли вирусных усложнений при IPF, например, описанной в Moore, B. B. and Moore, T.A., Viruses in Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Etiology and Exacerbation, Ann Am Thorac. Soc., Vol 12 (Suppl 2) pp S186-S192 (2015) - [DOI: 10.1513/AnnalsATS.201502-088AW], а также роли передачи сигнала TGF при ремоделирование сердца, описанной, например, в Dobaczewski, M., et al., "Transforming Growth Factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling", J. Mol. Cell Cardiol., 2011, 51(4):600-606.

[0018] В определенных вариантах осуществления предусмотренные в данном документе соединения являются селективными ингибиторами ALK-5, т. е. селективными в отношении ALK-5 относительно других киназ (например, относительно других активин-рецептороподобных киназ). В определенных вариантах осуществления, например, соединение формулы (I) выбрано из соединений, перечисленных в **таблице 1** (ниже), и их фармацевтически приемлемых солей.

[0019] В различных аспектах и вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, прямое указание на соединение формулы (I) следует понимать как относящееся в качестве альтернативы к соединению любого раскрытого подрода, например, соединение формулы (I) включает соединения формулы (II) (ниже), формулы (III) (ниже), формулы (IV) (ниже), или соединение из **таблицы 1** (ниже), **таблицы 4** (ниже), или любое из конкретных соединений, раскрытых в данном документе.

[0020] В некоторых аспектах предусмотрено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой

N4-(7-фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(7-фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(2-фтор-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперидин-4-илметил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(3-фтор-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-

ил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(6-фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(4-метилпиперазин-1-

ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(3-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

5-фтор-N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолинофенил)пиримидин-2,4-;

N2-(3-хлор-4-морфолинофенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(3-фтор-4-морфолинофенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(6-фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(2-фтор-5-(пиперидин-4-илметил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(2-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(5-фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(морфолинометил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(4-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(4-хлорфенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(3-(пиперазин-1-илметил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

5-фтор-N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

3-((4-((8-метилциннолин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)бензолсульфонамид;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(3-(пиперидин-4-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

2-(4-(4-((4-((8-метилциннолин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол;

N2-(4-фтор-3-морфолинофенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолино-5-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(7-фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(7-фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(3-фтор-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(3-фтор-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(3-фтор-5-морфолинофенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(4-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(3-(морфолинометил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-хлорциннолин-4-ил)-N2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-хлорциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(3,8-диметилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(3,8-диметилциннолин-4-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N2-(4-(трет-бутил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-циклопропилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин;

N4-(8-циклопропилциннолин-4-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин или

N2-(4-циклогексилфенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин.

[0021] В другом аспекте в данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, содержит терапевтически и/или профилактически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть применимы для лечения и/или предупреждения у субъекта заболевания (например, воспалительного, фиброзирующего или пролиферативного заболевания, например рака, или комбинации двух или более из вышеуказанного, как описано дополнительно в данном документе). Фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, могут дополнительно содержать одно или несколько дополнительных терапевтических средств (например, антипролиферативных средств, например противораковых средств).

[0022] В другом аспекте в данном документе предусмотрены способы лечения и/или предупреждения заболевания у субъекта (например, субъекта, нуждающегося в этом), при этом способы включают введение субъекту терапевтически и/или профилактически эффективного количества соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений или фармацевтической композиции на их основе. Например, в данном документе предусмотрены способы лечения заболевания, например воспалительного, фиброзирующего или пролиферативного заболевания (например, рака) у субъекта, при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, например соединения формулы (II), формулы (III), формулы (IV), из **таблицы 1** или **таблицы 4** или любого из конкретных соединений, раскрытых в данном документе, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений или фармацевтической композиции на их основе.

[0023] В определенных вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой рак. В определенных вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой рак, предусматривающий солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с активностью (например, аномальной или увеличенной активностью) активин-

рецептороподобной киназы (например, ALK-5) у субъекта или в клетке. В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с путем передачи сигнала TGF β , который имеет критическое значение в прогрессировании заболевания, и может быть ослаблен путем ингибирования активности Alk-5. В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с мутацией FOXL2, например ассоциированной с опухолью соматической мутацией FOXL2 p.Cys134Trp (с.402C>G). В некоторых вариантах осуществления мутация FOXL2 влияет на одну или несколько транскрипционных мишеней, которые являются генами, участвующими в передаче сигнала TGF- β .

[0024] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак головного мозга (например, нейробластома, глиобластома), рак щитовидной железы (например, анапластический рак щитовидной железы (ATC)), рак молочной железы, колоректальный рак (например, карцинома толстой кишки), рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному (HCC)), рак поджелудочной железы (например, карцинома поджелудочной железы), рак кожи (например, меланому), рак предстательной железы или гематологический рак (например, анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), миелодиспластический синдром (MDS)). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой миелофиброз (MF).

[0025] В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой рак, например анапластическую астроцитому, рак поджелудочной железы, например аденокарциному протоков поджелудочной железы и ассоциированные CAF, метастатическую меланому, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, гепатоцеллюлярный рак, рак яичника, ассоциированные с HPV типы рака (например, рак шейки матки, рак ротоглотки, рак анального канала, рак вульвы/влагалища и рак полового члена), множественную миелому, миелодиспластический синдром или миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления лечение рака осуществляют путем нацеливания на стромальную клетку опухоли (например, в микроокружении опухоли), такую как ассоциированный с раком фибробласт (CAF), звездчатая клетка или миофибробласт, и/или ассоциированную с опухолью иммунную клетку (например, в иммунном микроокружении опухоли), например, для модулирования тем самым стромального микроокружения опухоли и/или иммунного микроокружения опухоли.

[0026] В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой фиброзирующее состояние, например идиопатический пневмофиброз, фиброз печени, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит, болезнь Пейрони, муковисцидоз, бета-талассемию, актинический кератоз, гипертензию, общие воспалительные нарушения, синдром сухого глаза, язвы, фиброз роговицы, влажную форму возрастной макулярной дегенерации сетчатки, псориаз, закрывание раны, хроническое заболевание почек, почечный фиброз, системный склероз и хроническую сердечную форму болезни Шагаса. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой

фиброз сердца или ассоциированное с ним состояние, например клапанный порок, аритмию (например, мерцательную аритмию), ремоделирование миокарда (например, после инфаркта), кардиомиопатию (например, дилатационную, ишемическую или гипертрофическую кардиомиопатию), рестеноз (например, рестеноз в стенте, рестеноз после ангиопластики). В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой контрактуру Дюпюитрена. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой, например, выраженное обострение идиопатического легочного фиброза или наследственного пневмофиброза, фиброза сосудов, фиброза почки (почечного фиброза), фиброза кожи (кожного фиброза или фиброза эндометрия, например келоидов, склеродермы или нефрогенного системного фиброза), фиброза желудочно-кишечного тракта (например, болезни Крона), фиброза костного мозга (миелофиброза), артрофиброза (например, коленного, плечевого или другого сустава), контрактуры Дюпюитрена, медиастинального фиброза, ретроперитонеального фиброза, системного склероза или аутоиммунного гепатита. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой ассоциированный с раком фиброз; фиброз легкого, общеизвестный как "рубцевание легких" (например, пневмофиброз, например выраженное обострение идиопатического пневмофиброза или наследственного пневмофиброза). В некоторых вариантах осуществления фиброзирующие состояния представляют собой фиброз легкого, например пневмофиброз, такой как идиопатический пневмофиброз, выраженное обострение идиопатического пневмофиброза или наследственного пневмофиброза. В одном варианте осуществления фиброз печени представляет собой печеночный фиброз, например келоиды, склеродерму, нефрогенный системный фиброз, фиброз желчных протоков (билиарный фиброз), или цирроз печени, например первичный билиарный холангит (билиарный цирроз) или первичный склерозирующий холангит.

[0027] Также в данном документе предусмотрены способы ингибирования роста опухоли у субъекта (например, субъекта, нуждающегося в этом), при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[0028] Также в данном документе предусмотрены способы лечения кахексии у субъекта (например, субъекта, нуждающегося в этом), при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[0029] Также в данном документе предусмотрены способы стимулирования инфильтрации в иммунное микроокружение опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[0030] Также в данном документе предусмотрены способы ингибирования

эпителиально-мезенхимального перехода в опухоли (например, у субъекта, нуждающегося в этом), включающие приведение опухоли в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией на их основе (например, их эффективным количеством). В некоторых вариантах осуществления опухоль находится в организме субъекта, нуждающегося в этом, и способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[0031] Также в данном документе предусмотрены способы модулирования (например, стимулирования, положительного регулирования) пути представления антигена в опухоли (например, у субъекта, нуждающегося в этом), включающие приведение опухоли в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией на их основе (например, их эффективным количеством). В некоторых вариантах осуществления опухоль находится в организме субъекта, нуждающегося в этом, и способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[0032] Также в данном документе предусмотрены способы модулирования иммунного микроокружения опухоли у субъекта, при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[0033] Также в данном документе предусмотрены способы увеличения сосудистой сети опухоли, или притока крови к опухоли, или того и другого у субъекта, при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[0034] Также в данном документе предусмотрены способы ингибирования метастазирования рака у субъекта, при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[0035] Также в данном документе предусмотрены способы ингибирования активности активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) *in vivo* или *in vitro*, при этом способы включают приведение активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) в контакт с соединением формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**) или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией на их основе. В определенных вариантах осуществления ингибирование происходит у субъекта *in vivo*. В определенных вариантах осуществления ингибирование происходит *in vitro* (например, в клеточной линии или биологическом образце). В определенных вариантах осуществления ингибирование представляет собой селективное ингибирование активности ALK-5.

[0036] В другом аспекте в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или фармацевтически приемлемые соли любого из вышеуказанного или фармацевтические композиции на основе любого из вышеуказанного для применения, описанного в данном документе, включающего без ограничения лечение и/или предупреждение заболевания (например, воспалительного заболевания, фиброзирующего заболевания (например, фиброза сердца или гипертрофического состояния) или пролиферативного заболевания, например рака, или двух или более из вышеуказанного в комбинации) у субъекта, ингибирование роста опухоли у субъекта или ингибирование активности активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) *in vitro* или *in vivo*. В еще одном аспекте в данном документе предусмотрены пути применения соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного или фармацевтических композиций на основе любого из вышеуказанного для получения лекарственных препаратов, например, для лечения и/или предупреждения заболевания (например, воспалительного заболевания, фиброзирующего заболевания (например, фиброза сердца или гипертрофического состояния) или пролиферативного заболевания, например рака, или двух или более из вышеуказанного в комбинации) у субъекта, ингибирования роста опухоли у субъекта или ингибирования активности ALK-5 у субъекта.

[0037] В некоторых вариантах осуществления способы и пути применения, предусмотренные в данном документе, дополнительно включают введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических средств (например, противораковых средств, или средств иммунотерапии, или других средств, описанных в данном документе). В определенных вариантах осуществления в комбинации с соединением или фармацевтической композицией, предусмотренными в данном документе, вводят ингибитор PD-1 или PD-L1. Способы, предусмотренные в данном документе, также или в качестве альтернативы дополнительно могут предусматривать лечение субъекта с помощью лучевой терапии или хирургии.

[0038] Также в данном документе предусмотрены способы усиления активности одного или нескольких терапевтических средств для лечения рака (например, противоракового средства и/или средства иммунотерапии) у субъекта (например, субъекта, нуждающегося в этом, такого как субъект, имеющий рак и/или получающий одно или несколько терапевтических средств), включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[0039] В другом аспекте в данном документе предусмотрены наборы, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию на их основе. Описанные в данном документе наборы могут включать однократную дозу или несколько доз соединения или его

фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. Предусмотренные наборы могут быть применимы в способе по настоящему изобретению (например, способе лечения и/или предупреждения заболевания у субъекта). Набор по настоящему изобретению может дополнительно включать инструкции по применению набора (например, инструкции по применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли или композиции на их основе, включенных в набор).

[0040] Также в данном документе предусмотрены способы получения соединений по настоящему изобретению, например соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** и их фармацевтически приемлемых солей. Также в данном документе предусмотрены синтетические промежуточные соединения, применимые в получении таких соединений, и их фармацевтически приемлемые соли, а также препараты синтетических промежуточных соединений.

[0041] Подробности касательно определенных вариантов осуществления настоящего изобретения представлены в разделе "Подробное описание определенных вариантов осуществления", описанном ниже. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидными из определений, примеров, фигур и формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

[0042] Патент или файл заявки содержит по меньшей мере один графический материал, исполненный в цвете. Копии данного патента или публикации заявки на патент с цветными графическими материалами будут предоставлены агентством по запросу и при оплате обязательного сбора.

[0043] Сопутствующие фигуры, которые включены в данное описание и составляют его часть, могут иллюстрировать несколько вариантов осуществления настоящего изобретения и вместе с описанием могут представлять неограничивающие примеры настоящего изобретения.

[0044] На **ФИГ. 1** показана графическая иллюстрация анализа фибробластов, описанного в примере А.

[0045] На **ФИГ. 2А** показано дозозависимое снижение в процентах ингибирования p-SMAD2, наблюдаемое у обработанных мышей, по сравнению с группой, получающей только среду-носитель, в исследовании, описанном в примере В.

[0046] На **ФИГ. 2В** показана РК в плазме крови мышей из примера В.

[0047] На **ФИГ. 2С** показана РК в опухоли мышей из примера В.

[0048] На **ФИГ. 2D** показана РК в плазме крови, РК в опухоли и PD в опухоли мышей из примера В, обработанных с помощью EX-10.

[0049] На **ФИГ. 2Е** показана РК в плазме крови, РК в опухоли и PD в опухоли мышей из примера В, обработанных с помощью EX-11.

[0050] На **ФИГ. 2F** показана РК в плазме крови, РК в опухоли и PD в опухоли мышей из примера В, обработанных с помощью EX-13.

[0051] На **ФИГ. 3** показаны нормализованные данные процента ингибирования

(PIN) α SMA и процента оставшихся клеток для EX-11 из анализа, описанного в примере А.

[0052] На **ФИГ. 4** показано схематическое изображение процедуры анализа связывания киназы LanthaScreen Eu.

[0053] На **ФИГ. 5** показаны $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg-клетки в виде процента от $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Treg-клеток, не обработанных с помощью TGF β , среди наивных $CD4^+CD45RA^+$ Т-клеток, стимулированных с помощью CD3/CD28+IL2+TGF β и обработанных средой-носителем или 30 нМ, 300 нМ или 3000 нМ EX-11, как описано в примере С.

[0054] На **ФИГ. 6А** показано относительное количество pSMAD2 в течение времени в образцах опухолей из организма мышей из примера D, обработанных с помощью EX-10 или EX-11.

[0055] На **ФИГ. 6В** показано взаимоотношение PK/PD для EX-10 в динамическом PK/PD-анализе pSMAD2 в примере D.

[0056] На **ФИГ. 6С** показано взаимоотношение PK/PD для EX-11 в динамическом PK/PD-анализе pSMAD2 в примере D.

[0057] На **ФИГ. 7** показано, что выживаемость несущих опухоль с ES-2-luc самок мышей была в значительной степени улучшена с помощью ингибитора ALK5 EX-11 при введении при 150 мг/кг дважды в сутки, как описано в примере Е.

[0058] На **ФИГ. 8** показаны кривые зависимости доза-эффект для EX-11 в примере F.

[0059] На **ФИГ. 9** показана экспрессия эндогенного pSMAD2 в клетках KGN, обработанных с помощью EX-11 при 10 нМ, 100 нМ или 1000 нМ, как описано в примере G.

[0060] На **ФИГ. 10** показаны уровни TGF- β в клеточных линиях KGN и COV434 из эксперимента, описанного в примере H.

[0061] На **ФИГ. 11** показаны результаты анализа, описанного в примере J.

[0062] На **ФИГ. 12А** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 1 во время фазы дозирования примера K.

[0063] На **ФИГ. 12В** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 2 во время фазы дозирования примера K.

[0064] На **ФИГ. 12С** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 3 во время фазы дозирования примера K.

[0065] На **ФИГ. 12D** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 4 во время фазы дозирования примера K.

[0066] На **ФИГ. 12Е** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 5 во время фазы дозирования примера K.

[0067] На **ФИГ. 12F** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 6 во время фазы дозирования примера K.

[0068] На **ФИГ. 12G** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для

группы 7 во время фазы дозирования примера К.

[0069] На **ФИГ. 12Н** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 8 во время фазы дозирования примера К.

[0070] На **ФИГ. 12I** показан средний объем опухоли во время периода введения доз в группах в примере К, которые получали среду-носитель, антитело к PD-L1, 150 мг/кг EX-11 или комбинацию антитела к PD-L1+150 мг/кг EX-11.

[0071] На **ФИГ. 12J** показаны кривые выживаемости для групп в примере К, которые получали среду-носитель, антитело к PD-L1, 150 мг/кг EX-11 или комбинацию антитела к PD-L1+150 мг/кг EX-11.

[0072] На **ФИГ. 12K** показан средний объем опухоли во время периода введения доз в группах в примере К, которые получали среду-носитель, антитело к PD-1, 150 мг/кг EX-11 или комбинацию антитела к PD-1+150 мг/кг EX-11.

[0073] На **ФИГ. 12L** показаны кривые выживаемости для групп в примере К, которые получали среду-носитель, антитело к PD-1, 150 мг/кг EX-11 или комбинацию антитела к PD-1+150 мг/кг EX-11.

[0074] На **ФИГ. 12M** показано количественное определение опухолевой пластичности опухолей из примера К.

[0075] На **ФИГ. 13A** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 1 во время фазы дозирования примера L.

[0076] На **ФИГ. 13B** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 2 во время фазы дозирования примера L.

[0077] На **ФИГ. 13C** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 3 во время фазы дозирования примера L.

[0078] На **ФИГ. 13D** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 4 во время фазы дозирования примера L.

[0079] На **ФИГ. 13E** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 5 во время фазы дозирования примера L.

[0080] На **ФИГ. 13F** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 6 во время фазы дозирования примера L.

[0081] На **ФИГ. 13G** показаны средние значения люминесцентного потока в ткани легкого в группах в примере L, которые получали среду-носитель, антитело к PD-1, 150 мг/кг EX-11 или комбинацию антитела к PD-1+150 мг/кг EX-11.

[0082] На **ФИГ. 13H** показаны средние значения люминесцентного потока в ткани печени в группах в примере L, которые получали среду-носитель, антитело к PD-1, 150 мг/кг EX-11 или комбинацию антитела к PD-1+150 мг/кг EX-11.

[0083] На **ФИГ. 14A** показана кривая выживаемости Каплана-Мейера для мышей, обработанных, как описано в примере М. Для расчета значительных отличий в выживаемости применяли проверку по логранговому критерию (Кокса-Мантеля).

[0084] На **ФИГ. 14B** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 1 во время фазы дозирования примера М.

[0085] На **ФИГ. 14C** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 2 во время фазы дозирования примера М.

[0086] На **ФИГ. 14D** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 3 во время фазы дозирования примера М.

[0087] На **ФИГ. 14E** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 4 во время фазы дозирования примера М.

[0088] На **ФИГ. 14F** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 5 во время фазы дозирования примера М.

[0089] На **ФИГ. 14G** показаны индивидуальные кривые объема опухоли для группы 6 во время фазы дозирования примера М.

[0090] На **ФИГ. 15A** показано, что обработанные с помощью EX-11 животные из примера N характеризовались сниженным объемом свободной жидкости в брюшной полости по сравнению с обработанной средой-носителем группой.

[0091] На **ФИГ. 15B** показано, что обработка с помощью EX-11 BID при 150 мг/кг, как описано в примере N, обеспечивала улучшение способности удерживать вес на задних конечностях по сравнению с обработкой средой-носителем.

[0092] На **ФИГ. 16** показаны кривые роста опухоли для всех групп в исследованиях 4T1, EMT6 и S91, применяемых в примере Р (часть фигуры, находящаяся слева), и тепловые карты факторов, вовлеченных в пути представления антигена МНС I класса и II класса, полученные из анализов Nanostring, описанных в примере Р (часть фигуры, находящаяся справа).

[0093] На **ФИГ. 17A** показан средний объем опухоли для групп обработки средой-носителей, с помощью Abрахане, EX-11 и комбинацией Abрахане+EX-11 из примера Т во время периода введения доз (среднее значение $\pm$ SEM).

[0094] На **ФИГ. 17B** показаны индивидуальные кривые объема опухоли в группе обработки средой-носителем из примера Т во время периода введения доз.

[0095] На **ФИГ. 17C** показаны индивидуальные кривые объема опухоли в группе обработки с помощью EX-11 из примера Т во время периода введения доз.

[0096] На **ФИГ. 17D** показаны индивидуальные кривые объема опухоли в группе обработки с помощью Abрахане из примера Т во время периода введения доз.

[0097] На **ФИГ. 17E** показаны индивидуальные кривые объема опухоли в группе обработки с помощью Abрахане+EX-11 из примера Т во время периода введения доз.

[0098] **ФИГ. 17F** представляет собой столбиковую диаграмму, показывающую средний объем опухоли в последний день для каждой группы обработки, описанной в примере Т.

[0099] На **ФИГ. 18A** показан вес тела (регистрируемый в граммах) всех животных в исследовании, описанном в примере Q, с дня 0 по день 21. Каждая единица данных представляет собой среднее значение в каждой группе с планками погрешностей, указывающими стандартную погрешность среднего.

[00100] На **ФИГ. 18B** показан средний вес легких в граммах, усредненный в

каждой группе, в исследовании, описанном в примере Q, в день 21. Планки погрешностей указывают стандартную погрешность среднего (SEM). **** скорректированное р-значение $< 0,0001$, и ** скорректированное р-значение 0,0037, оба на основе обычного однофакторного критерия ANOVA.

[00101] На **ФИГ. 18C** показан средний вес легких, нормализованный по весу каждого животного, усредненный в каждой группе, в исследовании, описанном в примере Q, в день 21. Планки погрешностей указывают стандартную погрешность среднего (SEM). **** скорректированное р-значение $< 0,0001$, и * скорректированное р-значение 0,0228, оба на основе обычного однофакторного критерия ANOVA.

[00102] На **ФИГ. 18D** показаны результаты патогистологического оценивания с применением H&E или трихромного окрашивания по Массону тканей легкого из исследования, описанного в примере Q.

[00103] **ФИГ. 18E** представляет собой иллюстративное H&E-изображение от не получавшего лечение животного из исследования, описанного в примере Q, и на ней показаны альвеолы (A), состоящие из тонкостенной перегородки (стрелочка) и пустого пространства с воздухом. Также указаны иллюстративные кровеносный сосуд (BV) и бронхиола (Br).

[00104] **ФИГ. 18F** представляет собой иллюстративное H&E-изображение, полученное от животных из группы с блеомицином/средой-носителем из исследования, описанного в примере Q, и на нем показано, что участки, менее подвергшихся влиянию альвеол (A), являются пятнистыми. Очаги из смешанных инфильтратов клеток (*) присутствуют в областях фиброза. Указаны иллюстративные кровеносный сосуд (BV) и бронхиола (Br).

[00105] **ФИГ. 18G** представляет собой иллюстративное H&E-изображение, полученное от животных из группы с блеомицином/EX-11 из исследования, описанного в примере Q, и на нем показано, что вдоль края легкого наблюдаются очаговые фиброзные массы (стрелочка). Область фиброза содержал очаг воспаления (*). Остальные альвеолы (A), захваченные на изображении, были в пределах нормы. Указаны иллюстративные кровеносный сосуд (BV) и бронхиола (Br).

[00106] **ФИГ. 18H** представляет собой иллюстративное H&E-изображение, полученное от животных из группы с блеомицином/пирфенидоном из исследования, описанного в примере Q, и на нем показано, что наблюдаются местами обширная фиброзная масса и единичные небольшие узлы (стрелочки) в пределах паренхимы легких. Область фиброза содержала низкие количества воспалительных клеток (*). Большая часть альвеол (A), захваченных на изображении, были непораженными. Указаны иллюстративные кровеносный сосуд (BV) и бронхиола (Br).

[00107] **ФИГ. 18I** представляет собой иллюстративное изображение с трихромным окрашиванием по Массону от не получавшего лечение животного из исследования, описанного в примере Q, и на нем показано, что в непораженном легком резидентный поддерживающий коллаген (*; светло-синее окрашивание) ограничивается участками

около кровеносных сосудов (BV) и бронхиол (Br). Указаны иллюстративные альвеолы (A).

[00108] **ФИГ. 18J** представляет собой иллюстративное изображение с трихромным окрашиванием по Массону, полученное от животных из группы с блеомицином/средой-носителем из исследования, описанного в примере Q, и на нем показано увеличенное количество коллагена (светло-синее окрашивание) по всему срезу и вдали от бронхиол (Br) и кровеносных сосудов (BV), что соответствует фиброзу. Резидентный коллаген (*) ограничивался околососудистым/околобронхиальным пространствами. Паренхима легких в большей части захваченного изображения была заменена на фиброзные массы от многоочаговых до слитых в единое целое (стрелочки). Участки менее подвергшихся влиянию альвеол (A) были пятнистыми.

[00109] **ФИГ. 18K** представляет собой иллюстративное изображение с трихромным окрашиванием по Массону, полученное от животных из группы с блеомицином/Ex-11 из исследования, описанного в примере Q, и на нем показан фиброз (стрелочка), образовавший единую массу вдоль края легкого. Остальная часть альвеол (A) в захваченном изображении была нормальной. Резидентный коллаген (*) наблюдали около бронхиол (Br) и кровеносных сосудов (BV).

[00110] **ФИГ. 18L** представляет собой иллюстративное изображение с трихромным окрашиванием по Массону, полученное от животных из группы с блеомицином/пирфенидоном из исследования, описанного в примере Q, и на нем показаны участки с увеличенным количеством коллагена (фиброз; стрелочки), образующие одну большую массу и единичные небольшие узлы в пределах паренхимы. Непораженные альвеолы (A) были обычными и составляли большую часть захваченной области. Резидентный коллаген (*) наблюдали около бронхиол (Br) и кровеносных сосудов (BV).

[00111] На **ФИГ. 19** показана экспрессия антигена лейкоцитов человека (HLA) I класса в клетках KGN, обработанных с помощью EX-11 со стимуляцией с помощью TGF β и без нее, как описано в примере R.

[00112] На **ФИГ. 20** показаны результаты иммунофенотипирования TMA, описанного в примерах S.

[00113] На **ФИГ. 21A** показано количественное определение плотности кровеносных сосудов на основе CD31+ и процент клеток CD45+ в срезах опухолей, полученных из каждой из групп обработки EMT6, описанных в примере U.

[00114] На **ФИГ. 21B** показаны иллюстративные микроснимки, окрашенные по CD45, полученные для групп обработки EMT6 средой-носителем и aPD-1+EX-11, как описанных в примере U.

[00115] На **ФИГ. 21C** показано количественное определение плотности кровеносных сосудов на основе CD31+ и процент клеток CD45+ в срезах опухолей, полученных из каждой из групп обработки S91, как описано в примере U.

[00116] На **ФИГ. 21D** показаны иллюстративные микроснимки, окрашенные по

CD45, полученные для групп обработки S91 с помощью aPD-1+EX-11 (NR) и aPD-1+EX-11 (R), описанных в примере U.

Подробное описание

[00117] В данном документе предусмотрены соединения (например, соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или любые из соединений, конкретно проиллюстрированных в данном документе, "иллюстративных соединений") и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции на основе вышеуказанного и наборы, содержащие их. Предусмотренные в данном документе соединения являются ингибиторами активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) и, следовательно, являются применимыми, например, для лечения и/или предупреждения заболеваний (например, пролиферативных заболеваний, например рака) у субъекта, для ингибирования роста опухоли у субъекта или для ингибирования активности активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) *in vitro* или *in vivo*. В определенных вариантах осуществления предусмотренные в данном документе соединения являются ингибиторами ALK-5 (например, селективными ингибиторами ALK-5). Также в данном документе предусмотрены способы и синтетические промежуточные соединения, применимые в получении описанных в данном документе соединений.

Определения

[00118] Определения конкретных функциональных групп и химических терминов более подробно описаны ниже. Химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблицей элементов, версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75-е издание, внутренняя сторона обложки, и конкретные функциональные группы в общем определены так, как в ней описано. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989 и Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

[00119] Описанные в данном документе соединения могут содержать один или несколько асимметричных центров, и таким образом могут существовать в различных стереоизомерных формах, например в виде энантиомеров и/или диастереомеров. Например, описанные в данном документе соединения могут находиться в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. Изомеры можно выделять из смеси с помощью способов, известных специалистам в данной области, включая хиральную жидкостную хроматографию высокого давления (HPLC) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры можно получать

путями асимметричного синтеза. См., например, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962) и Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Кроме того, охватываются соединения в виде отдельных изомеров, по сути не содержащие других изомеров, и в качестве альтернативы в виде смесей различных изомеров.

[00120] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение соединений, которые отличаются только обогащением соединения одним или несколькими изотопами, например, соединений, характеризующихся данными структурами, за исключением того, что выбранные положения, занятые водородом, обогащены дейтерием или тритием, выбранные положения, занятые F, обогащены ^{19}F , или выбранные положения, занятые C, обогащены ^{13}C или ^{14}C . Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные в данном документе соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I и ^{125}I соответственно. Будет понятно, что можно вносить ряд других изотопных обогащений, и они будут находиться в пределах объема настоящего изобретения и в пределах объема раскрытия. Такие соединения являются применимыми, например, в качестве терапевтических средств или в качестве аналитических инструментов или зондов в биологических анализах.

[00121] Например, настоящее изобретение предполагает соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , и/или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно меченые соединения являются применимыми в метаболических исследованиях (с ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, с ^2H или ^3H), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в ткани, или при лечении пациентов радиоактивными средствами. В частности, ^{18}F - или меченое соединение может быть, в частности, необходимым для исследований PET или SPECT.

[00122] Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т. е. ^2H или D) может предоставлять определенные терапевтические преимущества вследствие большей метаболической стабильности, например, увеличенный период полужизни *in vivo*, или сниженные требования к дозам, или улучшение терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте считается заместителем соединения, раскрытого в данном документе. Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена коэффициентом изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения", используемый в данном документе, означает соотношение содержания изотопа и природной распространенности указанного

изотопа. Если указано, что заместителем в соединении по настоящему изобретению является дейтерий, то такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (52,5% включение дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включение дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включение дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включение дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включение дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включение дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включение дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включение дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включение дейтерия), или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включение дейтерия).

[00123] Изотопно меченые соединения в общем могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области, или способов, раскрытых на схемах или в примерах и путях получения, описанных ниже (или способов, аналогичных описанным в данном документе ниже), путем замены реагента, не меченого изотопами, на подходящий или легкодоступный изотопно меченый реагент, используемый в других случаях. Такие соединения находят ряд потенциальных путей применения, например, в качестве стандартов и реагентов при определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками- или рецепторами-мишенями или для визуализации соединений по настоящему изобретению, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

[00124] Если перечислен диапазон значений, предусматривается, что он охватывает каждое значение и поддиапазон в пределах диапазона. Например, предусматривается, что "C₁₋₆алкил" охватывает C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅-, C₆-, C₁₋₆-, C₁₋₅-, C₁₋₄-, C₁₋₃-, C₁₋₂-, C₂₋₆-, C₂₋₅-, C₂₋₄-, C₂₋₃-, C₃₋₆-, C₃₋₅-, C₃₋₄-, C₄₋₆-, C₄₋₅- и C₅₋₆алкил.

[00125] Термин "алкил" относится к радикалу, представляющему собой насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода ("C₁₋₆алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 5 атомов углерода ("C₁₋₅алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода ("C₁₋₄алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода ("C₁₋₃алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 2 атомов углерода ("C₁₋₂алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит 1 атом углерода ("C₁алкил"). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 2 до 6 атомов углерода ("C₂₋₆алкил"). Примеры C₁₋₆алкильных групп включают метил (C₁), этил (C₂), пропил (C₃) (например, *n*-пропил, изопропил), бутил (C₄) (например, *n*-бутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, изобутил), пентил (C₅) (например, *n*-пентил, 3-пентанил, амил, неопентил, 3-метил-2-бутанил, третичный амил) и гексил (C₆) (например, *n*-гексил и все разветвленные алкилы, содержащие 6 атомов углерода) и т. п. Если алкильная группа определена как "замещенная" в данном документе, в сочетании с любыми ограничениями,

представленными в конкретной точке определения в данном документе, и если не указано иное, "замещенный алкил" указывает на то, что в одном или нескольких положениях в углеродном остоле алкильной группы, обычно занятых протоном, проведена замена на другой заместитель (например, метильная группа, которая необязательно замещена одним или несколькими атомами галогена, включает -F, -Cl, и/или -Br, и, например, если замещена F, то включает -CH₂F, -CHF₂ и -CF₃).

[00126] Термин "карбоцикл", "карбоцикл" или "карбоциклический" относится к неароматическому циклическому углеводородному заместителю (что означает, что определяющее кольцо не содержит гетероатомов), где определяющее кольцо содержит от 3 до 10 атомов углерода в кольце ("C₃₋₁₀карбоцикл") в моноциклической, бициклической, мостиковой или спироциклической конфигурации. Поскольку карбоциклы являются неароматическими, они могут содержать одну или несколько двойных связей, размещенных в пределах кольца так, что они не сопряжены. В некоторых вариантах осуществления один или несколько атомов углерода в кольце могут быть окисленными (например, циклокетон). В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа (карбоциклический фрагмент) содержит от 3 до 10 атомов углерода в кольце ("C₃₋₁₀карбоцикл"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа содержит от 3 до 8 атомов углерода в кольце ("C₃₋₈карбоцикл"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа содержит от 3 до 7 атомов углерода в кольце ("C₃₋₇карбоцикл"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа содержит от 3 до 6 атомов углерода в кольце ("C₃₋₆карбоцикл"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа содержит от 4 до 6 атомов углерода в кольце ("C₄₋₆карбоцикл"). Примеры C₃₋₆карбоциклических групп включают без ограничения циклопропил (C₃), циклопропенил (C₃), циклобутил (C₄), циклобутенил (C₄), циклопентил (C₅), циклопентенил (C₅), циклогексил (C₆), циклогексенил (C₆), циклогексадиенил (C₆) и т. п. В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа представляет собой циклопропил (C₃). Как иллюстрируют вышеуказанные примеры, в определенных вариантах осуществления карбоциклическая группа является либо моноциклической ("моноциклический карбоцикл"), либо полициклической (например, содержащей конденсированную, мостиковую или спирокольцевую систему, такую как бициклическая система ("бициклический карбоцикл") или трициклическая система ("трициклический карбоцикл")) и может быть насыщенной или может содержать одну или несколько углерод-углеродных двойных или тройных связей. В некоторых вариантах осуществления карбоцикл является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления карбоциклическая группа представляет собой бициклический карбоцикл, например спирокольцо, предпочтительно содержащее от 6 до 9 атомов углерода. Будет понятно, что минимальное количество атомов углерода в бициклическом карбоцикле составляет четыре, а минимальное количество атомов углерода в спироциклическом карбоцикле составляет пять. Таким образом, будет понятно, что перечисление моноциклического, бициклического или спироциклического C₃-C₁₀карбоцикла относится к

моноциклическому C_3 - C_{10} карбоциклилу, бициклическому C_4 - C_{10} карбоциклилу или спироциклическому C_5 - C_{10} карбоциклилу. В некоторых вариантах осуществления спироциклического карбоциклила карбоцикл предпочтительно представляет собой спироциклический C_{5-10} карбоциклил, например спироциклический C_{6-9} карбоциклил.

[00127] Термин "гидрокси" или "гидроксил" относится к -ОН.

[00128] Термин "гетероциклил", "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к неароматическому заместителю, определяемому кольцом из 3-10-членов, содержащим атомы углерода и по меньшей мере 1, не более 3 (например, 1 или 2) гетероатомов, которые являются одинаковыми или независимо выбраны из N, S и O (например, N и O), при этом выбраны так, чтобы при связывании они образовывали стабильную химическую единицу (" C_{3-10} гетероцикл"). Гетероциклическое кольцо может быть насыщенным или может содержать один или несколько участков ненасыщенности при условии, что паттерн связывания не обеспечивает ароматическую делокализацию. Гетероциклические ядра могут быть либо моноциклическими ("моноциклический гетероцикл"), либо полициклическими (например, конденсированная, мостиковая или спирокольцевая система, такая как бициклическая система ("бициклический гетероцикл") или трициклическая система ("трициклический гетероцикл")), при условии, что по меньшей мере один циклический фрагмент, определенный членами кольца, содержит гетероатом, и полициклические гетероциклические заместители могут включать, но не обязательно, один или несколько гетероатомов в нескольких кольцах. Примеры гетероциклических групп включают без ограничения азетидинил, оксетанил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пирролидинил, имидазолидинил, имидазолинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил, тетрагидропиранил, диазабициклооктанил, диазабициклогептанил, оксанил, 1,4-диоксанил, 1,4-оксатианил, гексагидропиримидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, азепанил, 3-азабицикло[3.2.2]нонанил, декагидроизохинолинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 8-аза-бицикло[3.2.1]октанил, 3,8-дiazабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 3-окса-1,8-дiazаспиро[4.5]деканил, октагидропирроло[3,2-b]пирролил и т. п. Как иллюстрируют вышеуказанные примеры, в определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа является либо моноциклической ("моноциклический гетероцикл"), либо полициклической (например, содержащей конденсированную, мостиковую или спирокольцевую систему, такую как бициклическая система ("бициклический гетероцикл") или трициклическая система ("трициклический гетероцикл")) и может быть насыщенной или может содержать одну или несколько углерод-углеродных двойных или тройных связей. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой моноциклический или бициклический гетероцикл (например,

насыщенный гетероцикл), предпочтительно содержащий от 6 до 9 атомов углерода.

[00129] Если не указано иное, в каждом случае гетероцикл независимо является незамещенным ("незамещенный гетероцикл") или замещенным ("замещенный гетероцикл") одним или несколькими заместителями. Заместители, связанные с ядрами "замещенного гетероцикла", могут быть связаны посредством любого атома, являющегося членом кольца, который обеспечивает стабильное расположение связывания. В определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой незамещенный 3-10-членный гетероцикл. В определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой замещенный 3-10-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления предпочтительно выбирать гетероциклические заместители, который представляют собой 6-членные кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления предпочтительно выбирать гетероциклические заместители, который представляют собой 10-членные спироциклические заместители. Будет понятно, что минимальное количество атомов в кольце в бициклическом гетероцикле составляет четыре, а минимальное количество атомов в кольце в спироциклическом гетероцикле составляет пять. Таким образом, будет понятно, что перечисление моноциклического, бициклического или спироциклического C_3 - C_{10} гетероцикла относится к моноциклическому C_3 - C_{10} гетероциклилу, бициклическому C_4 - C_{10} гетероциклилу или спироциклическому C_5 - C_{10} гетероциклилу. В некоторых вариантах осуществления спироциклического гетероциклила гетероциклил предпочтительно представляет собой спироциклический C_{5-10} гетероциклил, например, спироциклический C_{6-9} гетероциклил.

[00130] Термин "арил" относится к ароматическому фрагменту из не более 10 атомов углерода, определяющих ароматическую кольцевую систему. Такие заместители соединены с основой посредством любого атома углерода в кольце, который обеспечивает получение стабильной структуры. Как определено или ограничено в конкретной точке применения, такие фрагменты могут содержать моноциклические или бициклические структуры (например, конденсированные кольца). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит 6 атомов углерода в кольце (" C_6 арил"; например, фенил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит 10 атомов углерода в кольце (" C_{10} арил"; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления, как определено или проиллюстрировано в конкретной точке применения в данном документе, арильный фрагмент включает заместители в арильном кольце, как определено выше, которые связаны с образованием конденсированной карбоциклической структуры с арильным фрагментом, при этом размер карбоциклического кольца в конденсированной структуре определен в конкретной точке применения. Если арильный фрагмент определен в данном документе как замещенный, то это означает, что указанные заместители могут заменять один или несколько протонов, связанных с атомом углерода, определяющим арильное кольцо, таким образом, чтобы обеспечивалось получение стабильного химического соединения. В некоторых вариантах осуществления арильные фрагменты представляют собой 6-членные арильные кольца.

[00131] Термин "гетероарил" относится к ароматическому фрагменту из по меньшей мере 6 атомов, определяющих ароматическую кольцевую систему, где один или несколько из атомов, определяющих указанную ароматическую кольцевую систему, выбраны из N или S. Гетероарильные заместители могут быть связаны с основой посредством любого атома в гетероарильном кольце, который обеспечивает стабильную связь. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 6 атомов углерода в кольце ("C₆гетероарил"; например, пиридинил, такой как пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил). Другие примеры гетероарила включают без ограничения пирролил, пиридил, пиразолил, индолил, индолинил, изоиндолинил, индазолил, тиенил, фуранил, бензофуранил, дигидробензофуранил, дигидроизобензофуранил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, триазилил, пиримидинил, пиразинил, тиазолил, пуринил, бензимидазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, тетрагидрохинолинил, бензофуранил, бензопиранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил, 1H-бензо[d][1,2,3]триазолил и т. п. Гетероарильные заместители могут быть необязательно замещены, как определено в конкретной точке применения в данном документе.

[00132] Термин "необязательно замещенный", используемый в определениях заместителей в данном документе, указывает на то, что определенный фрагмент может присутствовать без каких-либо заместителей или может присутствовать в форме, содержащей одно или несколько положений связывания, обычно занятых протоном, замененным (т. е. замещенным) одним или несколькими из указанных необязательных заместителей. Во всех вариантах осуществления, если присутствуют необязательные заместители, то они присутствуют в количестве и конфигурации связывания, которые обеспечивают получение стабильных соединений, например соединения, которое спонтанно не подвергается преобразованию, такому как перегруппировка, циклизация, отщепление или другая реакция, однако оно предполагает расположения, которые обеспечивают получение таутомеров, или другие подобные расположения связывания. Если не указано иное, "замещенный" фрагмент содержит заместитель в одном или нескольких замещаемых положениях фрагмента, и, если замещено более чем одно положение в любой данной структуре, то заместитель независимо выбран из изложенных допустимых заместителей. Если не указано иное в конкретной точке применения, термин "замещенный" предполагает включение замещения всеми допустимыми заместителями органических соединений и включает любой из заместителей, описанных в данном документе, который приводит к образованию стабильного соединения. Настоящее изобретение предполагает все без исключения такие комбинации для получения стабильного соединения. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать заместители, представляющие собой атом водорода, и/или любой подходящий заместитель, описанный в данном документе, который удовлетворяет валентности гетероатомов и приводит к образованию стабильного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления, где трехвалентный азот может быть

кватернизированным, или где четвертичный азот может быть депротонированным до трехвалентной формы, представление любой из форм предполагает преобразование между двумя формами, и предполагается, что такое представление не ограничено каким-либо образом иллюстративными заместителями, описанными в данном документе. Например, атом(-ы) азота в соединении, описанном в данном документе, независимо можно превращать в его(их) N-оксид(-ы) путем обработки окисляющим средством (например, mCPBA и/или пероксидом водорода) с получением других соединений, также предполагаемых настоящим изобретением. Таким образом, считается, что показанные и заявленные атомы азота охватывают как указанный атом азота, так и его N-оксидное ($N \rightarrow O$) производное.

[00133] Если не указано иное в конкретной точке определения, используемый в данном документе термин "галогено" или "галоген" относится к фтору (фторо, $-F$), хлору (хлоро, $-Cl$), бромю (бromo, $-Br$) или йоду (йодо, $-I$), если термин не ограничен дополнительно в конкретной точке применения в данном документе.

[00134] Термин "сульфонамид" относится к $-SO_2R'R''$, где R' и R'' являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из водорода, алкила или карбоцикла. В некоторых вариантах осуществления каждый из R' и R'' независимо выбран из водорода, C_1 - C_5 алкила или C_3 - C_5 циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления сульфонамид представляет собой $-SO_2NH_2$.

[00135] Если какая-либо переменная появляется более чем один раз в любой составляющей или формуле соединения, то определение в каждом случае является независимым от его определения в каждом другом появлении. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-3 заместителями, то указанная группа может быть незамещенной или замещенной не более чем тремя заместителями, и каждый заместитель выбран независимо от другого(-их) заместителя(-ей).

[00136] Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце (например, как связь с R^3 в формуле I), или пересекает круг, обозначающий кольцо, то такой заместитель может быть связан с любым замещаемым атомом в кольце. Кроме того, если кольцо, через которое проходит связь с заместителем, является полициклическим, то заместитель может быть связан с любым замещаемым атомом кольца или кольцевой системы, через которые проходит связь с заместителем. Если заместитель перечислен без указания атома, с помощью которого такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть соединен посредством любого атома в таком заместителе.

[00137] Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений.

[00138] Соединения могут содержать асимметричные центры, хиральные оси и хиральные плоскости (например, как описано в E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190), и встречаться в виде рацемических смесей, отдельных изомеров (например, диастереомеров,

энантиомеров, геометрических изомеров, конформационных изомеров (включающих ротамеры и атропоизомеры), таутомеров) и промежуточных смесей, при этом все возможные изомеры и их смеси включены в настоящее изобретение.

[00139] Используемый в данном документе термин "изомеры" относится к разным соединениям, которые характеризуются одинаковой молекулярной формулой, но отличаются расположением и конфигурацией атомов.

[00140] "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными изображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 представляет собой "рацемическую" смесь. "Рацемат" или "рацемический" применяют для обозначения рацемической смеси, где это целесообразно. При обозначении стереохимии соединений по настоящему изобретению отдельный стереоизомер с известной относительной и абсолютной конфигурацией двух хиральных центров обозначается с применением традиционной системы RS (например, (1S,2S)); отдельный стереоизомер с известной относительной конфигурацией, но неизвестной абсолютной конфигурацией обозначается звездочками (например, (1R*,2R*)); и рацемат с двумя буквами (например, (1RS,2RS) является рацемической смесью (1R,2R) и (1S,2S); (1RS,2SR) является рацемической смесью (1R,2S) и (1S,2R)). "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые содержат по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными изображениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия при каждом хиральном атоме углерода может быть указана с помощью либо R, либо S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны D-линии натрия. В качестве альтернативы отделенные соединения можно определять с помощью хиральной HPLC по соответствующим значениям времени удерживания для соответствующих энантиомеров/диастереомеров.

[00141] Геометрические изомеры могут встречаться тогда, когда соединение содержит двойную связь или некоторые другие признаки, которые обеспечивают молекуле определенную величину жесткости структуры. Если соединение содержит двойную связь, то двойная связь может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может находиться в цис- или транс-конфигурации.

[00142] Конформационные изомеры (или конформеры) представляют собой изомеры, которые могут отличаться по вращению вокруг одной или нескольких связей. Ротамеры представляют собой конформеры, которые отличаются вращением вокруг лишь одной связи.

[00143] Термин "атропоизомер", используемый в данном документе, относится к структурному изомеру на основе осевой или плоскостной хиральности, полученному

вследствие ограниченного вращения в молекуле.

[00144] Оптически активные (R)- и (S)-изомеры можно получать с применением хиральных синтонов или хиральных регентов или можно отделять с применением традиционных методик (например, разделять на хроматографических колонках для хиральной SFC или HPLC, таких как колонки CHIRALPAK® и CHIRALCEL®, доступные от DAICEL Corp., или другие эквивалентные колонки, с применением подходящего растворителя или смеси растворителей с обеспечением подходящего разделения).

[00145] Соединения, например, соединения, раскрытые в данном документе, можно выделять в оптически активной или рацемической формах. Оптически активные формы можно получать путем разделения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, применяемые для получения соединений и промежуточных соединений, раскрытых в данном документе, считаются частью настоящего изобретения. Если получают энантиомерные или диастереомерные продукты, их можно разделять с помощью общепринятых способов, например с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации.

[00146] В определенных вариантах осуществления определенные характерные части заместителей соединения можно защищать с помощью защитной группы, известной практику обычной квалификации, например такой, как подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включенном в данный документ посредством ссылки. Предполагается, что все такие преобразования представлены незащищенной формой соединения.

[00147] Используемый в данном документе термин "соль" относится ко всем без исключения солевым формам, в виде которых можно получить соединения, раскрытые в данном документе, и охватывает фармацевтически приемлемые соли. Фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными. Однако, другие соли могут быть применимыми, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут использоваться во время получения, и, таким образом, предполагается, что они находятся в пределах объема настоящего описания. Как правило, соли соединения, описанного в данном документе, будут представлять собой таковые, которые обеспечивают получение композиции, подходящей для введения субъекту-человеку или субъекту-животному посредством любого подходящего пути введения фармацевтической композиции.

[00148] Фраза "фармацевтически приемлемый" означает, что вещество или композиция, которые модифицирует эта фраза, по результатам тщательной медицинской оценки должны быть подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и соответствующими обоснованному соотношению пользы и рисков. Если вещество является частью композиции или состава, то вещество также должно быть совместимым химически и/или токсикологически с другими ингредиентами в композиции или составе.

[00149] Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для

применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и соответствующими обоснованному соотношению пользы и рисков. Фармацевтически приемлемые соли широко известны в уровне техники. Например, в Berge et al. подробно описаны фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в данный документ посредством ссылки, и, например, перечень подходящих солей находится в Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012). Фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и неорганических и органических оснований.

[00150] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты представляют собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или путем применения других способов, известных в уровне техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают ацетатные, адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорасульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеcanoатные, валератные соли и т. п.

[00151] Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуются из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4^-$. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, если это целесообразно, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина (например, катионы первичного, вторичного, третичного, четвертичного амина), например, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Примеры органических аминов, из которых можно получать соли присоединения основания, включают без ограничения изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин,

меглумин, пиперазин и трометамин.

[00152] Соль (например, фармацевтически приемлемая соль) описанного в данном документе соединения можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью традиционных химических способов. Как правило, такие соли можно получать путем осуществления реакции свободной кислотной или основной форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящих основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси их двух; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил.

[00153] Будет понятно, что, если соединение, описанное в данном документе, содержит более чем один основной фрагмент или более чем один кислотный фрагмент, то каждый такой фрагмент может быть независимо вовлечен в образование формы соли присоединения кислоты или формы соли присоединения основания, при этом все возможные солевые формы включены в настоящее изобретение. Кроме того, если два или более фрагментов соединения находятся в солевой форме, анионы или катионы, образующие две или более солевых форм, могут быть одинаковыми или разными. Как правило, анионы или катионы, образующие две или более солевых форм, являются одинаковыми. Типичные молярные соотношения аниона или катиона в соли соединения по настоящему изобретению и соединения, описанного в данном документе, составляют 3:1, 2:1, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 и 5:1. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение аниона или катиона (например, аниона) в соли соединения, описанного в данном документе, и соединения составляет 1:1.

[00154] Перечень подходящих солей находится в Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science и Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), соответствующее раскрытие которого настоящим включено посредством ссылки во всей своей полноте.

[00155] Соединения, описанные в данном документе, также представлены и могут быть введены в виде свободного основания.

[00156] Термин "сольват" означает физическое объединение соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами органического либо неорганического растворителя. Это физическое объединение включает образование водородной связи. В некоторых случаях есть возможность выделения сольвата, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает как жидкую фазу, так и твердую фазу сольватов. Примеры сольватов включают без ограничения гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации в общем известны в уровне техники.

[00157] "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде,

общепринятой в уровне техники для доставки биологически активных средств животным, в частности млекопитающим, включая общепризнанные безопасные (GRAS) растворители, дисперсионную среду, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, замедляющие поглощение средства, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие, буферные средства (например, малеиновую кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, уксусную кислоту, бикарбонат натрия, фосфат натрия и т. п.), разрыхляющие средства, смазывающие вещества, подсластители, вкусо-ароматические средства, красители и т. п. и их комбинации, которые могут быть известны специалистам в данной области (см., например, Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)).

[00158] Термины "композиция" и "состав" используют взаимозаменяемо.

[00159] "Субъект", которому предполагается введение, относится к человеку (т. е. мужчине или женщине любой возрастной группы, например, субъекту детской возрастной группы (например, младенцу, ребенку или подростку) или взрослому субъекту (например, молодому взрослому, взрослому средних лет или пожилому взрослому)) или отличному от человека животному. В определенных вариантах осуществления отличное от человека животное представляет собой млекопитающее (например, примата (например, яванскую макаку или макаку-резус), имеющее коммерческое значение млекопитающее (например, крупный рогатый скот, свинью, лошадь, овцу, козу, кошку или собаку) или птицу (например, имеющую коммерческое значение птицу, такую как курица, утка, гусь или индюк)). В определенных вариантах осуществления отличное от человека животное представляет собой рыбу, пресмыкающееся или земноводное. Отличное от человека животное может представлять собой самца или самку на любой стадии развития. Отличное от человека животное может представлять собой трансгенное животное или генетически сконструированное животное. Термин "пациент" относится к субъекту-человеку, нуждающемуся в лечении заболевания.

[00160] Используемый в данном документе субъект (например, человек) "нуждается в" лечении, если такой субъект получит пользу с биологической, с медицинской точки зрения или в отношении качества жизни от такого лечения.

[00161] Термин "вводить", "осуществление введения" или "введение" относится к имплантации, поглощению, проглатыванию, инъекционному введению, ингаляционному введению или введению другим способом обозначенного материала (например, описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли или композиции на их основе) в или на организм субъекта.

[00162] Термины "лечение", "лечить" и "осуществление лечения" относятся к введению средства медикаментозной терапии или средства медицинской помощи субъекту, такому как человек, у которого имеется заболевание или состояние, представляющее интерес, например рак, и включают: (i) предупреждение появления

заболевания или состояния у субъекта, в частности, если такой субъект предрасположен к состоянию, но у него еще не было диагностировано его наличие; (ii) ингибирование прогрессирования заболевания или состояния, например, обеспечение остановки его развития; (iii) ослабление заболевания или состояния, например, вызывание регресса заболевания или состояния; и/или (iv) облегчение симптомов, возникающих в связи с заболеванием или состоянием (например, боли, потери веса, кашля, утомляемости, слабости и т. д.). Лечение, таким образом, включает обращение прогрессирования, смягчение, задерживание начала и/или ингибирование прогрессирования заболевания (например, заболевания, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления средство лечения можно вводить после развития или обнаружения одного или нескольких признаков или симптомов заболевания. В других вариантах осуществления средство лечения можно вводить в отсутствие признаков или симптомов заболевания. Например, средство лечения можно вводить восприимчивому субъекту до начала развития симптомов. Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, для задержки или предупреждения повторного проявления.

[00163] "Эффективное количество" описанного в данном документе соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы добиться требуемого биологического ответа. Эффективное количество описанного в данном документе соединения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как требуемый биологический результат, фармакокинетика соединения, состояние, подвергаемое лечению, способ введения и возраст и состояние здоровья субъекта. В определенных вариантах осуществления эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. В качестве альтернативы эффективное количество представляет собой профилактически эффективное количество. В определенных вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество описанного в данном документе соединения в однократной дозе. В определенных вариантах осуществления эффективное количество представляет собой объединенные количества описанного в данном документе соединения в нескольких дозах.

[00164] "Терапевтически эффективное количество" описанного в данном документе соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтической пользы при лечении состояния, например, количество, достаточное, чтобы задержать развитие или минимизировать один или несколько симптомов, ассоциированных с состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими средствами терапии, которое обеспечивает терапевтическую пользу в лечении состояния. Термин "терапевтически эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, снижает или исключает симптомы, признаки или причины состояния и/или усиливает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства. В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для лечения любого описанного

заболевания или состояния.

[00165] "Профилактически эффективное количество" описанного в данном документе соединения представляет собой количество, достаточное для предупреждения состояния или одного или нескольких симптомов, ассоциированных с состоянием, или предупреждения его повторного проявления. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими средствами, которое обеспечивает профилактическую пользу в предупреждении состояния. Термин "профилактически эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

[00166] Используемые в данном документе "ингибирование", "осуществление ингибирования", "ингибировать" и "ингибитор" и т. п. относятся к способности соединения снижать, замедлять, останавливать или предотвращать активность биологического процесса (например, активность активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) у субъекта или в клетке) или тем самым изменять прогрессирование заболевания, например, путем изменения пути передачи сигнала, например изменения передачи сигнала TGF- β 1.

[00167] В определенных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение представляет собой "селективный ингибитор" и "селективно ингибирует" одну протеинкиназу относительно одной или нескольких других киназ. В определенных вариантах осуществления описанные в данном документе соединения являются селективными ингибиторами ALK-5, т. е. селективными в отношении ALK-5 относительно одной или нескольких других киназ (например, относительно других активин-рецептороподобных киназ). Селективность описанного в данном документе соединения в ингибировании активности ALK-5 относительно другой киназы (например, другой активин-рецептороподобной киназы) можно измерить как результат деления значения IC_{50} соединения при ингибировании активности другой киназы на значение IC_{50} соединения при ингибировании активности ALK-5. Селективность описанного в данном документе соединения в отношении ALK-5 относительно другой киназы (например, другой активин-рецептороподобной киназы) также можно измерить как результат деления значения K_d аддукта соединения и другой киназы на значение K_d аддукта соединения и ALK-5. Селективное ингибирование включает, например, ингибирование IC_{50} для ALK-5, которое в по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 10 раз, по меньшей мере 30 раз, по меньшей мере 50 раз, по меньшей мере 100 раз или больше чем в 100 раз превышает значение IC_{50} , наблюдаемое для ALK-2 в тех же условиях испытания.

[00168] Термин "солидная опухоль", используемый в данном документе, относится к злокачественным опухолям/типам рака, образованным из аномальных масс ткани, которые обычно не содержат кист или жидких участков. Солидные опухоли называют/классифицируют в соответствии с тканью/клетками, из которых они

происходят. Примеры включают без ограничения саркомы и карциномы.

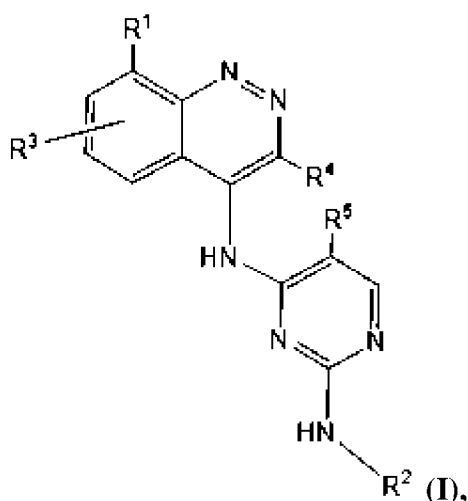
[00169] Термин "лейкоз", используемый в данном документе, относится к гематологическим или состоящим из клеток крови злокачественным опухолям/типам рака, которые берут свое начало из кроветворной ткани, такой как костный мозг. Примеры включают без ограничения хронический лейкоз, острый лейкоз, острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый лимфобластный лейкоз (например, В-клеточный, Т-клеточный) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

Термин "лимфома", используемый в данном документе, относится к состоящим из лимфатических клеток злокачественным опухолям/типам рака, которые берут свое начало в клетках иммунной системы. Примеры включают без ограничения лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и множественную миелому.

Соединения по настоящему изобретению

[00170] Как будет понятно специалисту в данной области техники, в данном документе ссылка на "соединения по настоящему изобретению", "описанные в данном документе соединения" и т. п. относится к соединению любой структурной формулы, изображенной в данном документе (например, соединению формулы I, подформулы соединения формулы I), а также их изомерам, таким как стереоизомеры (включая диастереоизомеры, энантиомеры и рацематы), геометрические изомеры, конформационные изомеры (включая ротамеры и атропоизомеры), таутомеры, изотопно меченым соединениям (включая замещения дейтерием) и внутренне образованным фрагментам (например, полиморфам и/или сольватам, таким как гидраты). Если присутствует фрагмент, который способен образовывать соль, то соли также включены, в частности, фармацевтически приемлемые соли. Соединения по настоящему изобретению также могут быть представлены в виде аморфных твердых веществ или кристаллических твердых веществ. Для получения соединений по настоящему изобретению в виде твердого вещества можно использовать лиофилизацию. Такие твердые формы также включены в эти термины. Например, описание с применением структурного представления формы свободного основания соединения по настоящему изобретению предполагает гидраты, сольваты, полиморфы, сокристаллы, соли, таутомеры, стереоизомеры и изотопно меченные производные соединений. Например, структурное представление формы свободного основания соединения по настоящему изобретению предполагает все солевые формы (например, фармацевтически приемлемые солевые формы) соединения. Например, структурное представление с отсутствующим стереохимическим обозначением соединения по настоящему изобретению, содержащего асимметрические углеродные центры, предполагает все изомеры, включающие выделение одного или нескольких конкретных изомеров на всех уровнях энантиомерной или диастереомерной чистоты. Например, структурное представление соединения по настоящему изобретению, имеющее кето-/енольные таутомерные формы, в одной конкретной таутомерной форме предполагает все таутомерные формы соединения.

[00171] В первом варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (I),



или их фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой C₁-C₅алкил, или C₃-C₅карбоцикл, или галоген;

R³ представляет собой -H, -F или -Cl;

R⁴ представляет собой -H или галоген или C₁-C₃алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F;

R⁵ представляет собой -H или -F или C₁-C₃алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F; и

R² представляет собой арил из по меньшей мере 6 атомов углерода или азотсодержащий гетероарил из по меньшей мере 6 атомов, каждый из которых необязательно замещен

одним или несколькими атомами галогена;

фрагментом, который представляет собой C₁-C₆алкил или C₃-C₆карбоцикл, необязательно замещенный гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена; и при этом если выбран представляющим собой алкил с длиной цепи, которая больше C₃, или карбоцикл длиннее, чем циклопропил, то указанный фрагмент находится в положении при ариле или гетероариле R², которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с указанным арилом;

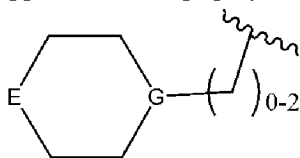
сульфонамидом;

моноциклическим, бициклическим или спироциклическим карбоциклом, который необязательно замещен одним или несколькими линейными, разветвленными или циклическими алкильными фрагментами из не более 6 атомов углерода, которые необязательно замещены гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена, и при этом, если он присутствует, то указанный карбоцикл находится в положении при ариле или гетероариле R², которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R²;

моноциклическим, бициклическим или спироциклическим гетероциклом, который может содержать не более 3 гетероатомов, которые независимо выбраны из N и O, и

который необязательно и независимо замещен одним или несколькими из C_1 - C_6 алкила или C_3 - C_6 карбоцикла, которые необязательно замещены гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена, и при этом если он присутствует, то указанный гетероцикл находится в положении при ариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R^2 ;

фрагментом формулы

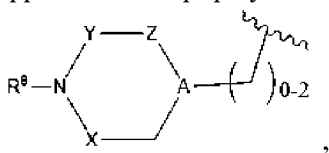


где

G представляет собой $>N$ - или $>C(H)$ -; и

E представляет собой $-O$ - или $>C(H)-R^{13}$, где R^{13} представляет собой $-H$ или C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена; или

фрагментом формулы



где

R^8 представляет собой $-H$ или C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, который необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена;

A представляет собой $>N$ - или $>C(H)$ -; и

X, Y и Z определены следующим образом:

Z представляет собой $>CH_2$, и X и Y независимо представляют собой $>CH_2$ или $>C(CH_3)_2$, или X и Y одновременно представляют собой $>CH$ - и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или Y представляет собой $>CH_2$ или $>C(CH_3)_2$, и X и Z одновременно представляют собой $>CH$ - и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил или C_3 - C_5 карбоцикл.

[00172] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил.

[00173] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-CH_3$.

[00174] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_3 - C_5 карбоцикл.

[00175] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил.

[00176] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген (например, $-Cl$ или $-F$).

[00177] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-Cl$.

[00178] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -F или -Cl.

[00179] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -H.

[00180] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -F.

[00181] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -Cl.

[00182] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген.

[00183] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -Cl.

[00184] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -F.

[00185] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1 - C_3 алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F.

[00186] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой циклопропил, который необязательно замещен одним или несколькими -F.

[00187] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1 - C_3 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими -F.

[00188] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-CF_3$.

[00189] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-CH_3$.

[00190] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -H.

[00481] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F.

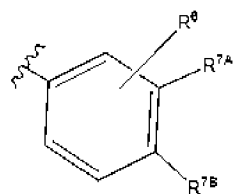
[00191] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-CH_3$.

[00192] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-CF_3$.

[00193] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой -H.

[00194] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой -F.

[00195] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фрагмент формулы AA,



Формула AA,

где

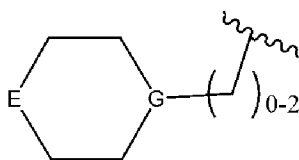
R^6 представляет собой -H, -F, -Cl или C_1 - C_3 алкил или циклопропил, который необязательно и независимо замещен одним или несколькими атомами галогена;

один из R^{7A} и R^{7B} представляет собой -H, а другой представляет собой галоген;

$-SO_2NR^{7F}_2$, при этом каждый R^{7F} независимо представляет собой -H или линейный или разветвленный алкил из не более 4 атомов углерода;

C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена;

фрагмент формулы

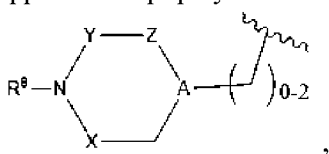


где

G представляет собой >N- или >C(H)-; и

E представляет собой -O- или >C(H)-R¹³, где R¹³ представляет собой -H или C₁-C₆алкил или C₃-C₆карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена; или

фрагмент формулы



где

R⁸ представляет собой -H или C₁-C₆алкил или C₃-C₆карбоцикл, который необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена;

A представляет собой >N- или >C(H)-; и

X, Y и Z определены следующим образом:

Z представляет собой >CH₂, и X и Y независимо представляют собой >CH₂ или >C(CH₃)₂, или X и Y одновременно представляют собой >CH- и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или

Y представляет собой >CH₂ или >C(CH₃)₂, и X и Z одновременно представляют собой >CH- и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика.

[00196] В некоторых вариантах осуществления, где R² представляет собой фрагмент **формулы AA**, R¹ представляет собой C₁-C₅алкил.

[00197] В некоторых вариантах осуществления, где R² представляет собой фрагмент **формулы AA**, R¹ представляет собой C₃-C₅карбоцикл.

[00198] В некоторых вариантах осуществления, где R² представляет собой фрагмент **формулы AA**, R¹ представляет собой -CH₃.

[00199] В некоторых вариантах осуществления, где R² представляет собой фрагмент **формулы AA**, R¹ представляет собой циклопропил.

[00200] В некоторых вариантах осуществления, где R² представляет собой фрагмент **формулы AA**, R¹ представляет собой галоген.

[00201] В некоторых вариантах осуществления, где R² представляет собой фрагмент **формулы AA**, R¹ представляет собой -Cl.

[00202] В некоторых вариантах осуществления, где R² представляет собой фрагмент **формулы AA**, R³ представляет собой -H.

[00203] В некоторых вариантах осуществления, где R² представляет собой фрагмент **формулы AA**, R³ представляет собой -F.

[00204] В некоторых вариантах осуществления, где R² представляет собой

фрагмент **формулы AA**, R^4 представляет собой -H.

[00205] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^4 представляет собой C_1 - C_3 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими -F.

[00206] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^4 представляет собой -CF₃.

[00207] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^4 представляет собой -CH₃.

[00208] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^4 представляет собой галоген.

[00209] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^4 представляет собой -Cl.

[00210] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^4 представляет собой -F.

[00211] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^5 представляет собой -CH₃.

[00212] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^5 представляет собой -CF₃.

[00213] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^5 представляет собой -H.

[00214] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^5 представляет собой -F.

[00215] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^6 представляет собой C_1 - C_3 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена.

[00216] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^6 представляет собой -CH₃.

[00217] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^6 представляет собой -CF₃.

[00218] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, один из R^{7A} и R^{7B} представляет собой -H, а другой представляет собой галоген.

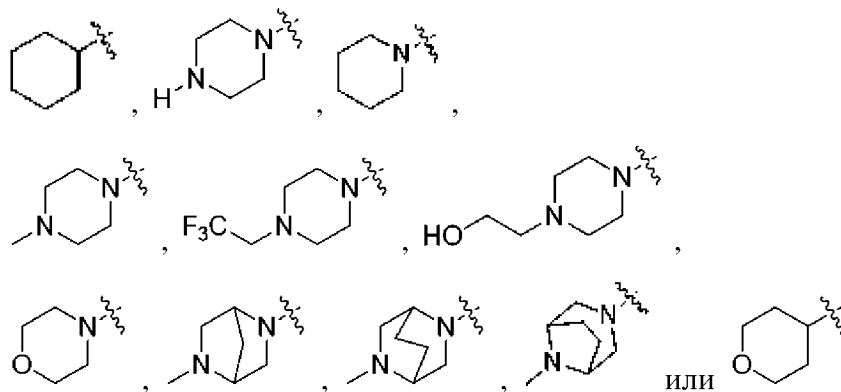
[00219] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, один из R^{7A} и R^{7B} представляет собой -H, а другой представляет собой -F или -Cl.

[00220] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, один из R^{7A} и R^{7B} представляет собой -H, а другой представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена.

[00221] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой

фрагмент **формулы AA**, один из R^{7A} и R^{7B} представляет собой -H, а другой представляет собой

фрагмент следующей структуры:



или , каждый из которых необязательно замещен при его одном или нескольких атомах углерода галогеном, или C_1 - C_4 алкилом, или C_3 - C_4 карбоциклом, который необязательно замещен гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена; или

(ii) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{7F})_2$.

[00222] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^{7A} представляет собой -H.

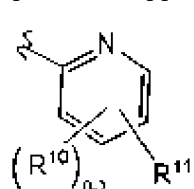
[00223] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^{7B} представляет собой -H.

[00224] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^3 представляет собой -F, R^4 представляет собой -H или $-\text{CH}_3$, R^5 представляет собой -H, и R^6 представляет собой -H.

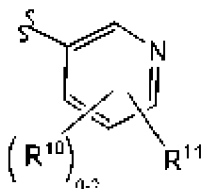
[00225] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^4 представляет собой -H, -Cl, -F, $-\text{CF}_3$ или $-\text{CH}_3$, R^5 представляет собой -H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, -Cl или -F, и R^6 представляет собой -H, -F, -Cl, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$.

[00226] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 представляет собой фрагмент **формулы AA**, R^4 представляет собой -H или $-\text{CH}_3$, R^5 представляет собой -H или -F, и R^6 представляет собой -H, -F, -Cl или $-\text{CF}_3$.

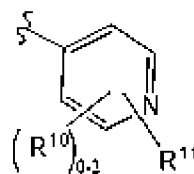
[00227] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой гетероарильный фрагмент **формулы AB, AC или AD**,



Формула AB,



Формула AC,



Формула AD,

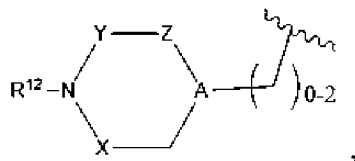
где

каждый R^{10} независимо представляет собой -H, -F, -Cl или C_1 - C_3 алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; и

R^{11} соединен в положении, которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с указанным гетероарильным фрагментом, и представляет собой $-SO_2N(R^{10F})_2$, где каждый R^{10F} независимо представляет собой -H или C_1 - C_4 алкил;

C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена;

фрагмент формулы



где

R^{12} представляет собой -H, или C_1 - C_6 алкил, или C_3 - C_6 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена;

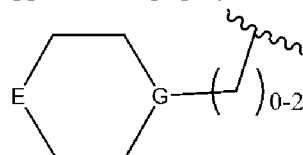
A представляет собой $>N$ - или $>C(H)$ -; и

X, Y и Z определены следующим образом:

Z представляет собой $>CH_2$, и X и Y независимо представляют собой $>CH_2$ или $>C(CH_3)_2$, и X и Y одновременно представляют собой $>CH$ - и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или

Y представляет собой $>CH_2$ или $>C(CH_3)_2$, и X и Z одновременно представляют собой $>CH$ - и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или

фрагмент формулы



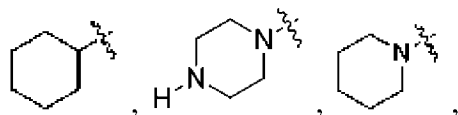
где

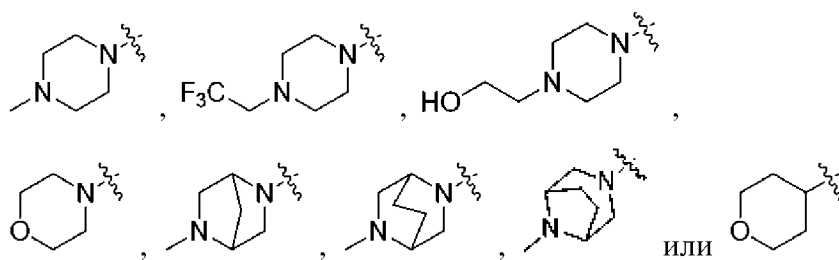
G представляет собой $>N$ - или $>C(H)$ -; и

E представляет собой -O- или $>C(H)-R^{13}$, где R^{13} представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена.

[00228] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ**, **АС** или **АD**, R^{11} представляет собой

фрагмент следующей структуры:





, каждый из которых необязательно замещен при его одном или нескольких атомах углерода галогеном или фрагментом, который представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_4 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен при его одном или нескольких атомах углерода галогеном; или фрагментом, который представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_4 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена; или

(ii) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10\text{F}})_2$.

[00229] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС** или **АД**, R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил.

[00230] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС** или **АД**, R^1 представляет собой C_3 - C_5 карбоцикл.

[00231] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС** или **АД**, R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$.

[00232] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС** или **АД**, R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$.

[00233] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС** или **АД**, R^1 представляет собой циклопропил.

[00234] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС** или **АД**, R^1 представляет собой галоген.

[00235] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС** или **АД**, R^1 представляет собой $-\text{Cl}$.

[00236] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС** или **АД**, R^3 представляет собой $-\text{H}$.

[00237] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС** или **АД**, R^3 представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{F}$.

[00238] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС** или **АД**, R^3 представляет собой $-\text{F}$.

[00239] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС** или **АД**, R^4 представляет собой $-\text{H}$, $-\text{Cl}$ или $-\text{CH}_3$.

[00240] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве

гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^4 представляет собой -H.

[00241] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^4 представляет собой C_1 - C_3 алкил, который необязательно замещен в одном или нескольких положениях одним или несколькими атомами галогена.

[00242] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^4 представляет собой $-CF_3$.

[00243] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^4 представляет собой $-CH_3$.

[00244] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^4 представляет собой галоген.

[00245] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^4 представляет собой $-Cl$.

[00246] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^4 представляет собой $-F$.

[00247] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^5 представляет собой $-CH_3$.

[00248] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^5 представляет собой $-CF_3$.

[00249] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^5 представляет собой -H или $-F$.

[00250] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^5 представляет собой -H.

[00251] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^5 представляет собой $-F$.

[00252] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, каждый R^{10} независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими атомами галогена.

[00253] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, каждый R^{10} независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил, который необязательно и независимо замещен одним или несколькими атомами галогена.

[00254] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, каждый R^{10} независимо представляет собой -H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-Cl$ или $-F$.

[00255] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, каждый R^{10} представляет собой $-CH_3$.

[00256] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве

гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, каждый R^{10} представляет собой -CF₃.

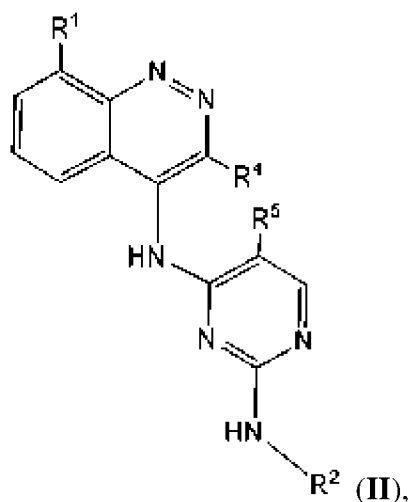
[00257] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, каждый R^{10} представляет собой -Н.

[00258] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, каждый R^{10} представляет собой -F.

[00259] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^{10} представляет собой -Cl.

[00260] В некоторых вариантах осуществления, где R^2 выбран в качестве гетероарильного фрагмента **формулы АВ, АС или АД**, R^{10} представляет собой циклопропил, который необязательно замещен в одном или нескольких положениях углерода галогеном.

[00261] В одном аспекте в данном документе предусмотрено соединение формулы (II),



или его фармацевтически приемлемая соль, где

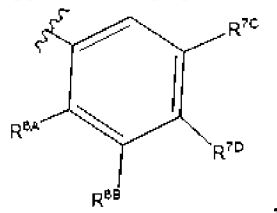
R^1 представляет собой циклопропил, -CH₃ или -Cl (например, -CH₃ или -Cl);

R^4 представляет собой -H или -CH₃;

R^5 представляет собой -H или -F; и

R^2 представляет собой

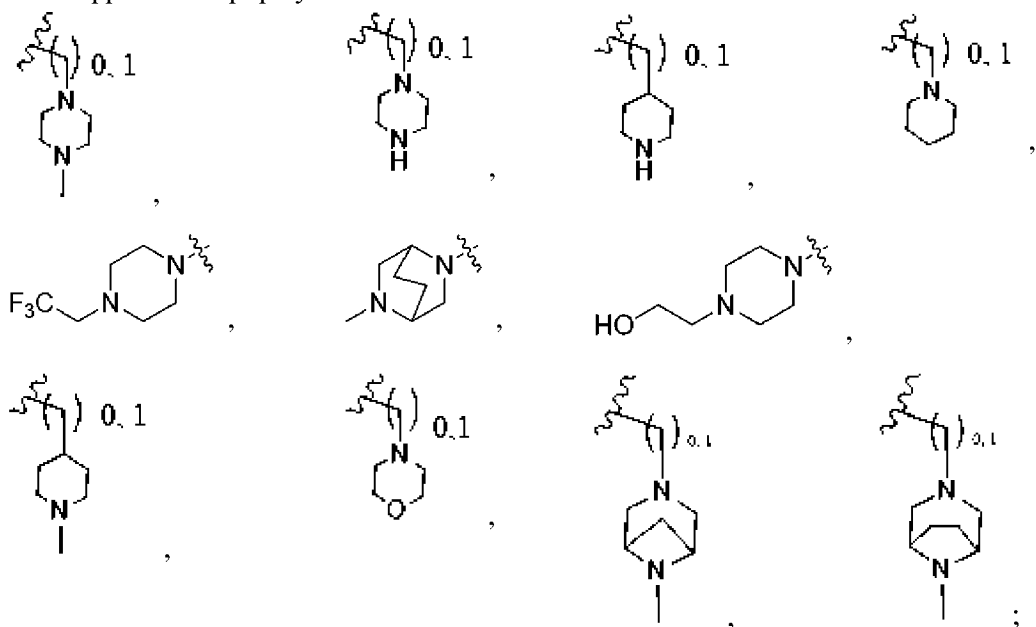
фрагмент формулы



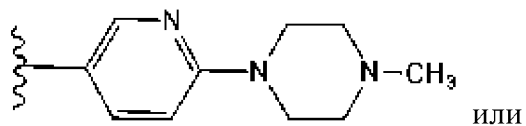
где

один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой -H, а другой представляет собой -H, -F, -Cl, -CH₃ или CF₃;

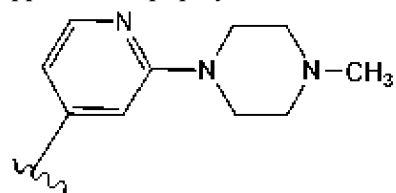
один из R^{7C} и R^{7D} представляет собой -H, а другой представляет собой
 -F;
 -Cl;
 -SO₂NH₂;
 циклогексил;
 трет-бутил или
 фрагмент формулы



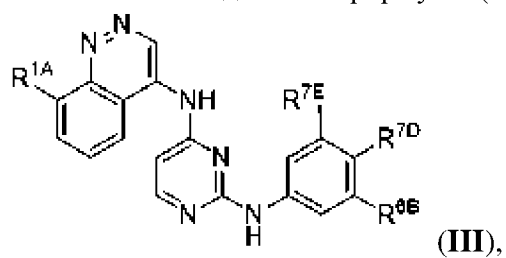
фрагмент формулы



фрагмент формулы

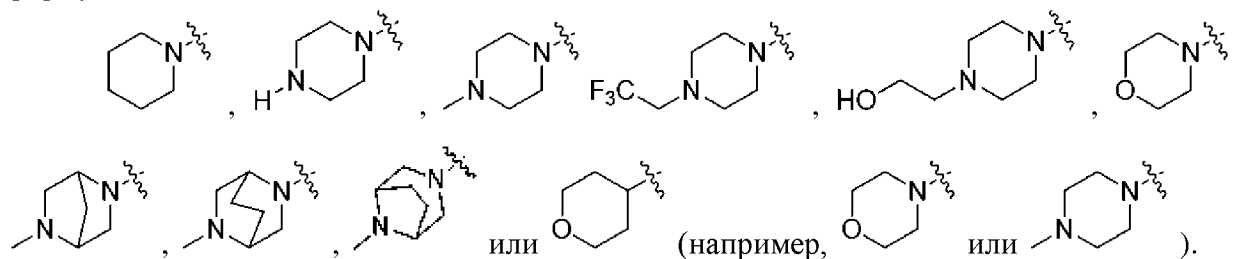


[00262] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III),

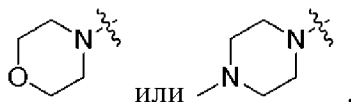


или его фармацевтически приемлемую соль, где
 R^{1A} представляет собой метил или циклопропил;

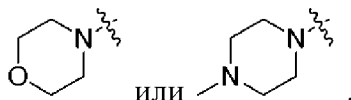
R^{6B} представляет собой -H, -F или -Cl; и
 один из R^{7D} и R^{7E} представляет собой -H, а другой представляет собой гетероцикл
 формулы



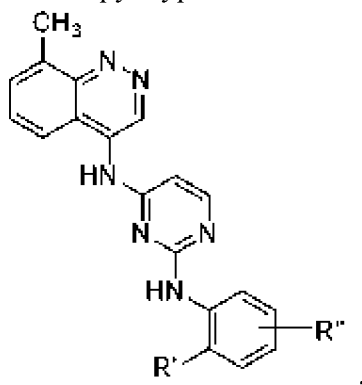
[00263] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^{7D} представляет собой одно из следующего:



[00264] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^{7E} представляет собой одно из следующего:

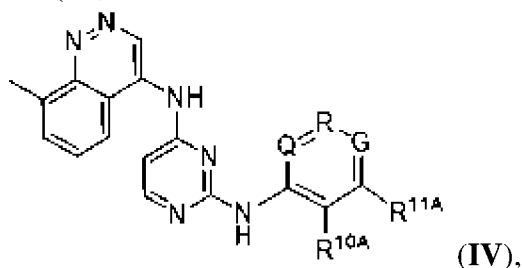


[00265] В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется следующей структурой:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, где R' представляет собой H или F; и R'' находится в положении мета- или пара- по отношению к аминосвязи и представляет собой морфолино или пиперазинил, необязательно N-замещенный с помощью $-CH_3$, $-CH_2CF_3$ или $-CH_2CH_2OH$.

[00266] В некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется формулой (IV),



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, где

один из Q, R или G представляет собой =N-, и

если выбрано, что Q не представляет собой N, то он представляет собой C-R^{10A},

если выбрано, что R не представляет собой N, то он представляет собой C-R^{11A},

если выбрано, что G не представляет собой N, то он представляет собой C-R^{11A}, и

где

R^{10A} независимо для каждого случая выбран из -H, -F, -Cl или C₁-C₃алкила или циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена;

R^{11A} независимо для каждого случая выбран из

-H;

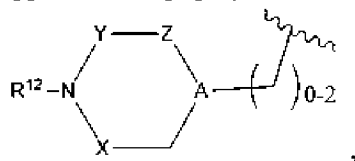
-F или -Cl;

C₁-C₃алкила или циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена;

-SO₂N(R^{10F})₂, где каждый R^{10F} независимо представляет собой -H или C₁-C₄алкил;

C₁-C₆алкила или C₃-C₆карбоцикла;

фрагмента формулы



где

R¹² представляет собой -H, или C₁-C₆алкил, или C₃-C₆карбоцикл, который необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена;

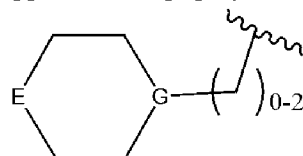
A представляет собой >N- или >C(H)-; и

X, Y и Z определены следующим образом:

Z представляет собой >CH₂, и X и Y независимо представляют собой >CH₂ или >C(CH₃)₂, и X и Y одновременно представляют собой >CH- и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или

Y представляет собой >CH₂ или >C(CH₃)₂, и X и Z одновременно представляют собой >CH- и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или

фрагмента формулы



где

G представляет собой >N- или >C(H)-; и

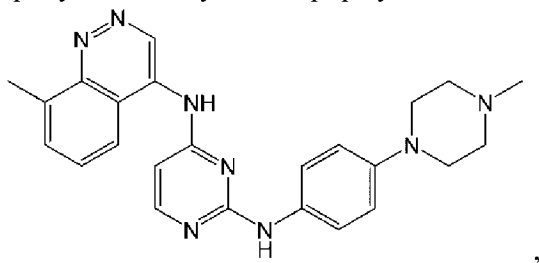
E представляет собой -O- или >C(H)-R¹³, где R¹³ представляет собой -H или C₁-C₆алкил или C₃-C₆карбоцикл, который необязательно замещен гидроксигруппой или одним или

несколькими атомами галогена, при условии, что один из присутствующих R^{11A} не представляет собой -H, -F, -Cl или C_1 - C_3 алкил или C_3 карбоцикл, который необязательно замещен в одном или нескольких положениях галогеном.

[00267] В определенных вариантах осуществления, например, соединение любой из формул (I), (II), (III) или (IV) выбрано из соединений, перечисленных в **таблице 1** (ниже), например, иллюстративных соединений **Ex-10**, **Ex-11**, **Ex-12**, **Ex-13**, **Ex-33**, **Ex-34**, **Ex-57** или **Ex-58**, или любого из них в форме фармацевтически приемлемой соли.

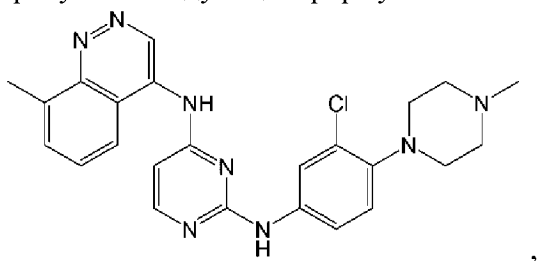
[00268] В различных аспектах и вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, прямое указание на иллюстративные соединения или общую формулу следует понимать как относящееся в качестве альтернативы к соединению его любого раскрытого подрода.

[00269] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется следующей формулой:



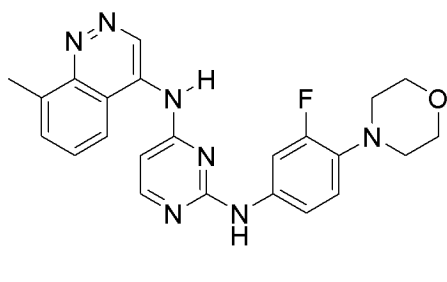
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[00270] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется следующей формулой:



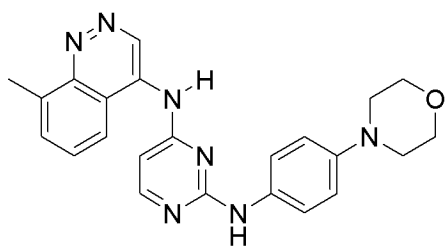
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[00271] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется следующей формулой:



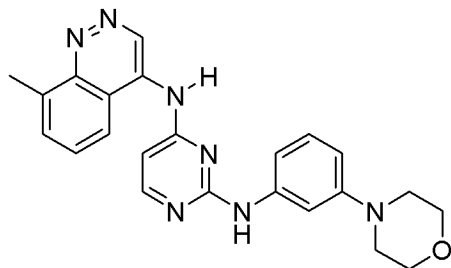
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[00272] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется следующей формулой:



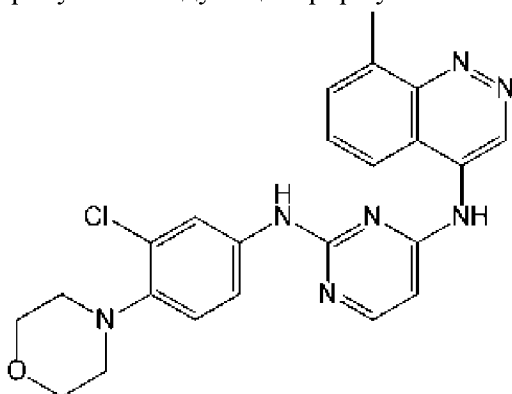
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[00273] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется следующей формулой:



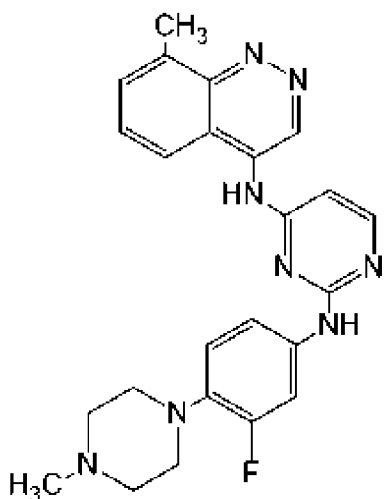
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[00274] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется следующей формулой:



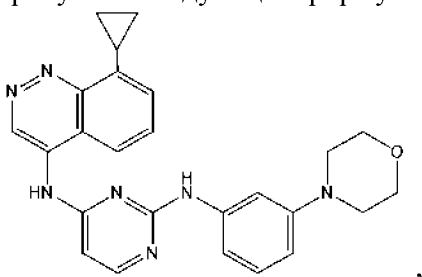
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[00275] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется следующей формулой:



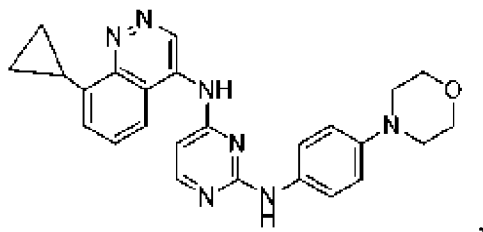
или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[00276] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется следующей формулой:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[00277] В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) характеризуется следующей формулой:



или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

[00278] Во втором варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил, или C_3 - C_5 карбоцикл, или галоген;

R^2 представляет собой арил из по меньшей мере 6 атомов углерода или азотсодержащий гетероарил из по меньшей мере 6 атомов, необязательно замещенный одним или несколькими из

одного или нескольких атомов галогена;

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена, при этом если выбран представляющим собой алкил с длиной цепи, которая больше C_3 , то алкил находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или

гетероарилом R^2 ;

сульфонамида;

моноциклического, бициклического или спироциклического карбоцикла, который необязательно замещен гидроксильной группой, одним или несколькими атомами галогена или одним или несколькими линейными, разветвленными или циклическими алкильными фрагментами из не более 6 атомов углерода, которые необязательно замещены гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный карбоцикл присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует и выбран представляющим собой карбоцикл с большей длиной цепи, чем у циклопропила, то карбоцикл находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R^2 ; или

моноциклического, бициклического или спироциклического гетероцикла, который может содержать не более 3 гетероатомов, которые независимо выбраны из N и O, и который необязательно и независимо замещен одним или несколькими из C_1 - C_6 алкила или C_3 - C_6 карбоцикла, которые необязательно замещены гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный гетероцикл присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует, то указанный гетероцикл находится в положении при ариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с указанным арилом;

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl;

R^4 представляет собой -H или галоген или C_1 - C_3 алкил или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F; и

[00279] R^5 представляет собой -H или -F или C_1 - C_3 алкил или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил или C_3 - C_5 карбоцикл.

[00280] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -CH₃.

[00281] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил.

[00282] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген.

[00283] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой -Cl или -F.

[00284] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил или пиридинил, необязательно замещенный одним или несколькими из

одного или нескольких атомов галогена;

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена, при этом если выбран представляющим собой алкил с длиной цепи, которая больше C_3 , то алкил находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R^2 ;

сульфонамида;

моноциклического, бициклического или спироциклического карбоцикла, который необязательно замещен гидроксильной группой, одним или несколькими атомами галогена или одним или несколькими линейными, разветвленными или циклическими алкильными фрагментами из не более 6 атомов углерода, которые необязательно замещены гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный карбоцикл присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует и выбран представляющим собой карбоцикл с большей длиной цепи, чем у циклопропила, то карбоцикл находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилем R^2 ; или

моноциклического, бициклического или спироциклического гетероцикла, который может содержать не более 3 гетероатомов, которые независимо выбраны из N и O, и который необязательно и независимо замещен одним или несколькими из C_1 - C_6 алкила или C_3 - C_6 карбоцикла, которые необязательно замещены гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный гетероцикл присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует, то указанный гетероцикл находится в положении при ариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с указанным арилом.

[00285] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фенил или пиридинил, замещенный одним или несколькими из

одного или нескольких атомов галогена;

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена, при этом если выбран представляющим собой алкил с длиной цепи, которая больше C_3 , то алкил находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилем R^2 ;

сульфонамида;

моноциклического, бициклического или спироциклического карбоцикла, который необязательно замещен гидроксильной группой, одним или несколькими атомами галогена или одним или несколькими линейными, разветвленными или циклическими алкильными фрагментами из не более 6 атомов углерода, которые необязательно замещены гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный карбоцикл присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует и выбран представляющим собой карбоцикл с большей длиной цепи, чем у циклопропила, то карбоцикл находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилем R^2 ; или

моноциклического, бициклического или спироциклического гетероцикла, который

может содержать не более 3 гетероатомов, которые независимо выбраны из N и O, и который необязательно и независимо замещен одним или несколькими из C₁-C₆алкила или C₃-C₆карбоцикла, которые необязательно замещены гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный гетероцикл присоединен к арилу или гетероарилу R² с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует, то указанный гетероцикл находится в положении при ариле R², которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с указанным арилом.

[00286] В некоторых вариантах осуществления R² замещен одним или несколькими атомами галогена.

[00287] В некоторых вариантах осуществления R² замещен сульфонамидом.

[00288] В некоторых вариантах осуществления R² замещен C₁-C₆алкилом, необязательно замещенным гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена, при этом если выбран представляющим собой алкил с длиной цепи, которая больше C₃, то алкил находится в положении при ариле или гетероариле R², которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R².

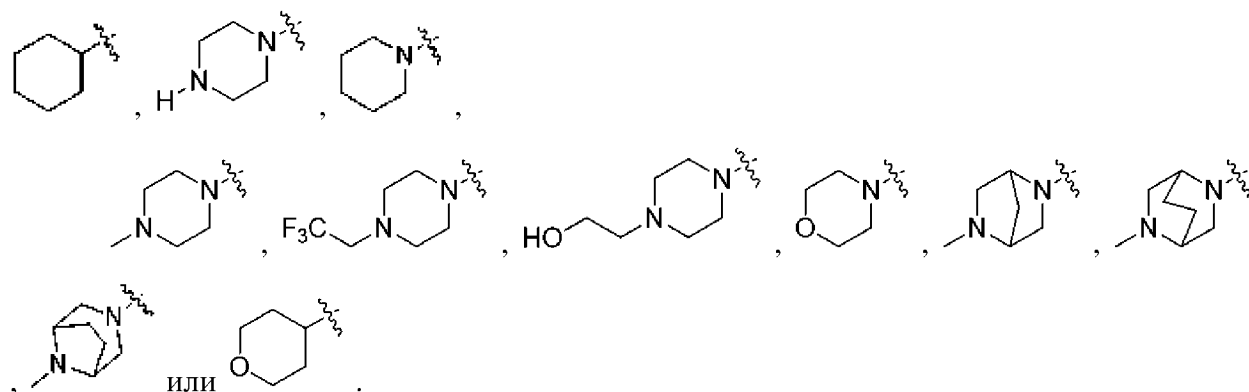
[00289] В некоторых вариантах осуществления R² замещен моноциклическим, бициклическим или спироциклическим карбоциклом, который необязательно замещен гидроксидом, одним или несколькими атомами галогена или одним или несколькими линейными, разветвленными или циклическими алкильными фрагментами из не более 6 атомов углерода, которые необязательно замещены гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный карбоцикл присоединен к арилу или гетероарилу R² с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует и выбран представляющим собой карбоцикл с большей длиной цепи, чем у циклопропила, то карбоцикл находится в положении при ариле или гетероариле R², которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R².

[00290] В некоторых вариантах осуществления R² замещен моноциклическим, бициклическим или спироциклическим гетероциклом, который может содержать не более 3 гетероатомов, которые независимо выбраны из N и O, и который необязательно и независимо замещен одним или несколькими из C₁-C₆алкила или C₃-C₆карбоцикла, которые необязательно замещены гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный гетероцикл присоединен к арилу или гетероарилу R² с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует, то указанный гетероцикл находится в положении при ариле R², которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с указанным арилом.

[00291] В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой пиперазинил, морфолинил, пиперидинил, диазабициклооктанил, диазабициклогептанил или оксанил, который необязательно и независимо замещен одним или несколькими C₁-C₆алкилами, которые необязательно замещены гидроксидом или одним или несколькими

атомами галогена.

[00292] В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой



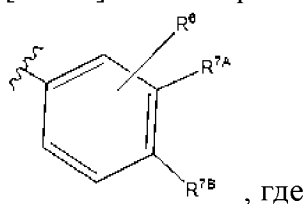
[00293] В некоторых вариантах осуществления карбоцикл или гетероцикл, присоединенный к арилу или гетероарилу R^2 , присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового линкера.

[00294] В некоторых вариантах осуществления карбоцикл или гетероцикл, присоединенный к арилу или гетероарилу R^2 , присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи.

[00295] В некоторых вариантах осуществления карбоцикл или гетероцикл, присоединенный к арилу или гетероарилу R^2 , присоединен к арилу или гетероарилу R^2 в положении при R^2 , которое представляет собой мета- по отношению к аминосвязи, присоединенной к R^2 .

[00296] В некоторых вариантах осуществления карбоцикл или гетероцикл, присоединенный к арилу или гетероарилу R^2 , присоединен к арилу или гетероарилу R^2 в положении при R^2 , которое представляет собой пара- по отношению к аминосвязи, присоединенной к R^2 .

[00297] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой

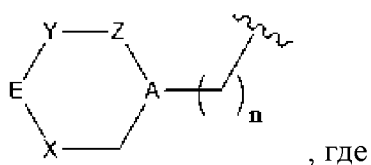


R⁶ представляет собой -H, -F, -Cl или C₁-C₃алкил или циклопропил, который необязательно и независимо замещен одним или несколькими атомами галогена;

один из R^{7A} и R^{7B} представляет собой -H, а другой представляет собой галоген;

-SO₂NR^{7F}₂, при этом каждый R^{7F} независимо представляет собой -H или линейный или разветвленный алкил из не более 4 атомов углерода;

C₁-C₆алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; или



А представляет собой >N- или >C(H)-;

Е представляет собой -O-, $>N(R^8)$ или $>C(H)-R^{13}$;

R⁸ представляет собой -H или C₁-C₆алкил или C₃-C₆карбоцикл, который необязательно замещен гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена;

R¹³ представляет собой -H или C₁-C₆алкил или C₃-C₆карбоцикл, который необязательно замещен гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена; и

n равняется 0, 1 или 2, и

если E представляет собой $>N(R^8)$, то X , Y и Z определены следующим образом:

Z представляет собой $>\text{CH}_2$, и X и Y независимо представляют собой $>\text{CH}_2$ или $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$, или X и Y одновременно представляют собой $>\text{CH}-$ и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или

Y представляет собой $>\text{CH}_2$ или $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$, и X и Z одновременно представляют собой $>\text{CH}-$ и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика, и

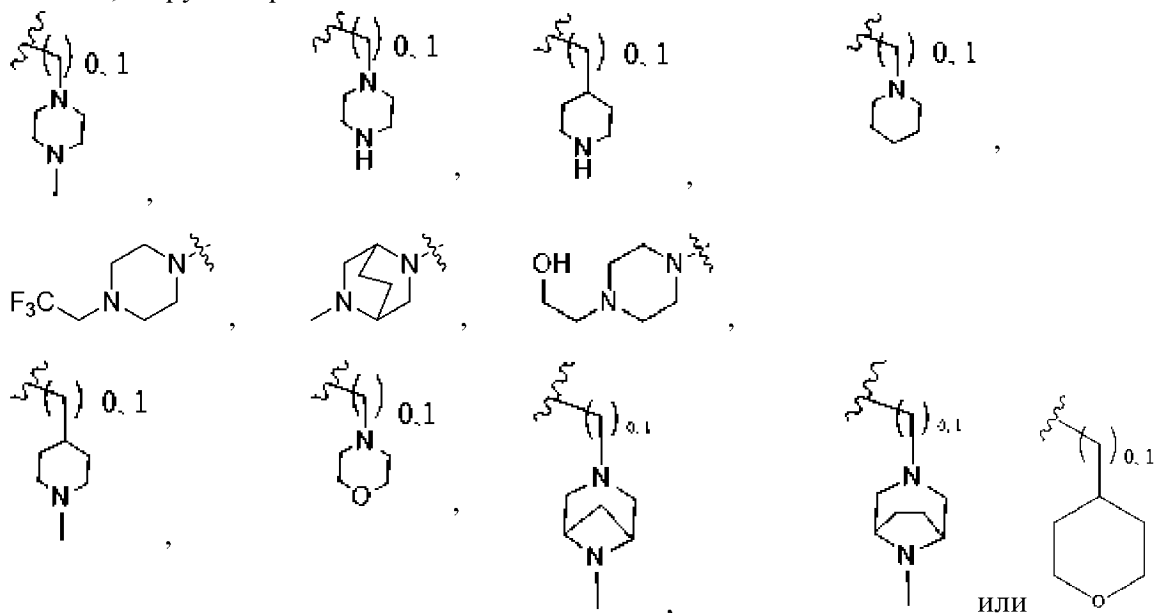
если E представляет собой -O- или $>C(H)-R^{13}$, то X, Y и Z представляют собой $>CH_2$.

[00298] В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой -H, -F, -Cl, -CH₃ или -CF₃.

[00299] В некоторых вариантах осуществления p равняется 0 или 1.

[00300] В некоторых вариантах осуществления n равняется 0.

[00301] В некоторых вариантах осуществления один из R^{7A} и R^{7B} представляет собой -H, а другой представляет собой



[00302] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -Н.

[00303] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -F или -Cl.

[00304] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -F.

[00305] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой -Cl.

[00306] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1 - C_3 алкил или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F.

[00307] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген.

[00308] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-CF_3$.

[00309] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой $-CH_3$.

[00310] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -H.

[00311] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -Cl.

[00312] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -F.

[00313] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F.

[00314] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой -H.

[00315] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-CH_3$.

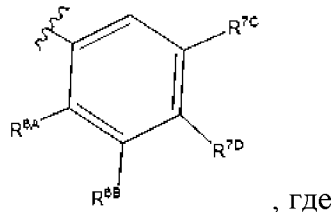
[00316] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-CF_3$.

[00317] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой -F или -Cl.

[00318] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, где

R^1 представляет собой $-CH_3$ или -Cl;

R^2 представляет собой



один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой -H, а другой представляет собой -H, -F, -Cl, $-CH_3$ или CF_3 ;

один из R^{7C} и R^{7D} представляет собой -H, а другой представляет собой

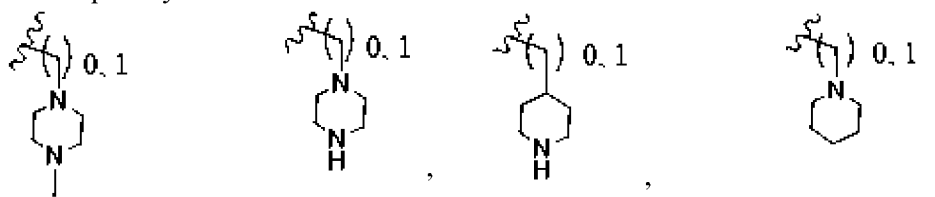
-F;

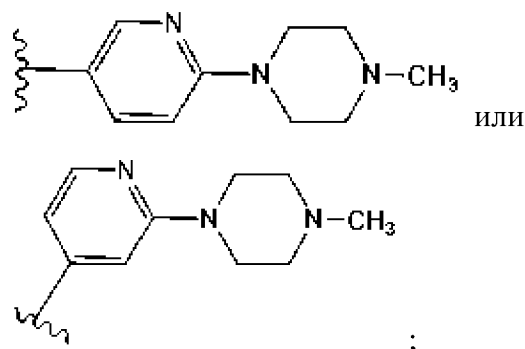
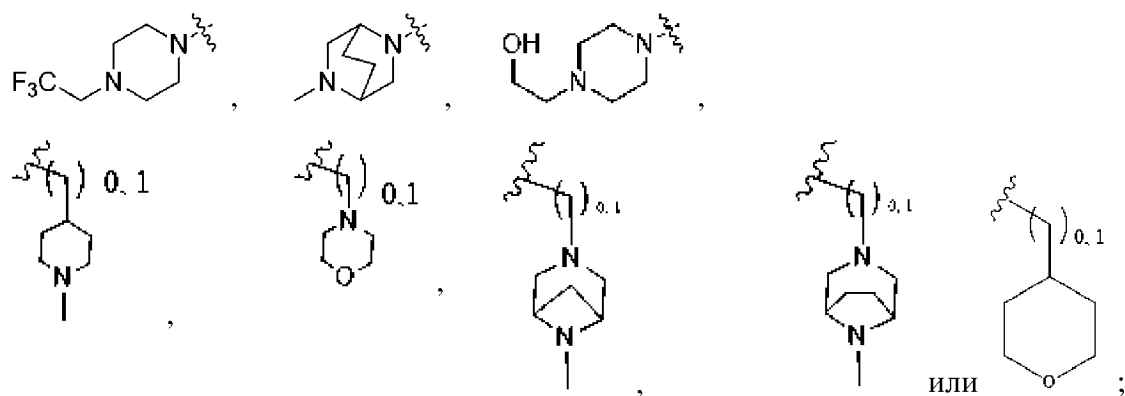
-Cl;

$-SO_2NH_2$;

циклогексил;

трет-бутил или





R^4 представляет собой $-H$ или $-CH_3$; и

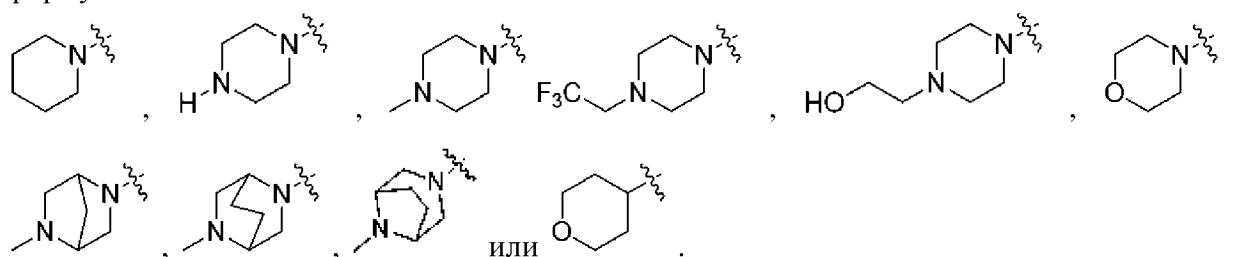
R^5 представляет собой $-H$ или $-F$.

[00319] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, где

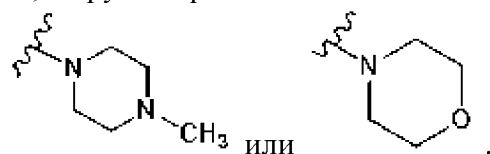
R^{1A} представляет собой метил или циклопропил;

R^{6B} представляет собой $-H$, $-F$ или $-Cl$; и

один из R^{7D} и R^{7E} представляет собой $-H$, а другой представляет собой гетероцикл формулы

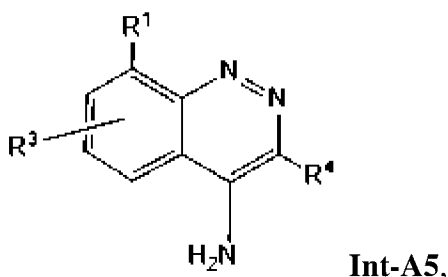


[00320] В некоторых вариантах осуществления один из R^{7D} и R^{7E} представляет собой $-H$, а другой представляет собой гетероцикл формулы



[00321] В определенных вариантах осуществления, например, соединение любой из формул (I), (II), (III) и (IV) выбрано из соединения в таблице 1 или таблице 4 или его фармацевтически приемлемой соли.

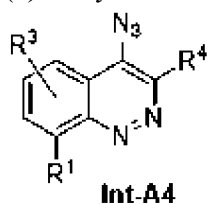
[00322] В одном аспекте в данном документе предусмотрены соединения формулы **Int-A5**,



или их соль, где R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил или хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^3 находится в мета-положении по отношению к R^1 и представляет собой -H, -Cl или -F. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -H, -CH₃ или -F.

[00323] Также в данном документе предусмотрен способ получения Int-A5 или его соли, включающий:

(а) получение соединения формулы IntA-4,



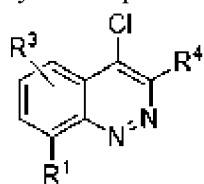
, и восстановление азидной функциональной группы до функциональной группы amino с применением катализируемого палладием восстановления,

где

R^1 представляет собой C₁-C₅алкил, или C₃-C₅карбоцикл, или галоген;

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl; и

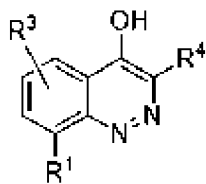
R^4 представляет собой -H, галоген, или C₁-C₃алкил, или C₃карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими -F. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает способ получения соединения формулы Int-A4 путем обработки соединения формулы Int-A3,



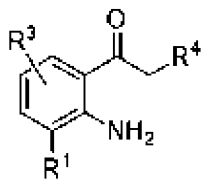
Int-A3, азидом натрия, где R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как

определено для соединения формулы Int-A4. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает способ получения соединения формулы Int-A3 путем

обработки соединения формулы Int-A2,



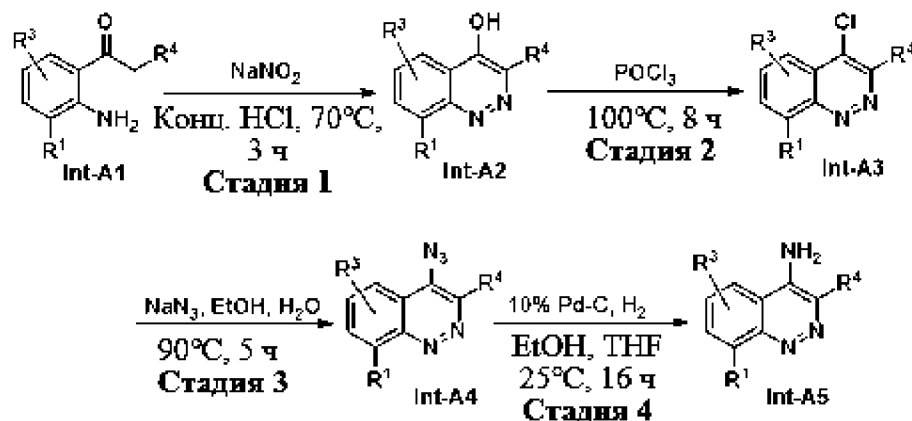
Int-A2, фосфорокситрихлоридом, где R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы Int-A4. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает способ получения соединения формулы Int-A2 путем обработки соединения формулы Int-A1,



Int-A1, или его соли нитритом натрия в растворе кислоты, где R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы Int-A4.

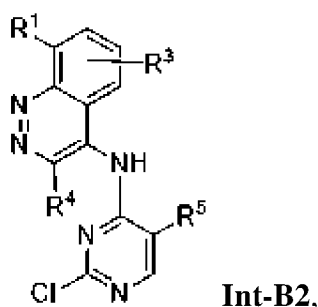
[00324] В одном варианте осуществления соединения формулы **Int-A5** получают с помощью управляемой нитритом натрия циклизации 1-амино-2-алкилкетоарильного соединения Int-A1 с получением соединения формулы **Int-A2**, которое далее превращают в его хлорсодержащий аналог путем обработки с помощью $POCl_3$ с получением хлорциннолинового соединения формулы **Int-A3**, которое далее превращают в соответствующий азид формулы **Int-A4** путем обработки азидом натрия. Катализируемое металлическим палладием восстановление соединения формулы **Int-A4** обеспечивает получение соединения формулы **Int-A5**.

[00325] В другом аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы **Int-A5**, включающий:



где R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено в данном документе.

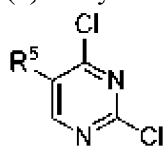
[00326] В одном аспекте в данном документе предусмотрены соединения формулы **Int-B2**,



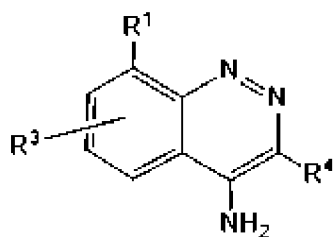
или их соль, где R^1 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил или хлор. В некоторых вариантах осуществления R^3 находится в мета-положении по отношению к R^1 и представляет собой -H, -Cl или -F. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой -H, -CH₃ или -F. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой -H, -CH₃ или -F.

[00327] Также в данном документе предусмотрен способ получения соединения Int-B2 или его соли, включающий:

(а) получение соединения формулы Int-B1,



Int-B1, и осуществление его реакции с соединением формулы Int-A5,



Int-A5, в присутствии палладиевого катализатора для

реакции сочетания, где

R^1 представляет собой C₁-C₅алкил, или C₃-C₅карбоцикл, или галоген;

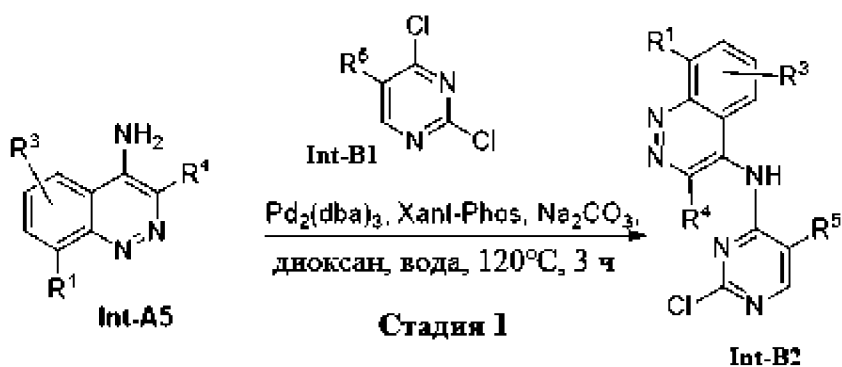
R^3 представляет собой -H, -F или -Cl;

R^4 представляет собой -H, галоген, или C₁-C₃алкил, или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F; и

R^5 представляет собой -H, -F, или C₁-C₃алкил, или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F.

[00328] Соответственно, в одном варианте осуществления соединения формулы **Int-B2** получают путем осуществления катализируемой палладием реакции сочетания хлорпиримидинового соединения **Int-B1** с аминопиридиноловым соединением **Int-A5**, где R^1 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в данном документе.

[00329] В одном аспекте в данном документе предусмотрен способ получения соединений формулы **Int-B2**,



где R^1 , R^3 , R^4 , и R^5 являются такими, как определено в данном документе.

[00330] Получение других иллюстративных соединений представлено в данном документе ниже.

[00331] Изложение перечня химических групп в любом определении переменной в данном документе включает определения этой переменной в виде любой отдельной группы или комбинации перечисленных групп. Изложение варианта осуществления для переменной в данном документе включает этот вариант осуществления в виде любого отдельного варианта осуществления или в комбинации с любыми другими вариантами осуществления или их частями. Изложение варианта осуществления в данном документе включает этот вариант осуществления в виде любого отдельного варианта осуществления или в комбинации с любыми другими вариантами осуществления или их частями.

Фармацевтические композиции, комбинации, наборы и введение

[00332] В данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, содержит терапевтически и/или профилактически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, могут дополнительно содержать одно или несколько дополнительных терапевтических средств (например, антипролиферативных средств, например противораковых средств).

[00333] Описанные в данном документе фармацевтические композиции можно получать с помощью любого способа, известного в области фармакологии. Как правило, такие способы получения включают обеспечение объединения описанного в данном документе соединения (т. е. "активного ингредиента") с носителем или вспомогательным веществом и/или одним или несколькими другими добавочными ингредиентами, а затем, при необходимости и/или при желании, формование и/или упаковывание продукта в требуемую одно- или многодозовую единицу дозирования. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции выполняют с возможностью перорального введения.

[00334] Фармацевтические композиции можно получать, упаковывать и/или продавать в нефасованном виде, в виде единичной стандартной дозы и/или в виде нескольких единичных стандартных доз. "Стандартная доза" представляет собой обособленное количество фармацевтической композиции, содержащей предварительно определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента, как правило, равняется дозировке активного ингредиента, которая будет вводится субъекту, и/или подходящей доле такой дозировки, такой как половина или одна третья такой дозировки.

[00335] Относительные количества активного ингредиента (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли), фармацевтически приемлемого носителя или вспомогательного вещества и/или любых дополнительных ингредиентов в описанной в данном документе фармацевтической композиции будут варьироваться в зависимости, например, от видовой принадлежности, размера и/или состояния подвергаемого лечению субъекта и от пути, которым композиция подлежит введению. Композиция может содержать от 0,1% до 100% (вес./вес.) активного ингредиента.

[00336] Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, применяемые в изготовлении предусмотренных фармацевтических композиций, включают инертные разбавители, диспергирующие и/или гранулирующие средства, поверхностно-активные средства и/или эмульгаторы, разрыхлители, связующие средства, консерванты, буферные средства, смазывающие средства и/или масла. Также в композиции могут присутствовать вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев, красящие средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусо-ароматические средства и средства для улучшения запаха.

[00337] Примеры разбавителей включают карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат кальция, фосфат дикальция, сульфат кальция, гидрофосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, сорбит, инозит, хлорид натрия, сухой крахмал, кукурузный крахмал, порошкообразный сахар и их смеси.

[00338] Примеры гранулирующих и/или диспергирующих средств включают картофельный крахмал, кукурузный крахмал, тапиоковый крахмал, натрия крахмала гликолят, глины, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, цитрусовый жом, агар, бентонит, целлюлозу и переработанный лесоматериал, природную губку, катионообменные смолы, карбонат кальция, силикаты, карбонат натрия, поперечно сшитый поли(винилпирролидон) (кросповидон), карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмала гликолят), карбоксиметилцеллюлозу, поперечно сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (кроскармеллозу), метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал (крахмал 1500), микрокристаллический крахмал, водонерастворимый крахмал, карбоксиметилцеллюлозу кальция, алюмосиликат магния (Veegum), лаурилсульфат натрия, соединения четвертичного аммония и их смеси.

[00339] Примеры поверхностно-активных средств и/или эмульгаторов включают

природные эмульгаторы (например, аравийскую камедь, агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, трагакант, ирландский мох, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яичный желток, казеин, шерстяной жир, холестерин, воск и лецитин), коллоидальные глины (например, бентонит (силикат алюминия) и Veegum (алюмосиликат магния)), длинноцепочечные производные аминокислот, высокомолекулярные спирты (например, стеариловый спирт, цетиловый спирт, олеиловый спирт, моностеарат триацетина, дистеарат этиленгликоля, глицерилмоностеарат и моностеарат пропиленгликоля, поливиниловый спирт), карбомеры (например, карбоксиполиметилен, полиакриловую кислоту, полимер акриловой кислоты и полимер карбоксивинила), каррагинан, целлюлозные производные (например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, порошкообразную целлюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу), сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (например, полиоксиэтиленсорбитана монолаурат (Tween[®] 20), полиоксиэтиленсорбитан (Tween[®] 60), полиоксиэтиленсорбитана моноолеат (Tween[®] 80), сорбитана монопальмитат (Span[®] 40), сорбитана моностеарат (Span[®] 60), сорбитана тристеарат (Span[®] 65), глицерилмоноолеат, сорбитана моноолеат (Span[®] 80), сложные эфиры полиоксиэтилена (например, полиоксиэтилена моностеарат (Mytj[®] 45), производные полиоксиэтилена и гидрогенизированного касторового масла, полиэтоксилированное касторовое масло, полиоксиметилена стеарат и Solutol[®]), сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот (например, Cremophor[®]), эфиры полиоксиэтилена (например, лауриловый эфир полиоксиэтилена (Brij[®] 30)), поли(винилпирролидон), диэтиленгликоля монолаурат, триэтаноламина олеат, олеат натрия, олеат калия, этилолеат, олеиновую кислоту, этиллаурат, лаурилсульфат натрия, Pluronic[®] F-68, полуксамер P-188, бромид четвертичного аммония, хлорид цетилпиридиния, хлорид бензалкония, докузат натрия и/или их смеси.

[00340] Примеры связующих средств включают крахмал (например, кукурузный крахмал и крахмальную пасту), желатин, сахара (например, сахарозу, глюкозу, декстрозу, декстрин, мелласу, лактозу, лактитол, маннит и т. д.), природные и синтетические камеди (например, аравийскую камедь, альгинат натрия, экстракт ирландского моха, камедь кассии, камедь гхатти, экстракт слизи оболочки семян подорожника, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, ацетилцеллюлозу, поли(винилпирролидон), алюмосиликат магния (Veegum[®]) и арабиногалактан лиственницы), альгинаты, полиоксидэтилена, полиэтиленгликоль, неорганические соли кальция, кремниевую кислоту, полиметакрилаты, воски, воду, спирт и/или их смеси.

[00341] Примеры консервантов включают антиоксиданты, хелатирующие средства, противомикробные консерванты, противогрибковые консерванты, противопротозойные консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты и другие консерванты. В

определенных вариантах осуществления консервант представляет собой антиоксидант. В других вариантах осуществления консервант представляет собой хелатирующее средство.

[00342] Примеры антиоксидантов включают альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, монотиоглицерин, метабисульфит калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и сульфит натрия.

[00343] Примеры хелатирующих средств включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) и ее соли и гидраты (например, эдетат натрия, эдетат динатрия, эдетат тринатрия, эдетат кальция и динатрия, эдетат дикалия и т. п.), лимонную кислоту и ее соли и гидраты (например, моногидрат лимонной кислоты), фумаровую кислоту и ее соли и гидраты, яблочную кислоту и ее соли и гидраты, фосфорную кислоту и ее соли и гидраты и винную кислоту и ее соли и гидраты. Примеры противомикробных консервантов включают хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, хлорид цетилпиридиния, хлоргексидин, хлоробутанол, хлоркрезол, хлороксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидмочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль и тимеросал.

[00344] Примеры противогрибковых консервантов включают бутилпарабен, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту, гидроксибензойную кислоту, бензоат калия, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия и сорбиновую кислоту.

[00345] Примеры спиртовых консервантов включают этанол, полиэтиленгликоль, фенол, феноловые соединения, бисфенол, хлоробутанол, гидроксибензоат и фенилэтиловый спирт.

[00346] Примеры кислотных консервантов включают витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонную кислоту, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, сорбиновую кислоту и фитиновую кислоту.

[00347] Другие консерванты включают токоферол, ацетат токоферола, детероксима мезилат, цетримид, бутилированный гидроксианизол (БНА), бутилированный гидрокситолуол (БНТ), этилендиамин, лаурилсульфат натрия (SLS), лаурилэфирсульфат натрия (SLES), бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит калия, метабисульфит калия, Glydant[®] Plus, Phenonip[®], метилпарабен, Germall[®] 115, Germaben[®] II, Neolone[®], Kathon[®] и Euxyl[®].

[00348] Примеры буферных средств включают цитратные буферные растворы, ацетатные буферные растворы, фосфатные буферные растворы, хлорид аммония, карбонат кальция, хлорид кальция, цитрат кальция, глюбионат кальция, глюцептат кальция, глюконат кальция, D-глюконовую кислоту, глицерофосфат кальция, лактат кальция, пропановую кислоту, левулинат кальция, пентановую кислоту, двухосновный фосфат кальция, фосфорную кислоту, трехосновный фосфат кальция, гидроксид-фосфат кальция, ацетат калия, хлорид калия, глюконат калия, смеси калия, двухосновный фосфат

калия, одноосновный фосфат калия, смеси фосфатов калия, ацетат натрия, бикарбонат натрия, хлорид натрия, цитрат натрия, лактат натрия, двухосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат натрия, смеси фосфатов натрия, трометамин, гидроксид магния, гидроксид алюминия, альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт и их смеси.

[00349] Примеры смазывающих средств включают стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, диоксид кремния, тальк, солод, глицерилбегенат, гидрогенизированные растительные масла, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, лаурилсульфат магния, лаурилсульфат натрия и их смеси.

[00350] Примеры природных масел включают масло миндаля, абрикосовых косточек, авокадо, бабассу, бергамота, семян черной смородины, бурачника, можжевельника, ромашки, канолы, тмина, карнаубы, клещевины, корицы, какао-масло, масло кокоса, жир печени трески, масло кофейного дерева, кукурузы, семян хлопка, эму, эвкалипта, примулы вечерней, рыбий жир, масло семян льна, герани, тыквы, виноградных косточек, лесного ореха, иссопа, изопропилмиристат, масло жожоба, ореха лакового дерева, лавандина, лаванды, лимона, лица кубебы, ореха макадамии, мальвы, манговых косточек, семян пенника лугового, норковый жир, масло мускатного ореха, оливки, апельсина, жир исландского берикса, пальмовое масло, масло ядра кокосового ореха, персиковых косточек, арахиса, семян мака, семян тыквы, семян рапса, рисовых отрубей, розмарина, сафлора, сандалового дерева, камелии сасанква, чабреца, облепихи, кунжута, масло ши, силикон, масло сои, подсолнечника, чайного дерева, артишока, камелии, ветивера, грецкого ореха и зародышей пшеницы. Иллюстративные синтетические масла включают без ограничения бутилстеарат, каприловый триглицерид, капроновый триглицерид, циклометикон, диэтилсебацат, диметикон 360, изопропилмиристат, минеральное масло, октилдодеканол, олеиловый спирт, силиконовое масло и их смеси.

[00351] Жидкие лекарственные формы, например, для перорального и парентерального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к активным ингредиентам жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в уровне техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (например, масла семени хлопка, земляного ореха, кукурузы, зародышей, оливок, клещевины и кунжута), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения могут включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, вкусо-ароматические средства и средства для улучшения запаха. В определенных вариантах осуществления для парентерального введения активный ингредиент смешивают с солюбилизующими

средствами, такими как Cremophor[®], спирты, масла, модифицированные масла, гликоли, полисорбаты, циклодекстрины, полимеры и их смеси.

[00352] Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или маслосодержащие суспензии, можно составлять в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, представлена вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в получении инъекционных лекарственных средств применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00353] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной средой перед применением.

[00354] Для продления эффекта лекарственного средства часто требуется замедление поглощения лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Тогда скорость поглощения лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая в свою очередь может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы замедленного поглощения введенной парентерально лекарственной формы можно достичь путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде-носителе.

[00355] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активный ингредиент смешивают с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или (a) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, (b) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, (c) увлажняющими средствами, такими как глицерин, (d) разрыхлителями, такими как агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, (e) замедляющими растворение средствами, такими как парафин, (f)

ускорителями поглощения, такими как соединения четвертичного аммония, (g) смачивающими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и глицерина моностеарат, (h) поглощающими веществами, такими как каолиновая и бентонитовая глина, и (i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может включать буферное средство.

[00356] Твердые композиции подобного типа могут использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т. п. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с использованием покрытий и оболочек, таких как кишечнорастворимое покрытие и другие покрытия, широко известные в области фармакологии. Они могут необязательно содержать средства, придающие непрозрачность, и могут предусматривать такую композицию, что они высвобождают активный(-ые) ингредиент(-ы), только или преимущественно в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры инкапсулирующих композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа могут использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т. п.

[00357] Активный ингредиент может находиться в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с использованием покрытий и оболочек, таких как кишечнорастворимое покрытие, покрытие, контролирующее высвобождение, и другие покрытия, широко известные в области фармацевтического составления. В таких твердых лекарственных формах активный ингредиент может быть смешан с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. В соответствии со стандартной практикой такие лекарственные формы могут содержать дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие добавки для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут содержать буферные средства. Они могут необязательно содержать средства, придающие непрозрачность, и могут предусматривать такую композицию, что они высвобождают активный(-ые) ингредиент(-ы), только или преимущественно в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры инкапсулирующих средств, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

[00358] Лекарственные формы для местного и/или трансдермального введения

описанного в данном документе соединения могут включать мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, жидкости для распыления, средства для ингаляции и/или пластыри. Как правило, активный ингредиент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом и/или любыми требуемыми консервантами и/или буферами, насколько это необходимо. Кроме того, настоящее изобретение предполагает применение трансдермальных пластырей, которые часто характеризуются дополнительным преимуществом, состоящим в обеспечении контролируемой доставки активного ингредиента в организм. Такие лекарственные формы можно получать, например, путем растворения и/или диспергирования активного ингредиента в надлежащей среде. В качестве альтернативы или дополнительно скорость можно контролировать путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, и/или путем диспергирования активного ингредиента в полимерной матрице и/или гелеобразном средстве.

[00359] Подходящие устройства для применения при доставке фармацевтических композиций для внутрикожного введения, описанных в данном документе, включают устройства с короткой иглой. Композиции для внутрикожного введения можно вводить с помощью устройств, которые ограничивают эффективную длину проникания иглы в кожу. В качестве альтернативы или дополнительно можно использовать традиционные шприцы классическим способом внутрикожного введения Манту. Подходят устройства для струйного инъекционного введения, которые доставляют жидкие составы в дерму с помощью струйного инжектора жидкости и/или иглы, которая пробивает роговой слой эпидермиса и создает струю, которая достигает дермы. Подходят устройства для баллистической доставки порошка/частиц, в которых применяется сжатый газ для ускорения соединения в форме порошка через внешние слои кожи до дермы.

[00360] Составы, подходящие для местного введения, включают без ограничения жидкие и/или полужидкие препараты, такие как линименты, лосьоны, эмульсии типа "масло в воде" и/или "вода в масле", такие как кремы, мази, и/или пасты, и/или растворы, и/или суспензии. Местно доставляемые составы могут, например, содержать от приблизительно 1% до приблизительно 10% (вес./вес.) активного ингредиента, хотя концентрация активного ингредиента может достигать предела растворимости активного ингредиента в растворителе. Составы для местного введения могут дополнительно содержать один или несколько из дополнительных ингредиентов, описанных в данном документе.

[00361] Композиции для ректального или вагинального введения, как правило, представляют собой суппозитории, которые можно получать путем смешивания конъюгатов, описанных в данном документе, с подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, такими как какао-масло, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, тают в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активный ингредиент.

[00362] Описанную в данном документе фармацевтическую композицию можно получать, упаковывать и/или продавать в виде состава, подходящего для введения пульмональным способом через ротовую полость. Такой состав может содержать сухие частицы, которые содержат активный ингредиент и которые характеризуются диаметром в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 7 нанометров или от приблизительно 1 до приблизительно 6 нанометров. Такие композиции для удобства находятся в форме сухих порошков для введения с применением устройства, содержащего резервуар для сухого порошка, к которому может быть направлен поток пропеллента для диспергирования порошка, и/или с применением самовытесняющего диспергирующего контейнера для растворителя/порошка, такого как устройство, содержащее активный ингредиент, растворенный и/или суспендированный в пропелленте с низкой температурой кипения в герметично закрытом контейнере. Такие порошки содержат частицы, где по меньшей мере 98% частиц по весу характеризуются диаметром более 0,5 нанометра и по меньшей мере 95% частиц по количеству характеризуются диаметром менее 7 нанометров. В качестве альтернативы меньшей мере 95% частиц по весу характеризуются диаметром более 1 нанометра и по меньшей мере 90% частиц по количеству характеризуются диаметром менее 6 нанометров. Композиции в виде сухого порошка могут включать твердый мелкодисперсный порошковый разбавитель, такой как сахар, и для удобства представлены в форме стандартной дозы.

[00363] Пропелленты с низкой температурой кипения в общем включают жидкие пропелленты с точкой кипения ниже 65°F при атмосферном давлении. Как правило, пропеллент может составлять от 50 до 99,9% (вес./вес.) композиции, а активный ингредиент может составлять от 0,1 до 20% (вес./вес.) композиции. Пропеллент может дополнительно содержать дополнительные ингредиенты, такие как жидкое неионогенное и/или твердое анионное поверхностно-активное вещество и/или твердый разбавитель (которые могут характеризоваться размером частиц такого же порядка, что и частицы, содержащие активный ингредиент).

[00364] Описанные в данном документе фармацевтические композиции, составленные для доставки пульмональным способом, могут обеспечивать активный ингредиент в форме капель раствора и/или суспензии. Такие составы можно получать, упаковывать и/или продавать в виде водных и/или разбавленных спиртовых растворов и/или суспензий, необязательно стерильных, содержащих активный ингредиент, и их можно удобно вводить с применением любого устройства для распыления в виде аэрозоля и/или распыления в виде мелких капель. Такие составы могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, включая без ограничения вкусо-ароматическое средство, такое как сахарин натрия, летучее масло, буферное средство, поверхностно-активное вещество и/или консервант, такой как метилгидроксibenзоат. Капли, обеспечиваемые при этом пути введения, могут характеризоваться средним диаметром, находящимся в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 200 нанометров.

[00365] Описанные в данном документе составы, будучи применимыми для доставки пульмональным способом, являются применимыми для интраназальной доставки описанной в данном документе фармацевтической композиции. Другой состав, подходящий для интраназального введения, представляет собой крупный порошок, содержащий активный ингредиент и содержащий частицы со средним размером от приблизительно 0,2 до 500 микрометров. Такой состав вводят путем быстрого вдыхания через носовой ход из контейнера с порошком, удерживаемого вплотную к ноздрям.

[00366] Составы для назального введения могут, например, содержать от приблизительно всего лишь 0,1% (вес./вес.) вплоть до 100% (вес./вес.) активного ингредиента и могут содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в данном документе.

[00367] Описанную в данном документе фармацевтическую композицию можно получать, упаковывать и/или продавать в составе для буккального введения. Такие составы могут, например, находиться в форме таблетки и/или пастилки для рассасывания, изготовленной с применением общепринятых способов, и могут содержать, например, от 0,1 до 20% (вес./вес.) активного ингредиента, при этом оставшаяся часть содержит перорально растворимую и/или разложимую композицию и необязательно один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в данном документе. В качестве альтернативы составы для буккального введения могут содержать порошок и/или распыляемый в виде аэрозоля и/или распыляемый мелкими каплями раствор и/или суспензию, содержащие активный ингредиент. Такие порошкообразные распыляемые в виде аэрозоля и/или распыляемые в виде аэрозоля составы при диспергировании могут характеризоваться средним размером частицы и/или капли, находящимся в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 200 нанометров, и могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, описанных в данном документе.

[00368] Описанную в данном документе фармацевтическую композицию можно получать, упаковывать и/или продавать в составе для офтальмологического введения. Такие составы могут, например, находиться в форме глазных капель, включающих, например, 0,1-1,0% (вес./вес.) раствор и/или суспензию активного ингредиента в водном или масляном жидком носителе или вспомогательном веществе. Такие капли могут дополнительно содержать буферные средства, соли и/или один или несколько других дополнительных ингредиентов, описанных в данном документе. Другие вводимые офтальмологическим путем составы, которые применимы, включают составы, которые содержат активный ингредиент в микрокристаллической форме и/или в виде липосомного препарата. Также предполагается, что ушные капли и/или глазные капли находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[00369] Хотя описания фармацевтических композиций, предусмотренных в данном документе, по существу направлены на фармацевтические композиции, который подходят для введения людям, специалисту в данной области будет понятно, что такие композиции

в общем подходят для введения животным всех видов. Широко известна модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, с целью сделать композиции подходящими для введения различным животным, и ветеринарный фармацевт обычной квалификации может продумать и/или осуществить такую модификацию с использованием обычного экспериментирования.

[00370] Описанное в данном документе терапевтическое средство (например, соединение по настоящему изобретению) или композицию на его основе можно вводить любым путем, в том числе энтеральным (например, пероральным), парентеральным, внутривенным, внутримышечным, внутриартериальным, интрамедуллярным, интратекальным, подкожным, интравентрикулярным, трансдермальным, внутрикожным, ректальным, внутривлагалищным, внутрибрюшинным, местным (как с помощью порошков, мазей, кремов и/или капель), офтальмологическим, мукозальным, назальным, буккальным, подъязычным; с помощью интратрахеального вливания, бронхиального вливания и/или ингаляции; и/или в виде спрея для ротовой полости, назального спрея и/или аэрозоля. В частности, предполагаемыми путями являются пероральное введение, внутривенное введение (например, системное внутривенное инъекционное введение), местное введение через кровь и/или лимфу и/или прямое введение в пораженный участок. Как правило, наиболее подходящий путь введения будет зависеть от ряда факторов, таких как природа средства (например, его стабильность в среде желудочно-кишечного тракта) и/или состояние субъекта (например, способен ли субъект переносить пероральное введение). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию составляют для перорального введения.

[00371] В некоторых случаях может быть преимуществом введение соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы I или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли) в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Например, для лечения рака может быть преимущественным введение соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы I или ее подформулы или его фармацевтически приемлемой соли) в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, например, независимо выбранными из противоракового средства (например, химиотерапевтического средства), средства иммунотерапии (например, ингибитора иммунных контрольных точек), противоаллергического средства, противорвотного средства, болеутоляющего средства, иммуномодулятора и цитопротектора.

[00372] Композиции для применения в вариантах комбинированной терапии будут либо составлены вместе в виде фармацевтической комбинации, либо предоставлены для отдельного введения (например, объединены в набор). Соответственно, в данном документе предусмотрена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I или ее подформулы или его фармацевтически приемлемая соль) (например, терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению) и одно или несколько других терапевтических

средств (например, терапевтически эффективное количество одного или нескольких других терапевтических средств). Фармацевтическая комбинация может дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, таких как один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, описанных в данном документе. Дополнительные терапевтические средства для фармацевтических комбинаций и наборов, описанных в данном документе, включают любое из терапевтических средств, идентифицированных в данном документе, в частности принимая во внимание варианты комбинированной терапии, рассмотренные ниже.

[00373] Терапевтические средства, такие как соединения и композиции, описанные в данном документе, как правило, составляют в единичной дозированной форме для простоты введения и равномерности дозировки. Однако, понятно, что общее суточное применение таких форм будет определено врачом по результатам тщательной медицинской оценки. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от ряда факторов, включая, например, заболевание, подвергаемое лечению, и тяжесть нарушения; активность конкретного используемого активного ингредиента; конкретную используемую композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания субъекта; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного используемого активного ингредиента; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным используемым активным ингредиентом, и подобные факторы, широко известные в области медицины.

[00374] Точное количество терапевтического средства в композиции, требуемое для получения эффективного количества, будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости, например, от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести побочных эффектов или нарушения, класса конкретного соединения, способа введения и т. п. Эффективное количество может быть включено в однократную дозу (например, однократную дозу для перорального введения) или в несколько доз (например, несколько доз для перорального введения). В определенных вариантах осуществления, если несколько доз вводят субъекту или применяют в отношении ткани или клетки, то любые две дозы из нескольких доз могут включать разные или по сути одинаковые количества терапевтического средства, такого как описанное в данном документе соединение. В определенных вариантах осуществления, если несколько доз вводят субъекту или применяют в отношении ткани или клетки, то частота введения нескольких доз субъекту или применения нескольких доз в отношении ткани или клетки составляет три дозы в сутки, две дозы в сутки (например, BID), одну дозу в сутки (например, QD), одну дозу раз в двое суток, одну дозу раз в трое суток, одну дозу в неделю, одну дозу раз в две недели, одну дозу раз в три недели или одну дозу раз в четыре недели. В определенных вариантах осуществления частота введения нескольких доз субъекту или применения нескольких доз в отношении ткани или клетки составляет одну дозу в сутки. В определенных вариантах

осуществления частота введения нескольких доз субъекту или применения нескольких доз в отношении ткани или клетки составляет две дозы в сутки. В определенных вариантах осуществления частота введения нескольких доз субъекту или применения нескольких доз в отношении ткани или клетки составляет три дозы в сутки. В определенных вариантах осуществления, если несколько доз вводят субъекту или применяют в отношении ткани или клетки, то интервал времени между первой дозой и последней дозой из нескольких доз составляет один день, два дня, четыре дня, одну неделю, две недели, три недели, один месяц, два месяца, три месяца, четыре месяца, шесть месяцев, девять месяцев, один год, два года, три года, четыре года, пять лет, семь лет, десять лет, пятнадцать лет, двадцать лет или всю продолжительность жизни субъекта, ткани или клетки. В определенных вариантах осуществления интервал времени между первой дозой и последней дозой из нескольких доз составляет три месяца, шесть месяцев или один год. В определенных вариантах осуществления интервал времени между первой дозой и последней дозой из нескольких доз составляет всю продолжительность жизни субъекта, ткани или клетки.

[00375] В определенных вариантах осуществления доза (например, однократная доза или любая доза из нескольких доз, стандартная лекарственная форма) независимо включает от 0,1 мкг до 1 мкг, от 0,001 мг до 0,01 мг, от 0,01 мг до 0,1 мг, от 0,1 мг до 1 мг, от 1 мг до 3 мг, от 3 мг до 10 мг, от 10 мг до 30 мг, от 30 мг до 100 мг, от 100 мг до 300 мг, от 300 мг до 1000 мг или от 1 г до 10 г включительно описанного в данном документе соединения. В определенных вариантах осуществления доза независимо включает от 1 мг до 3 мг включительно описанного в данном документе соединения. В определенных вариантах осуществления доза независимо включает от 3 мг до 10 мг включительно описанного в данном документе соединения. В определенных вариантах осуществления доза независимо включает от 10 мг до 30 мг включительно описанного в данном документе соединения. В определенных вариантах осуществления доза независимо включает от 30 мг до 100 мг включительно описанного в данном документе соединения. В определенных вариантах осуществления доза независимо включает от 10 мг до 250 мг включительно описанного в данном документе соединения. В определенных вариантах осуществления доза независимо включает от 10 мг до 100 мг (например, приблизительно 45 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 90 мг) включительно описанного в данном документе соединения.

[00376] Например, описанные в данном документе фармацевтические композиции или комбинации могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, содержащей от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) (например, для субъекта весом от приблизительно 50 до приблизительно 70 кг) или от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 250 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 100 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) (например, для субъекта весом от приблизительно 50 до приблизительно 70 кг). Терапевтически эффективная дозировка

соединения, фармацевтической композиции или фармацевтической комбинации зависит от вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния субъекта и подвергаемого лечению заболевания, нарушения или состояния или их тяжести. Врач, клиницист или ветеринар обычной квалификации с легкостью может определить терапевтически эффективное количество каждого из активных ингредиентов, обязательных для предупреждения прогрессирования или лечения заболевания, нарушения или состояния.

[00377] Композиции также могут быть составлены так, чтобы обеспечивать доставку субъекту конкретной дозы. Доза может находиться в диапазоне, в зависимости от пути введения, среди прочего, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг веса субъекта или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг веса субъекта. В некоторых вариантах осуществления прогнозируется, что дозировка находится в диапазоне 1 мг/кг веса субъекта до 150 мг/кг веса субъекта, например, составляет по меньшей мере приблизительно 1 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 20 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 30 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 40 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 50 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 60 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 70 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 80 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 90 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 100 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 110 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 120 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 130 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 140 мг/кг или приблизительно 150 мг/кг.

[00378] В некоторых вариантах осуществления диапазоны дозы, описанные в данном документе, предоставляют руководство для введения предусмотренных фармацевтических композиций взрослому. Количество, подлежащее введению, например, ребенку или подростку, может быть определено практикующим врачом или специалистом в данной области техники и может быть более низким или таким же, как и вводимое взрослому.

[00379] Также настоящее изобретение охватывает наборы (например, упакованные фармацевтические средства). Предусмотренные наборы могут содержать соединение по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию на его основе и контейнер (например, флакон, ампулу, бутылочку, шприц и/или упаковку-дозатор или другой подходящий контейнер). В некоторых вариантах осуществления предусмотренные наборы необязательно могут дополнительно включать второй контейнер, содержащий фармацевтическое вспомогательное вещество для разбавления или суспендирования фармацевтической композиции или соединения, содержащегося в наборе. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе фармацевтическая композиция или соединение предоставлены в первом контейнере и объединяются со вторым контейнером с образованием стандартной лекарственной формы.

[00380] Таким образом, в одном аспекте предусмотрены наборы, включающие первый контейнер, содержащий соединение по настоящему изобретению или

фармацевтическую композицию на его основе. В определенных вариантах осуществления наборы применимы в одном или нескольких из описанных в данном документе способов, например, для лечения заболевания (например, пролиферативного заболевания, такого как рак) у субъекта, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления наборы применимы для предупреждения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления наборы применимы для снижения риска развития заболевания у субъекта, нуждающегося в этом.

[00381] Описанный в данном документе набор может включать одно или несколько дополнительных терапевтических средств, описанных в данном документе, в виде отдельной композиции или в комбинации, содержащей соединение по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию на его основе.

[00382] В определенных вариантах осуществления описанный в данном документе набор дополнительно включает инструкции по применению набора. Описанный в данном документе набор также может включать информацию в соответствии с требованиями органа регулирования и контроля, такого как Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). В определенных вариантах осуществления информация, включенная в наборы, представляет собой указания по применению препарата.

[00383] В описанных в данном документе комбинациях и/или наборах соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены один и тем же или разными изготовителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство можно объединить в средство комбинированной терапии: (i) до выпуска комбинированного продукта в доступ для врачей (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) врачом (или под руководством врача) незадолго перед введением; (iii) в организмах самих пациентов, например, во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

[00384] Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована различными способами в зависимости от способа, применяемого для введения лекарственного средства. Как правило, изделие для внесения включает контейнер с помещенным в нем фармацевтическим составом в подходящей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области и включают материалы, такие как бутылочки (пластиковые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакетики, металлические баллончики и т. п. Контейнер также может включать защищающую от вскрытия сборную часть для предотвращения неосторожного доступа к содержанию упаковки. Кроме того, контейнер содержит нанесенную на него этикетку, на которой описано содержание контейнера. Этикетка также может включать целесообразные предупреждения.

[00385] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или

нескольких терапевтических средств, предусмотренная в фармацевтической композиции, составляет менее 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002%, или 0,0001% вес./вес., вес./об. или об./об.

[00386] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или нескольких терапевтических средств, предусмотренная в фармацевтической композиции, составляет более 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25% 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25% 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25% 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25% 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25% 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25% 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25% 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25% 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25% 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25% 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25% 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25% 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25% , 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002%, или 0,0001% вес./вес., вес./об. или об./об.

[00387] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или нескольких терапевтических средств, предусмотренная в фармацевтической композиции, находится в диапазоне от приблизительно 0,0001% до приблизительно 50%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 40%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 30%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 23%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3% до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4% до приблизительно 18%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 17%, от приблизительно 0,6% до приблизительно 16%, от приблизительно 0,7% до приблизительно 15%, от приблизительно 0,8% до приблизительно 14%, от приблизительно 0,9% до приблизительно 12%, от приблизительно 1% до приблизительно 10% вес./вес., вес./об. или об./об.

[00388] В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или нескольких терапевтических средств, предусмотренная в фармацевтической композиции, находится в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02% до

приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,9% вес./вес., вес./об. или об./об.

Способы лечения и пути применения

[00389] Как показано в данном документе, соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5). В некоторых вариантах осуществления предусмотренные в данном документе соединения являются применимыми для лечения и/или предупреждения заболеваний (например, фиброзирующих заболеваний, например IPF, или фиброза сердца, или заболевания сердца, ассоциированного с передачей сигнала TGF β , и пролиферативных заболеваний, например рака) у субъекта (например, субъекта, нуждающегося в этом), подавления роста опухоли у субъекта (например, субъекта, нуждающегося в этом) или подавления активности активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются применимыми в ослаблении, предупреждении прогрессирования или обеспечении лечения состояний и/или заболеваний, прогрессирование которых обусловлено передачей сигналов TGF β или в которых она используется в прогрессировании заболевания, как подробно описано в данном документе.

[00390] В данном документе предусмотрены способы лечения и/или предупреждения (например, лечения) заболевания, нарушения или состояния, описанного в данном документе (например, фиброзирующего заболевания, которое присутствует само по себе или является сопутствующим при инфекционном, воспалительном или пролиферативном заболевании (либо доброкачественном, либо злокачественном), или пролиферативного заболевания, например рака) у субъекта (например, субъекта, нуждающегося в этом), при этом способы включают введение субъекту терапевтически и/или профилактически эффективного количества (например, терапевтически эффективного количества) соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. Также в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции на их основе для применения в лечении и/или предупреждении заболевания, нарушения или состояния, описанного в данном документе (например, фиброзирующего заболевания, которое присутствует само по себе или является сопутствующим при инфекционном, воспалительном или пролиферативном заболевании (либо доброкачественном, либо злокачественном), или пролиферативного заболевания, например рака). Также в данном документе предусмотрены пути применения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтических композиций на их основе для изготовления лекарственного препарата, предназначенного

для лечения и/или предупреждения заболевания, нарушения или состояния, описанного в данном документе (например, фиброзирующего заболевания, которое присутствует само по себе или является сопутствующим при инфекционном, воспалительном или пролиферативном заболевании (либо доброкачественном, либо злокачественном), или пролиферативного заболевания, например рака). В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с активностью активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5), например, у субъекта или в клетке. В определенных вариантах осуществления активность представляет собой аномальную (например, увеличенную) активность активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5).

[00391] В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой пролиферативное заболевание. В данном документе предусмотрены способы лечения пролиферативного заболевания (например, рака) у субъекта (например, субъекта, нуждающегося в этом), при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. Также в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль и фармацевтические композиции на их основе для применения в лечении пролиферативного заболевания (например, рака). Также в данном документе предусмотрены пути применения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтических композиций на их основе для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения пролиферативного заболевания (например, пролиферативного заболевания, например рака). В определенных вариантах осуществления пролиферативное заболевание ассоциировано с активностью активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5), например, у субъекта или в клетке. В определенных вариантах осуществления активность представляет собой аномальную или увеличенную активность активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5).

[00392] "Пролиферативное заболевание" относится к заболеванию, которое возникает из-за аномального роста или разрастания за счет размножения клеток (Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). Пролиферативное заболевание может быть ассоциировано с 1) патологической пролиферацией в нормальном состоянии покоящихся клеток; 2) патологической миграцией клеток из их нормального месторасположения (например, метастазированием неопластических клеток); 3) патологической экспрессией протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопроиназы (например, коллагеназы, желатиназы и эластазы); или 4) патологическим ангиогенезом, как, например, при пролиферативной ретинопатии и метастазировании опухоли. Иллюстративные пролиферативные заболевания включают различные типы рака (т. е. "злокачественные новообразования"), доброкачественные новообразования, ангиогенез, воспалительные заболевания и аутоиммунные заболевания.

[00393] Термины "новообразование" и "опухоль" используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к аномальной массе ткани, где темп роста массы превосходит темпы роста нормальной ткани и не согласовывается с ним. Новообразование или опухоль могут быть "доброкачественными" или "злокачественными" в зависимости, например, от следующих характеристик: степень дифференциации клеток (включающая строение и функциональность), скорость роста, местное внедрение и метастазирование.

[00394] "Доброкачественное новообразование", как правило, является хорошо дифференцированным, имеет характерно более медленный темп роста, чем злокачественное новообразование, и остается расположенным в месте происхождения. Кроме того, доброкачественное новообразование не характеризуется способностью к инфильтрации, проникновению или метастазированию в отдаленные места. Примеры доброкачественных новообразований включают без ограничения липому, хондрому, аденому, акрохордон, старческую ангиому, себорейный кератоз, лентиго и гиперплазию сальных желез. В некоторых случаях определенные "доброкачественные" опухоли могут со временем дать начало злокачественным новообразованиям, которые могут появиться вследствие дополнительных генетических изменений в субпопуляции неопластических клеток опухоли, и такие опухоли называют "предзлокачественными новообразованиями." Примером предзлокачественного новообразования является тератома.

[00395] Напротив, "злокачественное новообразование", как правило, является низкодифференцированным (анаплазия) и имеет характерно быстрый рост, сопровождаемый прогрессирующей инфильтрацией, проникновением и разрушением окружающей ткани. Кроме того, злокачественное новообразование, как правило, характеризуется способностью к метастазированию в отдаленные места. Термины "метастазирование," "метастатический" или "метастазировать" относятся к распространению или миграции раковых клеток из первичной или первоначальной опухоли в другой орган или ткань и обычно идентифицируются по наличию "вторичной опухоли" или "вторичной клеточной массы" тканевого типа первичной или первоначальной опухоли, а не тканевого типа органа или ткани, в которой размещена вторичная (метастатическая) опухоль.

[00396] В определенных вариантах осуществления подлежащее лечению заболевание, нарушение или состояние представляет собой рак. В данном документе предусмотрены способы лечения рака у субъекта (например, субъекта, нуждающегося в этом), при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению (например, одного или нескольких из иллюстративных соединений) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I) (II), (III) или (IV) или из таблицы 1 или таблицы 4, например соединение Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57 или Ex-58, или его фармацевтически приемлемую соль. Также в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из таблицы 1

или **таблицы 4** или их фармацевтически приемлемая соль и фармацевтические композиции на их основе, например соединение **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58** или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в лечении рака. Также в данном документе предусмотрены пути применения соединений формулы **(I) (II), (III) или (IV)** или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтических композиций на их основе для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения рака.

[00397] В определенных вариантах осуществления рак ассоциирован с активностью активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) у субъекта или в клетке. В определенных вариантах осуществления рак ассоциирован с активностью ALK-5 у субъекта или в клетке. В определенных вариантах осуществления активность представляет собой увеличенную (например, аномальную) активность активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5).

[00398] В определенных вариантах осуществления при раке экспрессируется или имеется мутантный белок L2 группы Forkhead Box (FOXL2) и/или FOXL2 (например, FOXL2^{C134W}). FOXL2^{C134W} характерен для примерно 97% AGCT, редкого подтипа рака яичника (>5%). Примером рака, при котором экспрессируется или имеется мутантный FOXL2, является рак яичника (например, AGCT). Другие опухоли стромы полового тяжа, такие как JGCT, текома, SLCT, AGCT у мужчин и гинандробластома, являются другими примерами типов рака, при которых экспрессируется или имеется мутантный FOXL2 и/или FOXL2.

[00399] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения рака (например, рака яичника, такого как гранулезоклеточная опухоль у взрослых), включающий определение того, несет ли субъект мутацию FOXL2 (например, FOXL2^{C134W}); и, если было идентифицировано, что у субъекта имеется мутация FOXL2, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством соединения по настоящему изобретению, например, соединения формулы **(I) (II), (III) или (IV)** или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58** или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного или композиции на его основе.

[00400] В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется обусловленным FOXL2 ростом опухоли.

[00401] В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с повышенным уровнем pSmad2, и/или α V β 6, и/или альфа-актина гладких мышц (α -SMA). В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с повышенным уровнем фосфорилированного SMAD2 (pSMAD2) или альфа-актина гладких мышц (α -SMA).

[00402] В дополнение к мутантным вариантам FOXL2 (например, FOXL2^{C134W}), pSMAD2, α V β 6 и α -SMA другие биомаркеры, которые могут быть прогностическими (например, также применяемыми в качестве критерия отбора пациентов) и/или показательными (например, также применяемыми во время и/или после лечения для

оценки некоторого аспекта лечения) в отношении эффективности лечения, раскрытого в данном документе, включают CD31 (например, повышенный уровень CD31), CD45 (например, повышенный уровень CD45) и/или HLA (например, низкий уровень HLA).

[00403] В некоторых вариантах осуществления рак проявляет фенотип "иммунного исключения" или "иммунной пустыни".

[00404] Термин "рак" относится к классу заболеваний, характеризующихся развитием аномальных клеток, которые бесконтрольно пролиферируют и способны инфильтровать и разрушать нормальные ткани организма. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой гематологический рак.

[00405] Широкий ряд типов рака, включающий солидные опухоли, типы лейкоза, лимфомы и миеломы, доступен для способов, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, предусматривающий солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак предусматривает солидную опухоль (например, колоректальную опухоль, опухоль молочной железы, предстательной железы, легкого, поджелудочной железы, почки или яичника). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, предусматривающий солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из одного или нескольких из рака дыхательной системы, рака головного мозга, рака желудочно-кишечного тракта, рака кожи, рака мочеполовой системы, рака головы и шеи, саркомы, карциномы и рака нейроэндокринной системы. В различных вариантах осуществления рак, предусматривающий солидную опухоль, представляет собой рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак пищевода, рак печени, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, рак почки, рак яичника, рак предстательной железы, рак яичка, рак матки, индуцированный вирусом рак, меланому или саркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого). В других вариантах осуществления рак представляет собой рак печени. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой саркому, рак мочевого пузыря или рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желудка. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мезотелиому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы (например, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, кастрационно-чувствительный рак предстательной железы). В других вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, глиобластому, рак почки, немелкоклеточную карциному легкого, рак

предстательной железы, саркому, рак кожи, рак щитовидной железы, рак яичка или рак вульвы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак яичка, рак почки, меланому, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак вульвы, саркому, рак предстательной железы, рак легкого или рак анального канала. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой саркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой почечноклеточную карциному. В конкретных вариантах осуществления рак представляет собой гранулезоклеточную опухоль яичника (например, гранулезоклеточную опухоль у взрослых (AGCT), гранулезоклеточную опухоль у детей).

[00406] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, не предусматривающий солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологический рак. Типы гематологического рака, которые можно лечить в соответствии со способами, описанными в данном документе, включают типы лейкоза (например типы острого лейкоза, типы хронического лейкоза), лимфомы (например, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому) и множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления гематологический рак выбран из множественной миеломы, миелодиспластического синдрома (MDS), острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого лимфоцитарного лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, грибовидного микоза, хронического лимфогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы или миелофиброза.

[00407] Примеры рака, поддающегося лечению в соответствии с описанными в данном документе способами, включают без ограничения аденокарциному молочной железы, предстательной железы и толстой кишки; все формы бронхогенной карциномы легкого; миелоид; меланому; гепатому; нейробластому; папиллому; апудому; хористому; бранхиому; карциноидный синдром; карциноидную болезнь сердца и карциному (например, Уокера, базальноклеточную, базальную плоскоклеточную, Брауна-Пирса, протоковую, опухоль Эрлиха, карциному Кребса-2, из клеток Меркеля, слизееобразующий рак, рак легкого (например, крупноклеточный рак легкого, такой как плоскоклеточная карцинома, немелкоклеточная карцинома легкого), овсяноклеточную, папиллярную, фиброзную, бронхоальвеолярную, бронхогенную, плоскоклеточную и переходноклеточную карциному). Дополнительные примеры рака, поддающегося лечению в соответствии с описанными в данном документе способами, включают без ограничения гистиоцистозы; лейкоз; злокачественный гистиоцистоз; болезнь Ходжкина; гиперэозинофилию, иммунопролиферативную болезнь тонкого кишечника; неходжкинскую лимфому; плазмочитому; ретикулоэндотелиоз; меланому; хондробластокластому; хондрому; хондросаркому; возвышающуюся дерматофибросаркому, фиброзирующий рак (миелофиброз, рак поджелудочной железы

(например, аденокарциному протоков поджелудочной железы), рак почки, рак печени, рак легкого (например, крупноклеточный рак легкого, такой как плоскоклеточная карцинома), рак молочной железы (например, воспалительный рак молочной железы), рак яичника (например, высокодифференцированную серозную карциному яичника), рак эндометрия, рак матки, саркому матки (например, лейомиосаркому матки), почечноклеточный рак, саркому (например, саркому мягких тканей), злокачественную фиброзную гистиоцитому, фибросаркому (например, возвышающуюся дерматофибросаркому) и гепатоцеллюлярную карциному); фиброму; фибросаркому; гигантоклеточные опухоли; гистиоцитому; липому; липосаркому; мезотелиому; миксому; миксосаркому; остеому; остеосаркому; детское злокачественное новообразование, хордому; краниофарингиому; дисгерминому; гамартому; мезенхимому; мезонефрому; миосаркому; амелобластому; цементому; одонтому; тератому; тимому; трофобластическую болезнь. Кроме того, следующие типы рака также считаются поддающимися лечению: аденома; холангиома; холестеатома; цилиндрома; цистаденокарцинома; цистаденома; гранулезоклеточная опухоль; гинандробластома; гепатоцеллюлярный рак, гепатома; гидраденома; опухоль островков поджелудочной железы; опухоль из клеток Лейдига; папиллома; опухоль из клеток Сертоли; текаклеточная опухоль; лейомиома; лейомиосаркома; миобластома; миома; миосаркома; рабдомиома; рабдомиосаркома; эпендимома; ганглионеврома; глиома; медуллобластома; менингиома; неврилеммома; нейробластома; невроэпителиома; неврофиброма; неврома; параганглиома; нехромаффинная параганглиома. Еще больше примеров рака, поддающегося лечению в соответствии с описанными в данном документе способами, включают без ограничения ангиокератому; ангиолимфоидную гиперплазию с эозинофилией; склерозирующую ангиому; ангиоматоз; гломангиому; гемангиоэндотелиому; гемангиому; гемангиоперицитому; гемангиосаркому; лимфангиому; лимфангиомиому; лимфангиосаркому; пинеалому; карциносаркому; хондросаркому; филлоидную цистосаркому; фибросаркому; гемангиосаркому; лейомиосаркому; лейкосаркому; липосаркому; лимфангиосаркому; миосаркому; миксосаркому; карциному яичника; рабдомиосаркому; саркому; новообразования; неврофиброматоз и дисплазию шейки матки.

[00408] Дополнительные примеры рака, поддающегося лечению в соответствии с описанными в данном документе способами, включают без ограничения острый лимфобластный лейкоз (ALL); острый миелоидный лейкоз (AML); адренокортикальную карциному; адренокортикальную карциному у детей; СПИД-ассоциированный рак (например, саркому Капоши, СПИД-ассоциированную лимфому, первичную лимфому ЦНС); рак анальной области; рак анального канала; рак аппендикса; астроцитомы у детей; атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль у детей, центральной нервной системы (ЦНС); новообразования в ЦНС (например, первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, медуллобластому, глиомы ствола головного мозга или аденомы гипофиза), пищевод Барретта (например, предзлокачественный синдром) и грибовидную гранулему, базальноклеточную карциному кожи; рак желчного протока; рак мочевого пузыря; рак

мочевого пузыря у детей; рак кости (включая саркому Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому); опухоли/рак головного мозга; рак молочной железы; лимфому Беркитта; карциноидную опухоль (желудочно-кишечного тракта); карциноидную опухоль у детей; кардиальные опухоли (сердца) у детей; эмбриональные опухоли у детей; герминогенную опухоль у детей; первичную лимфому ЦНС; рак шейки матки; рак шейки матки у детей; холангиокарциному; хордому у детей; хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); хронический миелогенный лейкоз (CML); хронические миелопролиферативные новообразования; колоректальный рак; колоректальный рак у детей; краниофарингиому у детей; кожную Т-клеточную лимфому (например, грибовидный микоз и синдром Сезари); протоковую карциному *in situ* (DCIS); эмбриональные опухоли центральной нервной системы у детей; рак эндокринной системы (например, рак щитовидной железы, поджелудочной железы, паращитовидной железы или надпочечников), рак эндометрия (рак матки); эпендимому у детей; рак пищевода; рак пищевода у детей; эстезионейробластому; саркому Юинга; экстракраниальную герминогенную опухоль у детей; экстрагонадную герминогенную опухоль; рак глаза; интраокулярную меланому у детей; интраокулярную меланому; ретинобластому; рак фаллопиевой трубы; фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную, и остеосаркому; рак желчного пузыря; (желудочный) рак желудка; (желудочный) рак желудка у детей; гастроинтестинальную карциноидную опухоль; гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST); гастроинтестинальные стромальные опухоли у детей; герминогенные опухоли; герминогенные опухоли центральной нервной системы у детей (например, экстракраниальные герминогенные опухоли, экстрагонадные герминогенные опухоли у детей, эмбрионально-клеточные опухоли яичников, рак яичка); гестационную трофобластическую болезнь; гинекологические опухоли (например, виды саркомы матки, виды карциномы фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища или карциному вульвы), волосатоклеточный лейкоз; рак головы и шеи; опухоли сердца у детей; гепатоцеллюлярный рак (печени); гистиоцитоз, из клеток Лангерганса; лимфому Ходжкина; рак гортаноглотки; кожную или интраокулярную меланому; интраокулярную меланому у детей; опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы; саркому Капоши; (почечноклеточный) рак почки; гистиоцитоз из клеток Лангерганса; рак гортани; лейкоз; рак губы и ротовой полости; рак печени; рак легкого (немелкоклеточный и мелкоклеточный); рак легкого у детей; лимфому; рак молочной железы у мужчин; злокачественную фиброзную гистиоцитому кости и остеосаркому; меланому; меланому у детей; меланому, интраокулярную (глазную); интраокулярную меланому у детей; карциному из клеток меркеля; мезотелиому, злокачественную; мезотелиому у детей; метастатический рак; метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения; срединную карциному с изменениями генов NUT; рак рта; множественные эндокринные неопластические синдромы; множественную миелому/новообразования из плазматических клеток; грибовидный микоз;

миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования; миелогенный лейкоз, хронический (СМЛ); миелоидный лейкоз, острый (АМЛ); миелопролиферативные новообразования, хронические; рак носовой полости и приносовых пазух; рак носоглотки; нейробластома; неходжкинскую лимфому; немелкоклеточный рак легкого; оральный рак, рак губы и ротовой полости и рак ротоглотки; остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому кости; рак яичника; рак яичника у детей; рак поджелудочной железы; рак поджелудочной железы у детей; нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы; папилломатоз (у детей, гортанный); параганглиому; параганглиому у детей; рак приносовых пазух и носовой полости; рак парашитовидной железы; рак полового члена; фарингеальный рак; феохромоцитому; феохромоцитому у детей; опухоль гипофиза; новообразование из плазматических клеток/множественную миелому; плевроролечную бластома; беременность и рак молочной железы; первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС); первичный перитонеальный рак; рак предстательной железы; ректальный рак; рецидивирующий рак; почечноклеточный рак (почки); ретинобластома; рабдомиосаркому у детей; рак слюнной железы; саркому (например, рабдомиосаркому у детей, сосудистые опухоли у детей, саркому Юинга, саркому Капоши, остеосаркому (рак кости), саркому мягких тканей, саркому матки); синдром Сезари; рак кожи; рак кожи у детей; мелкоклеточный рак легкого; рак тонкой кишки; саркому мягких тканей; плоскоклеточную карциному кожи; плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, метастатический; желудочный рак (желудка); желудочный рак (желудка) у детей; Т-клеточную лимфому, кожную (например, грибовидный микоз и синдром Сезари); рак яичка; рак яичка у детей; рак горла (например, рак носоглотки, рак ротоглотки, рак гортаноглотки); тимому и карциному вилочковой железы; рак щитовидной железы; переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника; мочеточника и почечной лоханки (например, почечноклеточную карциному, карциному почечной лоханки), доброкачественную гипертрофию предстательной железы, рак парашитовидной железы, переходноклеточный рак; рак уретры; рак матки, эндометрия; саркому матки; рак влагалища; рак влагалища у детей; сосудистые опухоли; рак вульвы и опухоль Вильмса и другие опухоли почки у детей.

[00409] Метастазы вышеуказанных типов рака также можно лечить в соответствии с описанными в данном документе способами. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой предметастатический рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак.

[00410] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой гематологический рак (например, лейкоз (например, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (например, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (СМЛ) (например, В-клеточный СМЛ, Т-клеточный СМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (СЛЛ) (например, В-клеточный СЛЛ, Т-клеточный СЛЛ));

лимфому (например, лимфому Ходжкина (HL) (например, В-клеточную HL, Т-клеточную HL)), неходжкинскую лимфому (NHL) (например, В-клеточную NHL, такую как диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL) (например, диффузная В-крупноклеточная лимфома)), фолликулярная лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (CLL/SLL), лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны (например, лимфома лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), узловая В-клеточная лимфома из клеток краевой зоны, лимфома маргинальной зоны селезенки), первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, лимфоплазмоцитарная лимфома (т. е. макроглобулинемия Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз (HCL), иммунобластная крупноклеточная лимфома, В-лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников и первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), Т-клеточную NHL, такую как Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников, периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) (например, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) (например, грибовидный микоз, синдром Сезари)), ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, внеузловая Т-клеточная лимфома из натуральных киллеров, Т-клеточная лимфома энтеропатического типа, Т-клеточная лимфома типа подкожного панникулита, анапластическая крупноклеточная лимфома); болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепей, болезнь гамма-цепей, болезнь мю-цепей); миелопролиферативные нарушение (MPD) (например, истинную полицитемию (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET), агногенную миелоидную метаплазию (AMM), также известную как миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), гиперэозинофильный синдром (HES)); множественную миелому (MM); новообразование из плазматических клеток; семейную гиперэозинофилию; воспалительные миофибробластические опухоли; иммуноцитный амилоидоз). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой ранний острый лимфобластный лейкоз (ALL) Т-клеток-предшественников (ETP).

[00411] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой анапластическую астроцитому, рак поджелудочной железы, рак кожи, меланому, метастатическую меланому, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, гепатоцеллюлярный рак, рак яичника, ассоциированный с HPV рак (например, рак шейки матки, рак ротоглотки, рак анального канала, рак вульвы/влагалища и рак полового члена), множественную миелому, миелодиспластический синдром или миелофиброз.

[00412] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC) (например, гепатоцеллюлярную карциному, гепатобластому, гепатоцеллюлярную аденому), злокачественную гепатому,

типы гемангиомы, билиарный рак (например, холангиокарциному)). В некоторых вариантах осуществления, где рак представляет собой рак печени, он представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (НСС). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головного мозга (например, нейробластому, глиобластому). В некоторых вариантах осуществления, где рак представляет собой рак головного мозга, он представляет собой анапластическую астроцитому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы (например, анапластический рак щитовидной железы (АТС)). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой ассоциированный с HPV рак, например ассоциированный с HPV рак шейки матки, ассоциированный с HPV рак ротоглотки, ассоциированный с HPV рак анального канала, ассоциированный с HPV рак вульвы/вагиналиса и ассоциированный с HPV рак полового члена. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак (например, карциному толстой кишки). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы (например, карциному поджелудочной железы). В некоторых вариантах осуществления, где рак представляет собой рак поджелудочной железы, он представляет собой аденокарциному протоков поджелудочной железы и ассоциированный фиброз CAF. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак кожи. В некоторых вариантах осуществления, где рак представляет собой рак кожи, он представляет собой метастатическую меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы.

[00413] В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой гематологический рак (например, анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), миелодиспластический синдром, множественную миелому и миелофиброз).

[00414] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак скелетно-мышечной системы (например, рак кости (например, остеосаркому, остеонид-остеоому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, саркому Юинга, хордому, злокачественную гигантоклеточную хордому, хондросаркому, остеохондрому, доброкачественную хондрому, хондробластокластому, хондромиксофиброму, миелодиспластический синдром (MDS)), рак мышечной системы (например, рабдомиосаркому, рабдомиому), рак соединительной ткани, синовиому).

[00415] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак нервной системы (например, рак головного мозга (например, астроцитому, медуллобластому, глиому (например, астроцитому, олигодендроглиому), типы глиобластомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, эпендимому, герминому

(т. е. пинеалому), олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли, краниофарингиому), рак спинного мозга, неврофибром (например, неврофиброматоз (NF) 1 типа или 2 типа, шванноматоз), нейробластому, примитивные невроэктодермальные опухоли (PNT), рак оболочек мозга (например, менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), рак черепа, неврому слухового нерва, эпендимому, гемангиобластому, рак глаза (например, интраокулярную меланому, ретинобластому)). В определенных вариантах осуществления заболевание, подлежащее лечению, представляет собой опухоль головного мозга. В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой плеоморфную ксантоастроцитому (РХА). В определенных вариантах осуществления заболевание представляет собой детскую плеоморфную ксантоастроцитому (РХА).

[00416] В определенных вариантах осуществления рак выбран из типов рака эндокринной/экзокринной систем (например, рака щитовидной железы (например, папиллярной карциномы щитовидной железы, фолликулярной карциномы щитовидной железы, медуллярной карциномы щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2А, множественной эндокринной неоплазии типа 2В, наследственного медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы, параганглиомы), рака поджелудочной железы (например, аденокарциномы поджелудочной железы, внутрисекреторной папиллярно-муцинозной опухоли (IPMN), опухолей островков поджелудочной железы, протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, ВИПомы), рака надпочечника, нейроэндокринного рака (например, гастроэнтеропанкреатической нейроэндокринной опухоли (GEP-NET), карциноидной опухоли), карциномы слюнной железы, карциномы потовой железы). В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак потовой железы (например, карциному потовой железы).

[00417] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCCHN), аденокистозную карциному).

[00418] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой оральный рак (например, рак ротовой полости, рак губы, рак языка, рак рта, рак глотки, рак гортаноглотки (например, карциному гортаноглотки), рак горла (например, рак гортани, фарингеальный рак, рак носоглотки, рак ротоглотки), рак слюнной железы).

[00419] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак пищевода (например, плоскоклеточную карциному пищевода, аденокарциному пищевода, аденокарциному Баррета, лейомиосаркому пищевода).

[00420] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак желудочно-кишечного тракта (например, рак анального канала, колоректальный рак (например, рак толстой кишки, ректальный рак, колоректальную аденокарциному), рак желчного пузыря, рак желудка (например, желудочный рак (например, желудочную аденокарциному)), гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), рак тонкого

кишечника (например, рак аппендикса, карциному тонкого кишечника, например аденокарциному тонкого кишечника), рак тонкой кишки, рак толстого кишечника, рак толстой кишки).

[00421] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак сердечно-сосудистой системы (например, первичные опухоли сердца, ангиосаркому (например, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, гемангиосаркому), эндотелиосаркому (например, саркому Капоши, идиопатическую множественную геморрагическую саркому), миксому сердца, рабдомиому сердца).

[00422] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, рак бронха (например, бронхогенную карциному, аденому бронха), альвеолярную карциному, мезотелиому, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), аденокарциному легкого, хондроматозную гамартому, папиллярную аденокарциному).

[00423] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак мочеполовой системы (например, рак мочевого пузыря (например, уротелиальную карциному), рак уретры, рак почки (например, нефробластому, также известную как опухоль Вильмса, почечноклеточную карциному), рак яичка (например, семиному, эмбриональную карциному яичка), герминогенный рак, рак предстательной железы (например, аденокарциному предстательной железы), рак полового члена (например, болезнь Педжета полового члена и мошонки)).

[00424] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой гинекологический рак (например, рак молочной железы (например, аденокарциному молочной железы, папиллярную карциному молочной железы, маммарный рак, медуллярную карциному молочной железы, трижды отрицательный рак молочной железы, HER-2-положительный рак молочной железы, HER2-отрицательный рак молочной железы), рак эндометрия (например, рак матки (например, саркому матки, хориокарциному), карциному эндометрия), рак шейки матки (например, аденокарциному шейки матки), рак яичника (например, цистаденокарциному, эмбриональную карциному яичника, аденокарциному яичника), герминогенный рак, рак вульвы (например, болезнь Педжета вульвы) рак влагалища, рак фаллопиевой трубы).

[00425] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак кожи (например, плоскоклеточную карциному (SCC), кератоакантому (КА), меланому, базальноклеточную карциному (BCC), дерматофибром).

[00426] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак мягких тканей (например, внутриэпителиальные новообразования, эпителиальные карциномы, эпителиальные саркомы, аденокарциномы, аденому, фибросаркомы, фибромы, липосаркомы, липомы, миксомы, тератомы).

[00427] Миелопролиферативные новообразования также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Неограничивающие примеры миелопролиферативных новообразований включают миелофиброз, истинную

полицитемию и эссенциальную тромбоцитемию

[00428] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой редкий тип рака. Термин "редкий тип рака" относится к типам рака, которые появляются у относительно небольшого количества пациентов.

[00429] В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак головного мозга (например, нейробластому, глиобластому), рак щитовидной железы (например, анапластический рак щитовидной железы (ATC)), рак молочной железы, колоректальный рак (например, карциному толстой кишки), рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному (HCC)), рак поджелудочной железы (например, карциному поджелудочной железы), рак кожи (например, меланому), рак предстательной железы или гематологический рак (например, анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), миелодиспластический синдром). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника (например, гранулезоклеточную опухоль яичника), рак желудка или мезотелиому. В некоторых вариантах осуществления предпочтительным является лечение типов рака, которые обусловлены передачей сигналов TGF- β или в которых она используется в прогрессировании заболевания, одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению, например соединениями формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например иллюстративными соединениями **Ex-10**, **Ex-11**, **Ex-12**, **Ex-13**, **Ex-33**, **Ex-34**, **Ex-57** или **Ex-58**, или их фармацевтически приемлемой солью. В других вариантах осуществления предпочтительным является лечение типов рака, которые обусловлены передачей сигналов TGF- β или в которых она используется в прогрессировании заболевания, и/или связанных с мутацией гена FOXL2, одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению, например соединениями формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например иллюстративными соединениями **Ex-10**, **Ex-11**, **Ex-12**, **Ex-13**, **Ex-33**, **Ex-34**, **Ex-57** или **Ex-58**, или их фармацевтически приемлемой солью.

[00430] В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе рак (например, рак, предусматривающий солидную опухоль) проявляет фенотип "иммунного исключения" или "иммунной пустыни". В некоторых вариантах осуществления рак (например, рак, предусматривающий солидную опухоль) проявляет фенотип "иммунного исключения". В некоторых вариантах осуществления рак (например, рак, предусматривающий солидную опухоль) проявляет фенотип "иммунной пустыни".

[00431] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения фиброзирующего состояния. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние ассоциировано с пролиферативным заболеванием. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние не сопровождается сопутствующей патологией. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой идиопатический пневмофиброз, фиброз печени, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит, болезнь Пейрони, муковисцидоз, бета-талассемию,

актинический кератоз, гипертензию, общие воспалительные нарушения, синдром сухого глаза, язвы, фиброз роговицы, влажную форму возрастной макулярной дегенерации сетчатки, псориаз, закрывание раны, хроническое заболевание почек, почечный фиброз, системный склероз или хроническую сердечную форму болезни Шагаса. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой фиброз сердца или состояние, ассоциированное с фиброзом сердца (например, клапанный порок, аритмию (например, мерцательную аритмию), ремоделирование миокарда (например, после инфаркта), кардиомиопатию (например, дилатационную, ишемическую или гипертрофическую кардиомиопатию), рестеноз (например, рестеноз в стенте, рестеноз после ангиопластики)). В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой контрактуру Дюпюитрена. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой десмоидные опухоли (фиброматоз).

[00432] Используемые в данном документе термины "фиброз", "фиброзирующее заболевание", "фиброзирующее состояние", "очаговое фиброзное поражение" и "фиброзирующее заболевание и/или состояние" (собираательно в данном документе - фиброз) относятся к заболеванию или состоянию у субъекта, включающему образование избытка фиброзной соединительной ткани в органе или ткани. Возникновение фиброза может быть сопутствующим другому болезненному статусу или состоянию, например, воспалению, раку, вирусной или бактериальной инфекции или т. п.

[00433] Считается, что образование избытка фиброзной соединительной ткани, приводящее к фиброзу, происходит в органе или ткани с помощью восстановительного или реактивного процесса. Это может быть реактивный, доброкачественный или патологический статус. С физиологической точки зрения фиброз приводит к отложению соединительной ткани, которая может нарушать или полностью подавлять нормальную архитектуру и функцию соответствующего органа или ткани. Например, пневмофиброз представляет собой заболевание органов дыхательной системы, при котором в ткани легкого образуются рубцы, что приводит к тяжелым нарушениям дыхания. Образование рубцов, как правило, связано с накоплением избытка фиброзной соединительной ткани, и часто приводит к утолщению стенок и вызывает сниженный доступ кислорода в крови. Сниженный доступ кислорода в крови, в свою очередь, может привести к сердечной недостаточности и даже смерти. Замена нормального легкого рубцово-измененной тканью вызывает необратимое уменьшение объема диффузии кислорода. Считается, что некоторые типы пневмофиброза усугубляются аномальным заживлением ран, а не хроническим воспалением. Как только развивается рубцевание, часто оно становится постоянным. Идиопатический пневмофиброз (IPF) представляет собой тип пневмофиброза, который представляет собой опасное для жизни заболевание легкого с неизвестной этиологией, но может сопровождаться воспалением, раком и/или вирусной инфекцией.

[00434] Как правило, фиброз прогрессирует в три стадии (проиллюстрировано для пневмофиброза, но является общим среди многих фиброзирующих состояний): стадия

повреждения ("Стадия 1"), стадия эпителиально-фибробластного взаимодействия ("Стадия 2") и стадия аберрантного устранения повреждений и фиброза ("Стадия 3"). На стадии 1, как правило, повреждается эпителий и может происходить одно или несколько из следующих событий: повреждение эпителия, повреждение эндотелия, например, при пневмофиброзе, разрушение альвеолярной капиллярной базальной мембраны, пропотевание жидкости из сосудов, активация тромбоцитов и активация фибрином свертывания крови. На стадии 2, как правило, фибробласты начинают взаимодействовать с поврежденным эпителием и может происходить одно или несколько из следующих событий: высвобождение профибротических цитокинов, привлечение, пролиферация и дифференциация (мио)фибробластов, образование временного матрикса, ангиогенез и дефектная реэпителиализация. На стадии 3, как правило, повреждение эпителия аберрантно устраняется, что приводит к фиброзу, и может происходить одно или несколько из следующих событий: чрезмерное накопление внеклеточного матрикса (ECM), дефицит разрушения матрикса, например, при пневмофиброзе, прогрессирующее ремоделирование легкого и изменения по типу "сотового легкого" (при пневмофиброзе ткань легкого становится похожей на медовые соты).

[00435] Хотя возникновение фиброза, сопутствующего другим болезненным состояниям, не является необычным, например, наличие рака с сопутствующим фиброзом, вирусной инфекции с сопутствующим фиброзом или хронического воспаления с сопутствующим фиброзом, этиология заболевания, представляющего собой фиброз, не достаточно понятна, а также он возникает в отсутствие других болезненных статусов. Однако, полагают, что подобные механизмы и пути передачи сигнала присутствуют как при состояниях, представляющих собой фиброз, так и при многих сопутствующих заболеваниях (в том числе при типах рака, инфекциях и общем воспалении), затрагивающих органы или ткани, в которых также присутствует фиброзирующее заболевание, например наличие IPF при раке легкого. Соответственно, полагают, что фиброз наряду со многими заболеваниями, которым он часто сопутствует, прогрессирует за счет белка $TGF\beta$ и каскада передачи сигнала, связанного с его сверхэкспрессией, см. например, Ballester, B; et al., Idiopathic Pulmonary Fibrosis and lung Cancer: Mechanisms and Molecular targets, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 593; doi:10.3390/ijms20030593.

[00436] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления описанное в данном документе соединение может использоваться для лечения (например, обеспечения терапии, обращения течения), улучшения состояния (например, уменьшения проявления ассоциированных симптомов), предупреждения (например, профилактического лечения) или управления течением (например, замедления или останавливания прогрессирования) фиброзирующего заболевания (собираательно в данном документе "лечение фиброзирующего заболевания" или "лечение фиброза"). В некоторых вариантах осуществления фиброз, подлежащий лечению, не сопровождается каким-либо сопутствующим заболеванием. В некоторых вариантах осуществления фиброз, подлежащий лечению, сопровождается инфекцией, например вирусной или

бактериальной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления фиброз, подлежащий лечению, сопровождается воспалительным состоянием. В некоторых вариантах осуществления присутствующее воспалительное состояние представляет собой каждое и несколько из подробно описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение включает идентификацию пациента, у которого имеется фиброз с сопутствующим коморбидным, причинным или усугубляющим состоянием или без него или у которого имеется риск развития фиброза с сопутствующим коморбидным, причинным или усугубляющим состоянием или без него, и введение ему терапевтически эффективного количества описанного в данном документе соединения, например одного или нескольких соединений-ингибиторов ALK-5 формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00437] В некоторых вариантах осуществления фиброз, подлежащий лечению, сопровождается раком. В некоторых вариантах осуществления фиброз сопутствует раковому состоянию. В некоторых вариантах осуществления рак является причиной фиброзирующего состояния. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние усугубляется раком. В некоторых вариантах осуществления присутствующий рак представляет собой каждый и несколько из подробно описанных в данном документе, будь то сопутствующее, причинное или усугубляющее состояние заболевание.

[00438] В некоторых вариантах осуществления фиброз, подлежащий лечению, сопровождается вирусной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция сопутствует фиброзирующему состоянию. В некоторых вариантах осуществления вирусная инфекция является причиной фиброзирующего состояния. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние усугубляется вирусной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления присутствующая вирусная инфекция представляет собой каждую и несколько из вирусных инфекций, упомянутых в данном документе.

[00439] В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, которое может быть единственным или сопровождаться другим состоянием (которое может быть сопутствующим, усугубляющим или вызывающим фиброз), выбранным из каждого и нескольких из вирусной инфекции, рака или воспалительного состояния, например, каждого и нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения описанного в данном документе соединения, например одного или нескольких соединений-ингибиторов ALK-5 формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания (с сопутствующим состоянием или без него), например одного или нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения двух или более описанных в данном документе соединений, например двух или более соединений формулы (I) (II), (III) или

(IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например двух или более из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания (с сопутствующим состоянием или без него), например одного или нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения комбинации терапевтических средств, содержащей одно или несколько описанных в данном документе соединений (например, одно или несколько иллюстративных соединений или их фармацевтически приемлемой соли) в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, по меньшей мере одно описанное в данном документе соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, одно или несколько описанных в данном документе соединений с одним или двумя или более дополнительными терапевтическими средствами). В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение обеспечивают путем введения одного соединения по настоящему изобретению, например соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например соединения **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из них, и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления комбинация терапевтических средств, содержит одно описанное в данном документе соединение и более одного дополнительного терапевтического средства.

[00440] В некоторых вариантах осуществления средство для лечения фиброза с применением по меньшей мере одного описанного в данном документе соединения, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, вводят во время одной стадии фиброзирующего заболевания (например, стадии 1, стадии 2, стадии 3). В некоторых вариантах осуществления лечение фиброза включает введение средства комбинированной терапии, распределенное на несколько стадий заболевания. В качестве неограничивающего примера описанное в данном документе соединение (например, одно или несколько из иллюстративных соединений или их фармацевтически приемлемая соль) можно вводить во время стадии 1, стадии 2 или стадии 3 заболевания, в то же время одно или несколько дополнительных терапевтических средств можно вводить во время стадии заболевания, отличной от таковой для описанного в данном документе соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания (описанное подробно в данном документе) достигается путем введения соединения по настоящему изобретению, например одного или нескольких соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления, где для лечения пролиферативного заболевания применяют комбинацию, комбинация представляет собой одно или несколько из соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или

таблицы 4, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного и средства Ю. В некоторых вариантах осуществления описанное в данном документе соединение и дополнительные терапевтические средства, составляющие комбинированную терапию, вводят во время всех стадий фиброза. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят во время некоторых стадий, и не вводят во время других. В некоторых вариантах осуществления, где используют комбинированную терапию, соединения по настоящему изобретению вводят во время всех стадий заболевания, а дополнительные терапевтические средства, с которыми его объединяют, вводят во время некоторых стадий заболевания, и не вводят во время других.

[00441] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в количестве, эффективном для лечения фиброзирующего заболевания, например, осуществляют введение ему количества описанного в данном документе соединения для замедления или остановки прогрессирования заболевания или состояния (например, идиопатического пневмофиброза, выраженного обострения IPF, заболевания сердца, фиброза печени, цирроза печени, неалкогольного стеатогепатита, болезни Пейрони, контрактуры Дюпюитрена, муковисцидоза, бета-талассемии, актинического кератоза, гипертензии, общих воспалительных нарушений, синдрома сухого глаза, язв, фиброза роговицы, влажной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки, псориаза, закрывания раны, хронического заболевания почек, почечного фиброза, системного склероза и хронической сердечной формы болезни Шагаса), увеличения времени выживания субъекта, страдающего заболеванием или состоянием (например, на по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с субъектом, которому не вводили описанное в данном документе соединение), увеличения уровня выживаемости в популяции субъектов (например, выживаемость после допуска к отделению интенсивной терапии увеличивается на по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с популяцией субъектов, которым не вводили описанное в данном документе соединение), снижения риска развития у субъекта фиброзирующего состояния (например, пневмофиброза или IPF) по сравнению с субъектом, которому не вводили описанное в данном документе соединение, сохранения функции органа (например, функции легкого или функции печени) по сравнению с субъектом, которому не вводили описанное в данном документе соединение, и/или предупреждения или снижения риска выраженного обострения состояния по сравнению с субъектом, которому не вводили описанное в данном документе соединение.

[00442] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы ингибирования фиброза в ткани, включающие введение описанного в данном документе соединения-ингибитора ALK-5. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов способы включают приведение ткани в контакт с описанным в данном документе соединением или его фармацевтически приемлемой солью, например

соединениями формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одним или несколькими из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой солью вышеуказанного, в количестве, достаточном для уменьшения или подавления фиброза. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов способы могут включать ингибирование образования или отложения фиброза в ткани и/или восстановление размера, насыщенности клетками, состава, содержания клеток или коллагена в очаговом фиброзном поражении. В некоторых вариантах осуществления очаговое фиброзное поражение находится в организме субъекта (например, субъекта-человека). В некоторых вариантах осуществления способ подавления применяется к субъекту, у которого имеется сопутствующее состояние, например, рак, воспаление или вирусная инфекция, которая является сопутствующей, вызывающей или усугубляющей указанный фиброз.

[00443] В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы лечения фиброза в ткани, включающие введение описанного в данном документе соединения, например одного или нескольких соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов способ включает приведение ткани в контакт с описанным в данном документе соединением в количестве, достаточном для обращения прогрессирования или устранения фиброза. В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов способы могут включать обращение прогрессирования или устранение образования или отложения фиброза в ткани и/или уменьшение размера, насыщенности клетками, состава, содержания клеток или коллагена в очаговом фиброзном поражении. В некоторых вариантах осуществления очаговое фиброзное поражение находится в организме субъекта (например, субъекта-человека). В некоторых вариантах осуществления способ лечения применяется к субъекту, у которого имеется сопутствующее состояние, например, рак, воспаление или вирусная инфекция, которая является сопутствующей, вызывающей или усугубляющей указанный фиброз.

[00444] В некоторых вариантах осуществления лечение, улучшение состояния или предупреждение (например, профилактическое лечение) фиброзирующего состояния (например, пневмофиброза), которое сопровождается (сопутствует, вызвано и/или усугублено) раком, осуществляется путем введения одного или нескольких описанных в данном документе соединений, например одного или нескольких соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного.

[00445] В некоторых вариантах осуществления лечение, улучшение состояния или предупреждение фиброзирующего состояния, например выраженного обострения идиопатического пневмофиброза, которое сопровождается раковым состоянием, проводят

путем введения одного или нескольких описанных в данном документе соединений, например одного или нескольких соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного.

[00446] В некоторых вариантах осуществления лечение, улучшение состояния или предупреждение (например, профилактическое лечение) фиброзирующего состояния (например, пневмофиброза), которое сопутствует раку, вызвано и/или усугублено им, например, каждого и нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения двух или более описанных в данном документе соединений, например одного или нескольких соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного.

[00447] В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, которое сопровождается раком, например, одного или нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения комбинации терапевтических средств, содержащей одно или несколько описанных в данном документе соединений, например одно или несколько соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одно или несколько из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного, в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, по меньшей мере одно описанное в данном документе соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, одно или несколько описанных в данном документе соединений с одним или двумя или более дополнительными терапевтическими средствами). В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение фиброза, сопровождающегося раком, обеспечивается путем введения двух или более соединений по настоящему изобретению, например двух или более соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например двух или более из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного, и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

[00448] В некоторых вариантах осуществления лечение, улучшение состояния или предупреждение (например, профилактическое лечение) фиброза, который сопутствует вирусной инфекции (т. е. сопровождается вирусной инфекцией), проводят путем введения одного или нескольких соединений по настоящему изобретению, например соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопровождающегося вирусной инфекцией, например, одного или нескольких из описанных в данном документе,

проводят путем введения двух или более соединений по настоящему изобретению, например двух или более соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например двух или более из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного.

[00449] В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопровождающегося вирусной инфекцией, например, одного или нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения комбинации терапевтических средств, содержащей одно или несколько соединений по настоящему изобретению, например соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одно или несколько из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, по меньшей мере одно описанное в данном документе соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, одно или несколько описанных в данном документе соединений с одним или двумя или более дополнительными терапевтическими средствами).

[00450] В некоторых вариантах осуществления лечение, улучшение состояния или предупреждение фиброзирующего состояния, сопровождающегося вирусной инфекцией, например, выраженного обострения идиопатического пневмофиброза, проводят путем введения одного или нескольких соединений по настоящему изобретению, например соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного.

[00451] В некоторых вариантах осуществления лечение, улучшение состояния или предупреждение (например, профилактическое лечение) фиброзирующего состояния (например, пневмофиброза), которое сопутствует воспалительному состоянию, вызвано и/или усугублено им, обеспечивается путем введения одного или нескольких соединений по настоящему изобретению, например соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления лечение, улучшение состояния или предупреждение (например, профилактическое лечение) фиброзирующего состояния (например, пневмофиброза), которое сопровождается воспалительным состоянием, например, каждого и нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения двух или более описанных в данном документе соединений, например соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58** или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного.

[00452] В некоторых вариантах осуществления лечение, улучшение состояния или предупреждение (например, профилактическое лечение) фиброзирующего состояния

(например пневмофиброза), которое сопутствует воспалительному состоянию, вызвано и/или усугублено им, например, каждого и нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения комбинации терапевтических средств, содержащей одно или несколько соединений по настоящему изобретению, например одно или несколько соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одно или несколько из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеуказанного, в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, одно или несколько соединений по настоящему изобретению с одним или двумя или более дополнительными терапевтическими средствами). В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение осуществляется путем введения двух или более соединений по настоящему изобретению, например двух или более соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного, и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления лечение, улучшение состояния или предупреждение фиброзирующего состояния, которое сопровождается воспалительным состоянием, например, выраженного обострения идиопатического пневмофиброза, проводят путем введения одного или нескольких соединений по настоящему изобретению, например соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного.

[00453] В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние (например, пневмофиброз) сопровождается одним или несколькими дополнительными состояниями (сопутствующими состояниями), например, воспалительным состоянием, раком и/или вирусной инфекцией. Сопутствующее состояние может быть причиной или усугублением фиброзирующего состояния, или оно может сопутствовать фиброзирующему состоянию. В некоторых вариантах осуществления сопутствующее состояние представляет собой вирусную инфекцию; в некоторых вариантах осуществления сопутствующее состояние представляет собой рак; в некоторых вариантах осуществления сопутствующее состояние представляет собой воспалительное состояние из любых таковых, указанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, где обеспечивают лечение, улучшение состояния или предупреждение (например, профилактическое лечение) фиброзирующего состояния (например, пневмофиброза), которое сопровождается раком, вирусной инфекцией или воспалительным состоянием, вызвано и/или усугублено ими, фиброзирующее состояние представляет собой пневмофиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой идиопатический пневмофиброз. В

некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой выраженное обострение идиопатического пневмофиброза.

[00454] В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, для лечения которого осуществляют введение (например, пневмофиброз), не сопровождается сопутствующим болезненным состоянием. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего состояния, не сопровождающегося сопутствующим болезненным состоянием, осуществляется путем введения описанного в данном документе соединения, например соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего состояния, не сопровождающегося сопутствующим болезненным состоянием, обеспечивается путем введения терапевтически эффективного количества описанного в данном документе соединения, например соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления обеспечивается лечение, улучшение состояния или предупреждение (например, профилактическое лечение) фиброзирующего состояния (например, пневмофиброза), которое не сопровождается сопутствующим раком, вирусной инфекцией или воспалительным состоянием. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой пневмофиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой идиопатический пневмофиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой выраженное обострение идиопатического пневмофиброза.

[00455] В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, лечение которого осуществляют в соответствии с описанными в данном документе способами путем введения описанного в данном документе соединения (отдельно или в качестве части комбинированной терапии), например, отдельно или в комбинациях из двух или более соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного, представляет собой, например, без ограничения фиброз легкого, общеизвестный как "рубцевание легких" (например, пневмофиброз, например идиопатический пневмофиброз, выраженное обострение идиопатического пневмофиброза или наследственный пневмофиброз), фиброз печени (печеночный фиброз, например, келоиды, склеродерму или нефрогенный системный фиброз, фиброз желчных протоков (билиарный фиброз), цирроз печени, например, первичный билиарный холангит (билиарный цирроз), первичный склерозирующий холангит), фиброз в сердечной ткани (фиброз сердца), фиброз сосудов, фиброз почки (почечный фиброз), фиброз кожи (кожный фиброз или фиброз эндометрия, например, келоиды, склеродерму или нефрогенный системный фиброз), фиброз

желудочно-кишечного тракта (например, болезнь Крона), фиброз костного мозга (также называемый миелофиброзом), артрофиброз (например, коленного, плечевого или другого сустава), контрактуру Дюпюитрена, фиброз средостения, болезнь Пейрони, забрюшинный фиброз, системный склероз, аутоиммунный гепатит или два или более из них.

[00456] В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой пневмофиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой фиброз печени. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой цирроз печени. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой неалкогольный стеатогепатит. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой болезнь Пейрони. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой муковисцидоз. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой бета-талассемию. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой актинический кератоз. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой гипертензию. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой хроническое заболевание почек, например почечный фиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой хроническую сердечную форму болезни Шагаса.

[00457] В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой синдром сухого глаза, язвы, фиброз роговицы, влажную форму возрастной макулярной дегенерации сетчатки, хронические раны (неспособность к заживлению) или системный склероз. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние, подлежащее лечению, представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой идиопатический пневмофиброз, фиброз печени, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит, болезнь Пейрони, муковисцидоз, бета-талассемию, актинический кератоз, гипертензию, общие воспалительные нарушения, синдром сухого глаза, язвы, фиброз роговицы, влажную форму возрастной макулярной дегенерации сетчатки, псориаз, закрывание раны, хроническое заболевание почек, почечный фиброз, системный склероз или хроническую сердечную форму болезни Шагаса. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой фиброз сердца или состояние, ассоциированное с фиброзом сердца, например, клапанный порок, аритмию (например, мерцательную аритмию), ремоделирование миокарда (например, после инфаркта), кардиомиопатию (например, дилатационную, ишемическую или гипертрофическую кардиомиопатию), рестеноз (например, рестеноз в стенте, рестеноз после ангиопластики). В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние

представляет собой контрактуру Дюпюитрена.

[00458] В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние (например, пневмофиброз) может сопровождаться вирусной инфекцией, может быть вызвано и/или может усугубляться ею (сопутствовать вирусной инфекции). В некоторых вариантах осуществления присутствующая вирусная инфекция может представлять собой инфекцию вирусом Orthomyxoviridae (например, инфекцию вирусом гриппа А или инфекцию вирусом гриппа В), инфекцию вирусом Pneumoviridae (например, вирусную инфекцию *метапневмовирусом* (например, инфекцию *метапневмовирусом* человека (HMPV)) или инфекцию *ортопневмовирусом* (например, респираторно-синцитиальным вирусом (RSV) (например, инфекцию респираторно-синцитиальным вирусом человека (HRSV) (например, инфекцию респираторно-синцитиальным вирусом А2 человека (HRSV-A2) или инфекцию респираторно-синцитиальным вирусом В1 человека (HRSV-B1))))), инфекцию вирусом Orthohepadnavirus (например, инфекцию *вирусом гепатита В*), инфекцию вирусом Hepacivirus (например, инфекцию *вирусом гепатита С*), инфекцию вирусом Paramyxoviridae (например, инфекцию Respirivirus (например, инфекцию вирусом парагриппа человека 1 типа (HPIV-1) или инфекцию вирусом парагриппа человека 3 типа (HPIV-3)) или инфекцию вирусом Rubulavirus (например, инфекцию вирусом парагриппа человека 2 типа (HPIV-2) или инфекцию вирусом парагриппа человека 4 типа (HPIV-4))), инфекцию вирусом Adenoviridae (например, инфекцию Mastadenovirus (например, инфекцию аденовирусом В человека (HAdV-B) или инфекцию аденовирусом С человека (HAdV-C))), инфекцию вирусом Enterovirus (например, инфекцию *риновирусом А*, инфекцию *риновирусом В* или инфекцию *риновирусом С*).

[00459] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивается для каждого и нескольких из состояний, представляющих собой фиброз, описанных в данном документе, где каждая одна и несколько из вышеуказанных вирусных инфекций присутствует в качестве сопутствующего состояния, при этом лечение включает введение одного или нескольких описанных в данном документе соединений, например одного соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, например каждого и нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения двух или более описанных в данном документе соединений, например двух или более соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопутствующего вирусной инфекции, например, каждого и нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения комбинации терапевтических средств, содержащей одно или несколько описанных в данном документе соединений

(например, одно или несколько соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного) в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, по меньшей мере одно описанное в данном документе соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, одно или несколько описанных в данном документе соединений с одним или двумя или более дополнительными терапевтическими средствами). В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение обеспечивается путем введения одного соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

[00460] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивается для каждого и нескольких из состояний, представляющих собой фиброз, описанных в данном документе, где присутствует каждая и несколько из этих вирусных инфекций в качестве усугубляющего состояния, при этом лечение включает введение одного или нескольких описанных в данном документе соединений, например одного соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопровождающегося усугубляющей вирусной инфекцией, например, каждого и нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения двух или более описанных в данном документе соединений, например двух или более соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопровождающегося усугубляющей вирусной инфекцией, например, одного или нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения комбинации терапевтических средств, содержащей одно или несколько описанных в данном документе соединений (например, одно или несколько соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного) в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, по меньшей мере одно описанное в данном документе соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, одно или несколько описанных в данном документе соединений с одним или двумя или более дополнительными терапевтическими средствами). В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение обеспечивается путем введения одного соединения формулы

(I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

[00461] В некоторых вариантах осуществления обеспечивается лечение фиброза, сопровождающегося каждой и несколько из этих вирусных инфекций в качестве причины фиброза, при этом лечение включает введение одного или нескольких описанных в данном документе соединений, например одного соединения-ингибитора ALK-5 формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопровождающегося причинной вирусной инфекцией, например, каждого и нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения двух или более описанных в данном документе соединений, например двух или более соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопровождающегося причинной вирусной инфекцией, например, одного или нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения комбинации терапевтических средств, содержащей одно или несколько описанных в данном документе соединений (например, одно или несколько соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного) в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, по меньшей мере одно описанное в данном документе соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, одно или несколько описанных в данном документе соединений с одним или двумя или более дополнительными терапевтическими средствами). В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение обеспечивается путем введения одного соединения-ингибитора ALK-5 формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

[00462] В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние (например, пневмофиброз) может сопровождаться воспалительным состоянием, может быть вызвано и/или может усугубляться им. Используемые в данном документе термины "воспалительное заболевание", "воспалительное состояние" и "воспалительное заболевание и/или состояние" относятся к заболеванию или состоянию у субъекта, включающему ответ одной или нескольких тканей организма на стимул, распознаваемый организмом как вредоносный. В некоторых вариантах осуществления воспалительное

состояние представляет собой аутоиммунное состояние. Иллюстративные воспалительные состояния включают неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный билиарный холангит (PBC), первичный склерозирующий холангит и аутоиммунный гепатит. NAFLD представляет собой состояние, при котором в печени откладывается жир по причинам, отличным от чрезмерного потребления алкоголя, и NASH представляет собой развитую форму NAFLD, где печень как воспалена, так и повреждена. Аномальное устранение повреждений при NASH может привести к циррозу. ASH представляет собой состояние, при котором печень воспалена и повреждена, ассоциированное с потреблением алкоголя, и может включать фиброз и/или цирроз печени. PBC представляет собой аутоиммунное заболевание печени, и aberrantное устранение повреждений печени может привести к рубцеванию, фиброзу и/или циррозу. Первичный склерозирующий холангит может характеризоваться воспалением и рубцеванием желчных протоков, что может привести к фиброзу и/или циррозу. Аутоиммунный гепатит может вызывать воспаление печени, aberrantное устранение которого может привести к фиброзу и/или циррозу.

[00463] В некоторых вариантах осуществления обеспечивается лечение фиброза, сопровождающегося каждым и несколькими из этих воспалительных состояний в качестве сопутствующего фиброз состояния, при этом лечение включает введение одного или нескольких описанных в данном документе соединений, например одного соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопутствующего воспалительному состоянию, например, каждого и нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения двух или более описанных в данном документе соединений, например двух или более соединений-ингибиторов ALK-5 формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопутствующего воспалительному состоянию, например, одного или нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения комбинации терапевтических средств, содержащей одно или несколько описанных в данном документе соединений (например, одно или несколько соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного) в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, по меньшей мере одно описанное в данном документе соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, одно или несколько описанных в данном документе соединений с одним или двумя или более дополнительными терапевтическими средствами). В некоторых

вариантах осуществления комбинированное лечение обеспечивается путем введения одного соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

[00464] В некоторых вариантах осуществления обеспечивается лечение каждого из этих воспалительных состояний, присутствующих в качестве усугубляющего фиброз состояния, при этом лечение включает введение одного или нескольких описанных в данном документе соединений, например одного соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопровождающегося усугубляющим воспалительным состоянием, например, каждого и нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения двух или более соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопровождающегося усугубляющим воспалительным состоянием, например, одного или нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения комбинации терапевтических средств, содержащей одно или несколько описанных в данном документе соединений (например, одно или несколько соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного) в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, по меньшей мере одно описанное в данном документе соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, одно или несколько описанных в данном документе соединений с одним или двумя или более дополнительными терапевтическими средствами). В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение обеспечивается путем введения одного соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

[00465] В некоторых вариантах осуществления обеспечивается лечение каждого из этих воспалительных состояний, присутствующих в качестве причины фиброза, при этом лечение включает введение одного или нескольких описанных в данном документе соединений, например одного соединения-ингибитора ALK-5 формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопровождающегося причинным воспалительным состоянием, например, каждого и нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения двух или более соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления лечение фиброзирующего заболевания, сопровождающегося причинным воспалительным состоянием, например, одного или нескольких из описанных в данном документе, проводят путем введения комбинации терапевтических средств, содержащей одно или несколько описанных в данном документе соединений (например, одно или несколько соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанного) в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами (например, по меньшей мере одно описанное в данном документе соединение и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство, одно или несколько описанных в данном документе соединений с одним или двумя или более дополнительными терапевтическими средствами). В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение обеспечивается путем введения одного соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

[00466] В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой фиброзирующий рак.

[00467] Типы фиброзирующего рака также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Используемый в данном документе "фиброзирующий рак" представляет собой рак, ассоциированный с фиброзом. Фиброз может предшествовать (например, быть причиной) или следовать за (например, быть вызванным) раком или лечением рака при типах фиброзирующего рака. Фиброз также или в качестве альтернативы может сопровождаться раком при типах фиброзирующего рака. Неограничивающие примеры типов фиброзирующего рака включают миелофиброз, рак поджелудочной железы (например, аденокарциному протоков поджелудочной железы), рак почки, рак печени, рак легкого (например, крупноклеточный рак легкого, такой как плоскоклеточная карцинома), рак молочной железы (например, воспалительный рак молочной железы), рак яичника (например, высокодифференцированную серозную карциному яичника), рак эндометрия, рак матки, саркому матки (например, лейомиосаркому матки), почечноклеточный рак, саркому (например, саркому мягких тканей), злокачественную фиброзную гистиоцитому, фибросаркому (например, возвышающуюся дерматофибросаркому), рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак вульвы и гепатоцеллюлярный рак (например, гепатоцеллюлярную

карциному). В некоторых вариантах осуществления фиброзирующий рак представляет собой рак, предусматривающий солидную опухоль (например, рак почки, печени, легкого, молочной железы, яичника, эндометрия, матки и/или поджелудочной железы). В некоторых вариантах осуществления фиброзирующий рак представляет собой карциному внутреннего органа (например, поджелудочной железы, легкого, почки, печени).

[00468] В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой фиброзирующее состояние.

[00469] В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой одно или несколько из идиопатического пневмофиброза, фиброза печени, цирроза печени, неалкогольного стеатогепатита, болезни Пейрони, муковисцидоза, бета-талассемии, актинического кератоза, гипертензии, общих воспалительных нарушений, синдрома сухого глаза, язв, фиброза роговицы, влажной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки, псориаза, закрывания раны, хронического заболевания почек, почечного фиброза, системного склероза и хронической сердечной формы болезни Шагаса.

[00470] В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой идиопатический пневмофиброз.

[00471] В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой фиброз сердца или состояние, ассоциированное с фиброзом сердца, например, клапанный порок, аритмию (например, мерцательную аритмию), ремоделирование миокарда (например, после инфаркта), кардиомиопатию (например, дилатационную, ишемическую или гипертрофическую кардиомиопатию), рестеноз (например, рестеноз в стенте, рестеноз после ангиопластики).

[00472] В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее состояние представляет собой контрактуру Дюпюитрена.

[00473] При пневмофиброзе фиброзирующий процесс обычно считается результатом повторяющегося повреждения альвеолярного эпителия с последующей неконтролируемой пролиферацией фибробластов. Как правило, фиброз прогрессирует в три стадии (проиллюстрировано для пневмофиброза, но является общим среди многих фиброзирующих состояний): стадия повреждения ("Стадия 1"), стадия эпителиально-фибробластного взаимодействия ("Стадия 2") и стадия аберрантного устранения повреждения и фиброза ("Стадия 3"). На стадии 1, как правило, повреждается эпителий и может происходить одно или несколько из следующих событий: повреждение эпителия, повреждение эндотелия, например, при пневмофиброзе, разрушение альвеолярной капиллярной базальной мембраны, пропотевание жидкости из сосудов, активация тромбоцитов и активация фибрином свертывания крови. На стадии 2, как правило, фибробласты начинают взаимодействовать с поврежденным эпителием и может происходить одно или несколько из следующих событий: высвобождение профибротических цитокинов, привлечение, пролиферация и дифференциация (мио)фибробластов, образование временного матрикса, ангиогенез и дефектная

реэпителиализация. На стадии 3, как правило, повреждение эпителия абберрантно устраняется, что приводит к фиброзу, и может происходить одно или несколько из следующих событий: чрезмерное накопление внеклеточного матрикса (ECM), дефицит разрушения матрикса, например, при пневмофиброзе, прогрессирующее ремоделирование легкого и изменения по типу "сотового легкого" (при пневмофиброзе ткань легкого становится похожей на медовые соты).

[00474] Неограничивающие примеры фиброзирующих заболеваний, нарушений и состояний включают ассоциированный с раком фиброз; фиброз легкого, общеизвестный как "рубцевание легких" (например, пневмофиброз, например, идиопатический пневмофиброз, выраженное обострение идиопатического пневмофиброза или наследственный пневмофиброз); фиброз печени (печеночный фиброз, например, келоиды, склеродерму, нефрогенный системный фиброз, фиброз желчных протоков (билиарный фиброз), цирроз печени, например, первичный билиарный холангит (билиарный цирроз), первичный склерозирующий холангит); заболевание сердца; фиброз или рестеноз сердца (например, рестеноз в стенке, рестеноз после ангиопластики); фиброз сосудов; фиброз почки (почечный фиброз); фиброз кожи (кожный фиброз или фиброз эндометрия, например, келоиды, склеродерму или нефрогенный системный фиброз); фиброз желудочно-кишечного тракта (например, болезнь Крона); фиброз костного мозга (миелофиброз); артрофиброз (например, коленного, плечевого или другого сустава); контрактуру Дюпюитрена; фиброз средостения; болезнь Пейрони; забрюшинный фиброз; системный склероз; аутоиммунный гепатит; неалкогольный стеатогепатит; муковисцидоз; бета-талассемию; актинический кератоз; гипертензию; хроническое заболевание почек; сердечную форму болезни Шагаса; синдром сухого глаза; язву; фиброз роговицы; влажную форму возрастной макулярной дегенерации сетчатки; хронические раны (неспособность к заживлению, закрытию ран); псориаз. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее заболевание, нарушение или состояние представляет собой фиброз легкого, например пневмофиброз, такой как идиопатический пневмофиброз, выраженное обострение идиопатического пневмофиброза или наследственный пневмофиброз. В некоторых вариантах осуществления фиброзирующее заболевание, нарушение или состояние представляет собой заболевание сердца или фиброз или рестеноз сердца, например рестеноз в стенке, рестеноз после ангиопластики.

[00475] Фиброз может быть ассоциирован с другим заболеванием, нарушением или состоянием (например, воспалением, воспалительным заболеванием, нарушением или состоянием, таким как псориаз, пролиферативным заболеванием, таким как рак, вирусной или бактериальной инфекцией или т. п.) или может возникать независимо. Фиброз может предшествовать (например, быть причиной) или следовать за (например, быть вызванным) другим заболеванием, нарушением или состоянием. Фиброз может также или в качестве альтернативы сопровождаться, ассоциированным или нет, другим заболеванием, нарушением или состоянием (например, воспалением, воспалительным заболеванием, нарушением или состоянием, таким как псориаз, пролиферативным заболеванием, таким

как рак, вирусной или бактериальной инфекцией или т. п.) или может не сопровождаться сопутствующим заболеванием, нарушением или состоянием (например, ассоциированным заболеванием, нарушением или состоянием). В некоторых вариантах осуществления фиброз не сопровождается ассоциированным заболеванием, нарушением или состоянием. В некоторых вариантах осуществления фиброз сопровождается ассоциированным заболеванием, нарушением или состоянием.

[00476] Хотя возникновение фиброза, ассоциированного с другим заболеванием, нарушением или состоянием не является необычным, например, наличие фиброза, ассоциированного с раком, этиология фиброза не достаточно понятна, и фиброз также возникает независимо от и/или в отсутствие других заболеваний, нарушений или состояний. Однако, полагают, что подобные механизмы и пути передачи сигнала присутствуют как при фиброзе, так и при многих ассоциированных заболеваниях, нарушениях или состояниях, влияющих на органы или ткани, в которых также присутствует фиброз, например наличие IPF при раке легкого. Например, полагают, что фиброз наряду со многими заболеваниями, которым он часто сопутствует, прогрессирует за счет белка TGF β и каскада передачи сигнала, связанного с его сверхэкспрессией, см. например, Ballester, B; et al., Idiopathic Pulmonary Fibrosis and lung Cancer: Mechanisms and Molecular targets, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 593; doi:10.3390/ijms20030593.

[00477] Фиброз может сопутствовать ассоциированному заболеванию, нарушению или состоянию (например, инфекции, такой как инфекция, описанная в данном документе, такая как вирусная или бактериальная инфекция; воспалительному заболеванию, нарушению или состоянию, такому как воспалительное заболевание, нарушение или состояние, описанное в данном документе, такое как псориаз; или пролиферативному заболеванию, такому как пролиферативное заболевание, описанное в данном документе, такое как рак, в частности фиброзирующий рак), быть вызванным и/или усугубленным им. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с фиброзом, является сопутствующим, причинным и/или усугубляющим заболеванием, нарушением или состоянием. В некоторых вариантах осуществления фиброз сопутствует ассоциированному заболеванию, нарушению или состоянию. Например, фиброз может сопутствовать инфекции, например вирусной или бактериальной инфекции; воспалительному заболеванию, нарушению или состоянию, такому как воспалительное заболевание, нарушение или состояние, описанное в данном документе, такое как псориаз; или пролиферативному заболеванию, такому как пролиферативное заболевание, описанное в данном документе, такое как рак, в частности фиброзирующий рак. В некоторых вариантах осуществления фиброз вызван ассоциированным заболеванием, нарушением или состоянием (например, фиброз вызван инфекцией, например вирусной или бактериальной инфекцией; воспалительным заболеванием, нарушением или состоянием, таким как воспалительное заболевание, нарушение или состояние, описанное в данном документе, такое как псориаз; или пролиферативным заболеванием, таким как пролиферативное заболевание, описанное в

данном документе, такое как рак). В некоторых вариантах осуществления фиброз сопутствует ассоциированному заболеванию, нарушению или состоянию (например, инфекции, например вирусной или бактериальной инфекции; воспалительному заболеванию, нарушению или состоянию, такому как воспалительное заболевание, нарушение или состояние, описанное в данном документе, такое как псориаз; или пролиферативному заболеванию, такому как пролиферативное заболевание, описанное в данном документе, такое как рак, в частности фиброзирующий рак). В некоторых вариантах осуществления фиброз усугублен ассоциированным заболеванием, нарушением или состоянием. Например, фиброз может быть усугублен инфекцией, например вирусной или бактериальной инфекцией; воспалительным заболеванием, нарушением или состоянием, таким как воспалительное заболевание, нарушение или состояние, описанное в данном документе, такое как псориаз; или пролиферативным заболеванием, таким как пролиферативное заболевание, описанное в данном документе, такое как рак, в частности фиброзирующий рак.

[00478] В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с фиброзом, представляет собой инфекцию (например, вирусную инфекцию, бактериальную инфекцию). В дополнительных вариантах осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию (сопутствующую вирусную инфекцию). Неограничивающие примеры вирусных инфекций включают инфекцию вирусом Orthomyxoviridae (например, инфекцию вирусом гриппа А или инфекцию вирусом гриппа В), инфекцию вирусом Pneumoviridae (например, вирусную инфекцию *метапневмовирусом*, такую как инфекция *метапневмовирусом* человека (HMPV), или инфекцию *ортопневмовирусом*, таким как респираторно-синцитиальный вирус (RSV) (например, инфекцию респираторно-синцитиальным вирусом человека (HRSV), такую как инфекция респираторно-синцитиальным вирусом А2 человека (HRSV-A2) или инфекция респираторно-синцитиальным вирусом В1 человека (HRSV-B1))), инфекцию вирусом Orthohepadnavirus (например, инфекцию *вирусом гепатита В*), инфекцию вирусом Hepacivirus (например, инфекцию *вирусом гепатита С*), инфекцию вирусом Paramyxoviridae (например, инфекцию Respirovirus, такую как инфекция вирусом парагриппа человека 1 типа (HPIV-1) или инфекция вирусом парагриппа человека 3 типа (HPIV-3), или инфекцию вирусом Rubulavirus, такую как инфекция вирусом парагриппа человека 2 типа (HPIV-2) или инфекция вирусом парагриппа человека 4 типа (HPIV-4)), инфекцию вирусом Adenoviridae (например, инфекцию Mastadenovirus, такую как инфекция аденовирусом В человека (HAdV-B) или инфекция аденовирусом С человека (HAdV-C)) и инфекцию вирусом Enterovirus (например, инфекцию *риновирусом А*, инфекцию *риновирусом В* или инфекцию *риновирусом С*). Инфекция, ассоциированная с фиброзом, может представлять собой сопутствующую, причинную и/или усугубляющую инфекцию.

[00479] В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с фиброзом, представляет собой воспалительное заболевание,

нарушение или состояние. Используемое в данном документе "воспалительное заболевание, нарушение или состояние" относится к заболеванию, нарушению или состоянию, включающему ответ одной или нескольких тканей организма субъекта на стимул, распознаваемый организмом как вредоносный. Неограничивающие примеры воспалительных заболеваний, нарушений или состояний включают неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный билиарный холангит (PBC), первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, воспаление кожи или псориаз. Воспалительное заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с фиброзом может представлять собой сопутствующее, причинное и/или усугубляющее заболевание, нарушение или состояние.

[00480] В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, нарушение или состояние представляет собой аутоиммунное заболевание, нарушение или состояние, такое как остеоартрит, ревматоидный артрит, боль, воспалительное заболевание кишечника, нарушение со стороны дыхательной системы или нарушение со стороны кожи. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, нарушение или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника, например болезнь Крона, язвенный колит или синдром раздраженного кишечника. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, нарушение или состояние представляет собой нарушение со стороны дыхательной системы, например астму, ринит, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхит, полипоз носа, заложенность носа, пневмосклероз у сельскохозяйственных рабочих или кашель. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, нарушение или состояние представляет собой нарушение со стороны кожи, например дерматит, кожную эозинофилию, красный плоский лишай, крапивницу, псориаз, зуд, ангиоэдему, язву роговницы, хроническую кожную язву, конъюнктивит, вакулитид, увеит или эритему.

[00481] В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с фиброзом, представляет собой рак, такой как любой из типов рака, описанных в данном документе, в частности фиброзирующий рак. Другими словами, в некоторых вариантах осуществления фиброз представляет собой ассоциированный с раком фиброз. Рак может представлять собой сопутствующий, причинный и/или усугубляющий рак. В качестве альтернативы в некоторых вариантах осуществления фиброз не ассоциирован с раком.

[00482] Будет понятно, что некоторые типы фиброза могут быть ассоциированы с раком (например, фиброзирующим раком), но также могут возникать независимо от и/или в отсутствие ассоциированного рака. Например, IPF может быть ассоциирован с раком легкого, но также может возникать независимо от и/или в отсутствие рака легкого. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления фиброз присутствует в отсутствие рака (например, фиброзирующего рака), например, IPF присутствует в отсутствие рака легкого.

[00483] Некоторые варианты осуществления предусматривают идентификацию субъекта, у которого имеется фиброз или у которого имеется риск развития фиброза (например, из-за ассоциированного заболевания, нарушения или состояния, такого как сопутствующее, причинное или усугубляющее заболевание, нарушение или состояние), и введение субъекту эффективного количества (например, терапевтически эффективного количества, профилактически эффективного количества) соединения по настоящему изобретению.

[00484] Введение соединения по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, включая любое из описанных в данном документе, может происходить во время одной стадии фиброза (например, стадии 1, стадии 2, стадии 3) или может быть распределено на несколько стадий фиброза (например, две стадии, три стадии). Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить во время стадии 1, стадии 2 или стадии 3 фиброза, в то же время одно или несколько дополнительных терапевтических средств можно вводить во время другой стадии фиброза. В качестве альтернативы соединение по настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств можно вводить во время всех стадий фиброза.

[00485] В различных вариантах осуществления количество, эффективное для лечения фиброзирующего заболевания, нарушения или состояния, представляет собой количество, эффективное для замедления или остановки прогрессирования фиброзирующего заболевания, нарушения или состояния, увеличения времени выживания субъекта, страдающего фиброзирующим заболеванием, нарушением или состоянием (например, на по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с субъектом, которому не вводили средство терапии), увеличения уровня выживаемости в популяции субъектов (например, выживаемость после допуска к отделению интенсивной терапии увеличивается на по меньшей мере 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с популяцией субъектов, которым не вводили средство терапии), снижения риска развития у субъекта фиброзирующего заболевания, нарушения или состояния по сравнению с субъектом, которому не вводили средство терапии, сохранения функции органа (например, функции легкого, функции печени) по сравнению с субъектом, которому не вводили средство терапии, и/или предупреждения или снижения риска выраженного обострения фиброзирующего заболевания, нарушения или состояния по сравнению с субъектом, которому не вводили средство терапии.

[00486] Также в данном документе предусмотрены способы подавления фиброза в ткани, включающие приведение ткани (например, *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*) в контакт с соединением по настоящему изобретению (например, эффективным количеством соединения по настоящему изобретению). В различных вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, эффективное для подавления образования или отложения фиброза в ткани и/или снижения размера, насыщенности

клетками, состава, содержания клеток или коллагена в очаговом фиброзном поражении. В некоторых вариантах осуществления ткань находится в организме субъекта (например, человека).

[00487] В некоторых вариантах осуществления лечение пролиферативного заболевания, такого как рак, осуществляют путем нацеливания на стромальную клетку опухоли (например, в микроокружении опухоли), такую как ассоциированный с раком фибробласт (CAF), звездчатая клетка или миофибробласт, и/или иммунную клетку, такую как опухолеассоциированная иммунная клетка (например, в иммунном микроокружении опухоли), например, для модулирования тем самым стромального микроокружения опухоли и/или иммунного микроокружения опухоли.

[00488] Кахексия связана с хроническим недомоганием и проявляется произвольной потерей веса (например, более 5% от веса перед недомоганием), появляющейся в результате атрофии скелетных мышц и жировой ткани. Это состояние отличается от других состояний, таких как анорексия, где запасы жира истощаются, но мышечная масса в основном остается нетронутой. Кахексия затрагивает более половины пациентов с раком, что приводит к плохому качеству жизни (усталости и слабости) и иногда может даже ставить под сомнение стратегии лечения у некоторых индивидуумов. Миостатин, представитель суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (TGF-бета), был хорошо охарактеризован как отрицательный регулятор роста и развития мышц. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что блокирование этого пути потенциально принесет пользу пациентам с раком, в частности пациентам с заболеванием на поздней стадии и метастазированием, где выражена кахексия. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой кахексию (например, кахексию при раке).

[00489] Кроме того в данном документе предусмотрены способы ингибирования роста опухоли у субъекта (например, субъекта, нуждающегося в этом), при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. Также в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль и фармацевтические композиции на их основе для применения в ингибировании роста опухоли. Также в данном документе предусмотрены пути применения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтических композиций на их основе для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для ингибирования роста опухоли.

[00490] Также в данном документе предусмотрены способы ингибирования активности активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) *in vivo* или *in vitro*, при этом способы включают приведение активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) в контакт с соединением по настоящему изобретению, например одним или несколькими соединениями формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической

композицией на их основе. Также в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или их фармацевтически приемлемая соль и фармацевтические композиции на их основе для применения в ингибировании активности активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) *in vivo* или *in vitro*. Также в данном документе предусмотрены пути применения соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтических композиций на их основе для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для ингибирования активности активин-рецептороподобной киназы (например, ALK-5) *in vitro* или *in vivo*. В определенных вариантах осуществления ингибирование происходит у субъекта *in vivo*. В определенных вариантах осуществления ингибирование происходит *in vitro* (например, в клеточной линии или биологическом образце). В определенных вариантах осуществления способы и пути применения предназначены для ингибирования ALK-5. В определенных вариантах осуществления ингибирование является селективным в отношении ALK-5, т. е. селективным в отношении ALK-5 относительно одной или нескольких других киназ (например, селективным в отношении ALK-5 относительно других активин-рецептороподобных киназ). В определенных вариантах осуществления ингибирование является селективным в отношении ALK-5 относительно ALK-2.

[00491] Микроокружение опухоли часто способствует росту и выживанию опухоли, предпочитая онкобиологию вместо здоровой клеточной функции. В частности, фенотипы "иммунного исключения" или "иммунной пустыни" создают оптимальные микроокружения для раковых клеток, чтобы избежать иммунного надзора, с высокой кислотностью и гипоксией в микроокружении и высоким внутритканевым давлением в нем. Данное микроокружение опухоли предотвращает полезные эффекты, например, иммуноонкологических средств, поскольку плохое кровоснабжение и внутритканевое давление препятствуют доставке лекарственных средств.

[00492] "Фенотип иммунной пустыни", используемый в данном документе для описания рака, относится к иммунному фенотипу опухоли, характеризующемуся отсутствием или по сути отсутствием Т-клеток в опухоли и на ее крае(краях). Этот фенотип может быть обусловлен факторами, включающими без ограничения недостаточное праймирование, дефекты в представлении антигена и/или недостаток антигена.

[00493] "Фенотип иммунного исключения", используемый в данном документе для описания рака, относится к иммунному фенотипу опухоли, характеризующемуся Т-клетками, размещенными только или по сути только на крае(краях) опухоли. При "фенотипе иммунного исключения" Т-клетки отсутствуют или по сути отсутствуют в ложе опухоли. Этот фенотип может быть обусловлен факторами, включающими без ограничения стромальные барьеры, aberrantную сосудистую систему, отсутствие хемокинов, онкогенные пути и/или гипоксию.

[00494] Микроокружение опухоли может быть с пользой модулировано путем

стимулирования инфильтративного фенотипа. "Инфильтративный фенотип" и "иммуновоспалительный фенотип", используемые в данном документе для описания рака, относятся к иммунному фенотипу опухоли, характеризующемуся Т-клетками, размещенными по всему или по сути по всему ложу опухоли. Стимулирование данного требуемого фенотипа может быть вызвано, например, путем ингибирования TGF β , увеличения развития кровеносной сети (например, ангиогенеза), уменьшения уплотнения опухоли, увеличения представления антигена, деактивации ассоциированных с раком фибробластов, увеличения инфильтрации Т-клеток в ложе опухоли или любой их комбинации.

[00495] В настоящее время было показано, что соединения по настоящему изобретению могут обеспечивать модулирование микроокружения опухоли (например, стромального микроокружения опухоли и/или иммунного микроокружения опухоли), например, путем стимулирования инфильтративного фенотипа. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ модулирования (например, нормализации) микроокружения опухоли (например, стромального микроокружения опухоли и/или иммунного микроокружения опухоли) *in vitro* или *in vivo* (например, у субъекта, такого как субъект с опухолью), при этом способ включает приведение опухоли и/или микроокружения опухоли в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению, например одним или несколькими соединениями формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. В некоторых вариантах осуществления, где модулирование происходит у субъекта, нуждающегося в этом, *in vivo*, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции на его основе.

[00496] Также предусмотрен способ стимулирования инфильтрации иммунных клеток (например, инфильтрации иммунных клеток, таких как Т-клетки) в опухоль *in vitro* или *in vivo* (например, у субъекта, такого как субъект с опухолью), при этом способ включает приведение опухоли в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению, например одним или несколькими соединениями формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. В некоторых вариантах осуществления, где способ осуществляют у субъекта, нуждающегося в этом, *in vivo*, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции на его основе.

[00497] Также в данном документе предусмотрены способы нацеливания на опухолевую стромальную клетку или иммунную клетку (например, опухолеассоциированную иммунную клетку) и/или (например, и тем самым) модулирования (например, нормализации) микроокружения опухоли (например,

стромального микроокружения опухоли и/или иммунного микроокружения опухоли) *in vivo* или *in vitro*, при этом способы включают приведение опухолевой стромальной клетки или иммунной клетки (например, опухолеассоциированной иммунной клетки) в контакт с соединением по настоящему изобретению, например одним или несколькими соединениями формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией на их основе. Также в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или их фармацевтически приемлемая соль и фармацевтические композиции на их основе для применения в нацеливании на опухолевую стромальную клетку или иммунную клетку (например, опухолеассоциированную иммунную клетку) и/или (например, и тем самым) модулирования (например, нормализации) микроокружения опухоли (например, стромального микроокружения опухоли и/или иммунного микроокружения опухоли) *in vivo* или *in vitro*. Также в данном документе предусмотрены пути применения соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтических композиций на их основе для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для нацеливания на опухолевую стромальную клетку или иммунную клетку (например, опухолеассоциированную иммунную клетку) и/или (например, и тем самым) модулирования (например, нормализации) микроокружения опухоли (например, стромального микроокружения опухоли и/или иммунного микроокружения опухоли) *in vivo* или *in vitro*. В определенных вариантах осуществления модулирование происходит у субъекта *in vivo*. В определенных вариантах осуществления модулирование происходит *in vitro* (например, в клеточной линии или биологическом образце). В определенных вариантах осуществления опухолевая стромальная клетка представляет собой ассоциированный с раком фибробласт (CAF), звездчатую клетку или миофибробласт.

[00498] Также предусмотрен способ стимулирования развития кровеносной сети опухоли (например, ангиогенеза) *in vitro* или *in vivo* (например, у субъекта, такого как субъект с опухолью), при этом способ включает приведение опухоли в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению, например одним или несколькими соединениями формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. В некоторых вариантах осуществления, где способ осуществляют у субъекта, нуждающегося в этом, *in vivo*, способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции на его основе.

[00499] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ подавления метастазирования рака, при этом способ включает введение субъекту описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[00500] В данном документе предусмотрен способ лечения фиброзирующего, воспалительного или пролиферативного заболевания или состояния, которое является восприимчивым к ингибированию пути передачи сигнала TGF β , при этом способ включает введение субъекту, страдающему указанным фиброзирующим, воспалительным или пролиферативным заболеванием или состоянием, количества соединения или его фармацевтически приемлемой солевой формы или фармацевтической композиции на их основе, описанных в данном документе, эффективного для обеспечения ингибирования передачи сигнала TGF β .

[00501] Также в данном документе предусмотрен способ подавления передачи сигнала TGF β у субъекта, страдающего заболеванием или состоянием, которое стимулируется передачей сигнала TGF β , в частности передачей сигнала TGF- β , включающий введение количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе, описанных в данном документе, эффективного для достаточного подавления указанной передачи сигнала TGF β с изменением протекания заболевания или состояния.

[00502] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения рака, фиброзирующего заболевания, нарушения или состояния, воспалительного заболевания, нарушения или состояния или пролиферативного заболевания, нарушения или состояния, которые обусловлены передачей сигналов TGF β и/или в которых она используется в прогрессировании заболевания (например, обусловлены), при этом способ включает введение субъекту описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[00503] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения рака, фиброзирующего заболевания, нарушения или состояния, воспалительного заболевания, нарушения или состояния или пролиферативного заболевания, нарушения или состояния, при которых экспрессируется или имеется мутантный белок L2 группы Forkhead Box (FOXL2) и/или FOXL2, при этом способ включает введение субъекту описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[00504] Ген FOXL2 кодирует белок L2 группы Forkhead Box, который принадлежит к суперсемейству FOX и играет важную роль в развитии и функционировании яичников. В постнатальных яичниках FOXL2 регулирует дифференциацию гранулезных клеток и поддерживает рост предовуляторных фолликулов во время взрослой жизни. При гранулезоклеточных опухолях у взрослых была обнаружена миссенс-мутация в гене FOXL2, C134W.

[00505] В некоторых вариантах осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения рака, фиброзирующего заболевания, нарушения или состояния, воспалительного заболевания, нарушения или состояния или пролиферативного заболевания, нарушения или состояния, которые ассоциированы с повышенным уровнем

фосфорилированного SMAD2 (pSMAD2) или альфа-актина гладких мышц (α -SMA), при этом способ включает введение субъекту описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[00506] Smad (или SMAD) составляют семейство структурно подобных белков, которые являются основными переносчиками сигнала для рецепторов суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (TGF β), которые критически важны для регуляции развития и роста клеток. Дефекты в передаче сигнала Smad могут приводить к резистентности к TGF- β , обуславливая дисрегуляцию роста клеток. Дерегуляция передачи сигнала TGF- β играет роль во многих типах рака, включая рак поджелудочной железы, толстой кишки, молочной железы, легкого и предстательной железы. В некоторых случаях низкие уровни CD31 являются показателем дерегулированного пути передачи сигнала TGF- β .

[00507] В некоторых вариантах осуществления типы рака, описанные в данном документе, проявляют фенотип "иммунного исключения" или "иммунной пустыни".

[00508] Также в данном документе предусмотрен способ усиления активности одного или нескольких терапевтических средств для лечения рака у субъекта, при этом способ включает введение субъекту описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из дополнительных терапевтических средств представляет собой противораковое средство. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из дополнительных терапевтических средств представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из дополнительных терапевтических средств представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек.

[00509] Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединения по настоящему изобретению, включая иллюстративные соединения, могут обеспечивать нормализацию микроокружения опухоли и тем самым улучшать кровоснабжение кровеносными сосудами и доставку лекарственных средств. Ожидается, что улучшенная доставка лекарственного средства, в свою очередь, усилит эффективность лекарственного средства, такого как иммуномодулятор (например, иммуноонкологическое средство) или противораковое средство, включая любые иммуномодуляторы или противораковые средства, описанные в данном документе.

[00510] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения-ингибиторы ALK-5 можно применять для увеличения сосудистой сети опухоли. Соответственно, в других вариантах осуществления комбинацию описанных в данном документе соединений-ингибиторов ALK-5 можно применять для увеличения активности других терапевтических средств. Без привязки к какой-либо конкретной теории, описанные в данном документе соединения-ингибиторы ALK-5 могут улучшать

приток крови к опухоли. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе комбинация может характеризоваться добавочным эффектом. В других вариантах осуществления комбинация может характеризоваться синергетическим эффектом. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения-ингибиторы ALK-5 можно применять для увеличения сосудистой сети опухоли и применять в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. В одном варианте осуществления данная комбинация улучшает эффективность терапевтического средства. В одном варианте осуществления терапевтическое средство представляет собой противораковое лекарственное средство. В другом варианте осуществления противораковое лекарственное средство выбрано из любого противоракового лекарственного средства, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления противораковое лекарственное средство выбрано из группы таксанов. В одном варианте осуществления противораковое лекарственное средство представляет собой Taxol или Abraxane. В некоторых вариантах осуществления подлежащий введению ингибитор ALK-5 выбран из соединений, описанных в формуле (I) (II), (III) или (IV) или в **таблице 1** или **таблице 4**, например одного или нескольких из **Ex-10**, **Ex-11**, **Ex-12**, **Ex-13**, **Ex-33**, **Ex-34**, **Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из них.

[00511] Соответственно, также в данном документе предусмотрены способы модулирования (например, нормализации) микроокружения опухоли (например, стромального микроокружения опухоли и/или иммунного микроокружения опухоли) *in vivo* или *in vitro*, при этом способы включают приведение опухоли в контакт с одним или несколькими иллюстративными соединениями, например одним или несколькими соединениями формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, или их фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией на основе вышеуказанного. Также в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции на основе вышеуказанного для применения в модулировании (например, нормализации) микроокружения опухоли (например, стромального микроокружения опухоли и/или иммунного микроокружения опухоли) *in vivo* или *in vitro*. Также в данном документе предусмотрены пути применения соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** и их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций на основе вышеуказанного для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для модулирования (например, нормализации) микроокружения опухоли (например, стромального микроокружения опухоли и/или иммунного микроокружения опухоли) *in vivo* или *in vitro*. В определенных вариантах осуществления ингибирование происходит у субъекта *in vivo*. В определенных вариантах осуществления ингибирование происходит *in vitro* (например, в клеточной линии или биологическом образце).

[00512] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления описанные в

данном документе соединения-ингибиторы ALK-5 можно применять для модулирования иммунного микроокружения опухоли и увеличения количества CD8⁺ Т-клеток, например, путем стимулирования инфильтративного фенотипа. В других вариантах осуществления введение описанных в данном документе соединений-ингибиторов ALK-5 может применяться в комбинации с иммуномодулятором (например, средством CAR-T-терапии, ингибитором иммунных контрольных точек, таким как ингибитор PD-1, PD-L1 или CTLA4). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой средство CAR-T-терапии, включая любое из средств CAR-T-терапии, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек, например ингибитор PD-1, PD-L1 или CTLA4, включая любой из ингибиторов иммунных контрольных точек, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение иммуномодулятора и терапевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в данном документе соединений-ингибиторов ALK-5, например одного или нескольких соединений-ингибиторов ALK-5 формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58**, или фармацевтически приемлемой соли любого из них.

[00513] Также в данном документе предусмотрены способы увеличения сосудистой сети опухоли, или притока крови к опухоли, или того и другого, включающие приведение опухоли в контакт с соединением по настоящему изобретению, например одним или несколькими соединениями формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4**, или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией на их основе. Также в данном документе предусмотрены соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или их фармацевтически приемлемая соль и фармацевтические композиции на их основе для применения в увеличении сосудистой сети опухоли, или притока крови к опухоли, или того и другого. Также в данном документе предусмотрены пути применения соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтических композиций на их основе для увеличения сосудистой сети опухоли, или притока крови, или того и другого. В определенных вариантах осуществления опухоль находится в организме субъекта. В определенных вариантах осуществления опухоль находится *ex vivo*.

[00514] Терапевтические средства (например, соединения по настоящему изобретению) и фармацевтические композиции на их основе можно вводить посредством ряда путей введения, в том числе, например, пероральным, поступающим с пищей, местным, трансдермальным, ректальным, парентеральным путями введения (например, с помощью внутриартериальной, внутривенной, внутримышечной, подкожной инъекции, внутрикожной инъекции), с помощью внутривенной инфузии и ингаляции (например, внутрибронхиальной, интраназальной или пероральной ингаляции, с помощью интраназальных капель), в зависимости от соединения и конкретного заболевания,

подлежащего лечению. Введение по показанию может быть местным или системным. Предпочтительный способ введения может изменяться в зависимости от конкретного выбранного соединения. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединение по настоящему изобретению) вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство (например, соединение по настоящему изобретению) вводят внутривенно. Терапевтические средства (например, соединения по настоящему изобретению) можно вводить в любой из дозировок, описанных в данном документе.

Виды комбинированной терапии

[00515] Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде монотерапии. Помимо введения в виде монотерапии, соединения по настоящему изобретению, включая иллюстративные соединения и их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции на их основе, можно вводить в комбинации с другими терапевтическими средствами и/или процедурами лечения. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение субъекту одного или нескольких дополнительных средств терапии (например, терапевтических средств). Подходящие дополнительные средства терапии (например, терапевтические средства) для применения в способах, композициях и комбинациях, раскрытых в данном документе, включают рассмотренные в данном документе.

[00516] Термин "комбинированная терапия" относится к введению двух или более терапевтических средств для лечения заболевания, нарушения или состояния, описанного в данном документе. Такое введение охватывает совместное введение терапевтических средств по сути одновременным образом, как, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов. В качестве альтернативы такое введение охватывает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Такое введение также охватывает применение каждого типа терапевтического средства последовательным образом либо примерно в одно и то же время, либо в разные моменты времени. Соединение по настоящему изобретению, такое как иллюстративное соединение, или его фармацевтически приемлемая соль или композицию на их основе и дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие) средство(-а) можно вводить посредством одного и того же пути введения или посредством разных путей введения. Порошки и/или жидкости можно восстанавливать или разбавлять до требуемой дозы перед введением. Как правило, схема лечения будет обеспечивать полезные эффекты комбинации лекарственных средств в лечении заболеваний, состояний или нарушений, описанных в данном документе.

[00517] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению и дополнительное(-ые) средство(-а) терапии вводят совместно, например, одновременным или по сути одновременным образом. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению и дополнительное(-ые) средство(-

а) терапии вводят последовательно либо примерно в одно и то же время, либо в разные моменты времени. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить перед дополнительным(-и) средством(-ами) терапии. Или соединение по настоящему изобретению можно вводить после дополнительного(-ых) средства(-в) терапии.

[00518] В некоторых вариантах осуществления терапия для применения в комбинации с соединением по настоящему изобретению обеспечивает средство, которое, как известно, обеспечивает модуляцию пути(-ей), отличного(-их) от модулируемого(-ых) соединением по настоящему изобретению, или другого(-их) компонента(-ов) (например, ферментов) того(тех) же пути(-ей), что и модулируемый(-ые) соединением по настоящему изобретению. Соединения формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или их фармацевтически приемлемую соль или композицию на их основе можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами терапии (например, терапевтическими средствами), например, которые улучшают активность, действенность и/или эффективность при лечении заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при предупреждении заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при снижении риска развития заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, и/или при ингибировании активности протеинкиназы у субъекта или в клетке; улучшают биологическую доступность; улучшают безопасность; снижают устойчивость к лекарственному средству; снижают и/или модифицируют метаболизм; ингибируют выведение и/или модифицируют распределение у субъекта или в клетке соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или их фармацевтически приемлемой соли или композиции на их основе. Также будет понятно, что используемое(-ые) дополнительное(-ые) средство(-а) терапии может(-гут) обеспечивать достижение требуемого эффекта в отношении одного и того же нарушения, и/или оно(они) может(-гут) обеспечивать достижение разных эффектов. В одном аспекте комбинированная терапия включает без ограничения комбинацию описанного в данном документе соединения и химиотерапевтического(-их) средства(-в), терапевтического(-их) антитела(-л) и/или лучевой терапии, например, для получения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта.

[00519] При введении в комбинации с другим средством терапии соединение по настоящему изобретению, такое как иллюстративное соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или композицию на их основе можно до, после или в тот же момент времени с другим средством терапии (например, дополнительным(-ми) терапевтическим(-и) средством(-ами)). Если два или более терапевтических средств совместно вводят одновременно (например, в тот же момент времени), соединение по настоящему изобретению, такое как иллюстративное соединение, или его фармацевтически приемлемая соль и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а) могут находиться в отдельных составах или одном составе. В качестве альтернативы соединение по настоящему изобретению, такое как иллюстративное соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или композицию на их основе и другое средство

терапии можно вводить последовательно (например, в виде отдельных композиций) в пределах подходящего периода времени, определенного квалифицированным клиницистом (например, времени, достаточного для обеспечения перекрытия фармацевтических эффектов соединения по настоящему изобретению, такого как иллюстративное соединение, или его фармацевтически приемлемой соли или композиции на их основе и другого средства терапии).

[00520] Дополнительные терапевтические средства включают терапевтически активные средства. Терапевтические средства также включают профилактически активные средства. Терапевтические средства включают небольшие органические молекулы, такие как лекарственные соединения (например, соединения, одобренные для применения в отношении человека или в ветеринарии Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, как представлено в Своде федеральных законоположений (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, нуклеопротеины, мукопротеины, липопротеины, синтетические полипептиды или белки, небольшие молекулы, связанные с белками, гликопротеины, стероиды, нуклеиновые кислоты, ДНК, РНК, нуклеотиды, нуклеозиды, олигонуклеотиды, антисмысловые олигонуклеотиды, липиды, гормоны, витамины и клетки. Каждое дополнительное терапевтическое средство можно вводить в дозе и/или по графику, определенным для этого терапевтического средства. Дополнительные терапевтические средства также можно вводить вместе друг с другом и/или с соединением или композицией, описанными в данном документе, в одной дозе или вводить по отдельности в разных дозах. Конкретная комбинация для использования в схеме лечения будет учитывать, например, совместимость описанного в данном документе соединения с дополнительным(-и) терапевтическим(-и) средством(-ами) и/или требуемый терапевтический и/или профилактический эффект, который должен быть достигнут. Как правило, ожидается, что дополнительное(-ые) терапевтическое(-ие) средство(-а) в комбинации будет(-ут) применяться на уровнях, которые не превосходят уровни, при которых они применяются по отдельности. В некоторых вариантах осуществления уровни, применяемые в комбинации, будут более низкими, чем таковые при применении по отдельности.

[00521] В определенных вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из антиметаболитов, фрагментирующих ДНК средств, поперечно сшивающих ДНК средств, интеркалирующих средств, ингибиторов синтеза белка, ингибиторов топоизомеразы I, (например, камптотецина или топотекана), ингибиторов топоизомеразы II, направленных на микротрубочки средств, ингибиторов киназ, гормонов и антагонистов гормонов.

[00522] В некоторых вариантах осуществления лечение пролиферативного заболевания, например рака, проводят с применением соединения по настоящему изобретению, например одного или нескольких соединений формулы (I) (II), (III) или (IV) или из **таблицы 1** или **таблицы 4** или их фармацевтически приемлемой соли,

например одного или нескольких из **Ex-10, Ex-11, Ex-12, Ex-13, Ex-33, Ex-34, Ex-57** или **Ex-58** или их фармацевтически приемлемой соли, и одного или нескольких иммуноонкологических (ИО) средств.

[00523] Примеры видов терапии для применения в комбинации с соединением по настоящему изобретению (например, в комбинированной терапии, в фармацевтической комбинации) включают стандартные в клинической практике виды терапии и/или схемы лечения (например, стандартные в клинической практике средства), такие как стандартные в клинической практике виды терапии первой линии (например, средства химиотерапии) или стандартные в клинической практике виды терапии последней линии (например, средства химиотерапии). Стандартные в клинической практике виды терапии являются видами терапии, которые клиницист должен применять в случае определенного типа пациента, заболевания и/или клинического обстоятельства. Часто организации, такие как Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN), публикуют руководства и/или алгоритмы лечения, в которых излагаются наилучшие практики для лечения определенных пациентов, заболеваний и/или клинических обстоятельств. См. nccn.org. В таких руководствах часто определены, изложены и/или обобщены стандартные в клинической практике виды терапии.

[00524] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации со стандартным в клинической практике средством терапии для фиброза и/или симптомов фиброза. Неограничивающие примеры стандартных в клинической практике средств терапии для фиброза включают нинтеданиб, пирфенидон и кислородную терапию. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в комбинации с нинтеданибом или пирфенидоном или их фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в комбинации с кислородной терапией.

[00525] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в комбинации со стандартным в клинической практике средством терапии для рака яичника. Например, неограничивающие примеры стандартных в клинической практике средств терапии для рака яичника включают аналог платины (например, цисплатин, паклитаксел, карбоплатин) или комбинацию, включающую аналог платины (например, доцетаксел и карбоплатин; паклитаксел и карбоплатин; карбоплатин и липосомный доксорубин (dox); паклитаксел, карбоплатин и бевацизумаб (bev); карбоплатин и гемцитабин (gem)/(bev); карбоплатин, липосомный dox и bev; карбоплатин, паклитаксел и bev; цисплатин и гемцитабин; оксалиплатин); алтретамин; капецитабин; ифосфамид; иринотекан; мелфалан; паклитаксел (например, альбуминсвязанный паклитаксел); пеметрексед или винорелбин. Неограничивающие примеры стандартных в клинической практике средств терапии для рака яичника также включают нацеливаемые средства терапии, такие как средство терапии на основе антител (например, бевацизумаб); ингибитор PARP (например, олапариб, рупарин, нирапариб, велипариб, талазопариб); ингибитор тирозинкиназы (TKI) (например, пазопаниб); средство иммунотерапии;

ингибитор иммунных контрольных точек (например, ингибитор PD-1 или PD-L1); пембролизумаб или средство гормональной терапии (например, тамоксифен, анастрозол, эксеместан, летрозол, агонист LHRH, такой как лейпролида ацетат, мегестрола ацетат). Неограничивающие примеры стандартных в клинической практике средств терапии для рака яичника дополнительно включают средство гормональной терапии (например, анастрозол, эксеместан, летрозол, лейпролида ацетат, мегестрола ацетат, тамоксифен). Неограничивающие примеры стандартных в клинической практике средств терапии для рака яичника дополнительно включают циклофосфамид; этопозид; сорафениб или винорелбин.

[00526] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации со стандартным в клинической практике средством терапии для рака поджелудочной железы. Неограничивающие примеры стандартных в клинической практике средств терапии для рака поджелудочной железы включают FOLFIRINOX (химиотерапевтическую схему лечения, составленную из фолиновой кислоты, болюсного фторурацила, иринотекана и оксалиплатина); модифицированную схему лечения FOLFIRINOX (химиотерапевтическую схему лечения, составленную из фолиновой кислоты, непрерывной инфузии фторурацила, иринотекана и оксалиплатина); гемцитабин и наб-паклитаксел; гемцитабин и капецитабин; олапариб; гемцитабин и эрлотиниб; гемцитабин, доцетаксел и капецитабин; ларотректиниб; пембролизумаб; гемцитабин и тройную комбинацию наб-паклитаксела, гемцитабина и цисплатина.

[00527] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации со стандартным в клинической практике средством терапии для рака предстательной железы, в том числе для кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Неограничивающие примеры стандартных в клинической практике средств терапии для рака предстательной железы включают ингибиторы PARP (например, олапариб, рукапариб, нирапариб, велипариб, талазопариб), агонисты LHRH (например, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, лейпролида ацетат и трипторелина памоат); антагонисты LHRH (например, дегареликс); средства, направленные против андрогеновых рецепторов (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид, энзалутамид, апалутамид, даролутамид); кортикостероиды (например, преднизон, метилпреднизолон, гидрокортизон, дексаметазон); эстрогены (например, диэтилstilбестрол); ингибиторы синтеза андрогенных гормонов (например, кетоконазол, абиратерона ацетат) и средства антиандрогенной терапии.

[00528] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации со стандартным в клинической практике средством терапии для множественной миеломы. Неограничивающие примеры стандартных в клинической практике средств терапии для множественной миеломы включают ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, карфилзомиб и маризомиб.

[00529] В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в комбинации с лучевой терапией. Неограничивающие примеры

лучевой терапии включают терапию внешним пучком, внутреннюю лучевую терапию, облучение с использованием имплантата, стереотаксическую радиохирургию, системную лучевую терапию, лучевую терапию и постоянную или временную внутритканевую брахитерапию. Термин "брахитерапия", используемый в данном документе, относится к лучевой терапии, проводимой с помощью ограниченного в пространстве радиоактивного материала, помещенного в организм в месте опухоли или другого пролиферативного заболевания ткани или рядом с ним. Предполагается, что термин без ограничения включает подвергание влиянию радиоактивных изотопов (например, At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве средства для кондиционирования клеток включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источник излучения может представлять собой радионуклид, такой как I125, I131, Yb169, Ir192 в качестве виде твердого источника, I125 в качестве твердого источника или другие радионуклиды, которые испускают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие терапевтические лучи. Радиоактивный материал также может представлять собой текучую среду, изготовленную из любого раствора радионуклида(-ов), например раствора I125 или I131, или радиоактивная текучая среда может быть получена с применением взвеси подходящей текучей среды, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au198, Y90. Более того, радионуклид(-ы) могут быть реализованы в виде геля или радиоактивных микросфер.

[00530] Без ограничения какой-либо теорией соединение по настоящему изобретению может сделать аномальные клетки более чувствительными к обработке излучением с целью уничтожения и/или ингибирования роста таких клеток. Соответственно, некоторые варианты осуществления включают способ повышения чувствительности аномальных клеток у млекопитающего к обработке излучением, который включает введение млекопитающему некоторого количества описанного в данном документе соединения, при этом количество является эффективным в повышении чувствительности аномальных клеток к обработке излучением. Количество соединения по настоящему изобретению в данном способе может быть определено в соответствии со способами определения эффективных количеств таких описанных в данном документе соединений.

[00531] В некоторых вариантах осуществления стандартная в клинической практике терапия включает лучевую терапию.

[00532] Повреждающие ДНК средства также можно применять в комбинации с соединением по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры повреждающих ДНК средств включают излучение, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы PARP, поперечно сшивающие ДНК средства и стандартные в клинической практике средства, которые индуцируют повреждение ДНК, такие как поперечно сшивающие ДНК средства. Конкретные неограничивающие примеры повреждающих ДНК средств включают Абрахаме, гемцитабин, паклитаксел и темозоломид. Используемое в данном документе

"повреждающее ДНК средство" относится к любому средству, которое непосредственно или опосредованно повреждает ДНК таким образом, что гомологичная рекомбинация может устранить повреждение. Неограничивающие примеры повреждающих ДНК средств представляют собой повреждающие ДНК химические вещества, химиотерапевтические средства, средства химиолучевой терапии и ионизирующее или ультрафиолетовое излучение. Неограничивающие примеры повреждающих ДНК химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, нитрозомочевины, антиметаболиты, растительные алкалоиды, растительные экстракты и радиоактивные изотопы. Неограничивающие примеры повреждающих ДНК химиотерапевтических средств также включают повреждающие ДНК лекарственные средства, например 5-фторурацил (5-FU), капецитабин, гемцитабин, темозоломид, S-1 (тегафур, 5-хлор-2,4-дигидроксипиридин и оксоновую кислоту), 5-этинилурацил, арабинозилцитозин (ara-C), 5-азациитидин (5-AC), 2',2'-дифтор-2'-дезоксцитидин (dFdC), антиметаболиты пуринового обмена (например, меркаптопурин, азатиопурин, тиогуанин), гемцитабина гидрохлорид (Gemzar), пентостатин, аллопуринол, 2-фторарабинозиладенин (2F-ara-A), гидроксимочевину, сернистый иприт (бисхлорэтилсульфид), мехлорэтамин, мелфалан, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, тиотепу, AZQ, митомицин C, диангидрогалактитол, дибромдуглицитол, алкилсульфонат (бусульфан), нитрозомочевины (BCNU, CCNU, 4-метил-CCNU или ACNU), прокарбазин, декарбазин, ребеккамицин, антрациклины, такие как доксорубин (адриамицин; ADR), даунорубин (Cerubicine), идарубин (Idamycin) и эпирубин (Ellence), аналоги антрациклина, такие как митоксантрон, актиномицин D, ингибиторы топоизомеразы (например, неинтеркалирующие ингибиторы топоизомеразы, такие как эпиподофиллотоксины (этопозид или VP16, тенипозид или VM-26)), ингибиторы PARP, подофиллотоксин, блеомицин (Blea), пеплеомицин, соединения, которые образуют аддукты с нуклеиновой кислотой, включающие производные платины, например цисплатин (CDDP), транс-аналог цисплатина, карбоплатин, ипроплатин, тетраплатин и оксалиплатин, а также камптотецин, топотекан, иринотекан (CPT-11) и SN-38. Излучение, например ультрафиолетовое (UV), инфракрасное (IR) или α -, β - или γ -излучение, также является повреждающим ДНК средством.

[00533] В некоторых вариантах осуществления стандартное в клинической практике средство терапии включает повреждающее ДНК средство, такое как поперечно сшивающее ДНК средство.

[00534] Средства, которые индуцируют стресс эндоплазматического ретикула (ER), также можно применять в комбинации с соединением по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры средств, которые индуцируют стресс ER, включают средства, которые увеличивают уровни активных форм кислорода (ROS) (например, набукасин), ингибиторы шаперонов, ингибиторы HSP90, ингибиторы HSP70, ингибиторы PDI и ингибиторы протеасом. Дополнительные неограничивающие примеры средств, которые индуцируют стресс ER, включают GSK2606414, GSK2656157, STF-083010, ингибитор тирозинкиназы (например, сорафениб), фосфор-eif2 α -фосфатазу

(например, Sal003), производные дииндолилметана, ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), левистолит А, андрографолит, толфенамовую кислоту, кантаридин, карнозную кислоту, кастицин, криптотаншенин, куркумин, флавокаверин В, фукоидан, 2-3,4-дигидроксифенилэтанол, 7-диметоксифлавонол, SMIP004 (N-(4-бутил-2-метилфенилацетамид), ликохалкон А, неферин, паеонин, пардаксин, партенолит, пиперин, полифенол Е, полифиллин D, ресвератрол, дегидрокостуслактон, γ -токотриенол, Ω -гидроксиундец-9-еновую кислоту, амелопсин, ардизинин, генистеин, гуттиферон Н, гуггулстерон, маршантин М, сарсасаногенин, саксифрагифолин, продигозин, кверцетин, хонокиол, брелфелдин А, А-токоферил сукцинат, веррукарин А, витамина Е сукцинат, ультрафин и зерумбон. См., например, Walczak, A., et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2019, Article ID 5729710, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[00535] В определенных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с антагонистом передачи сигнала В-клеточного рецептора (например, ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТК), таким как ибрутиниб). Соответственно, способы по настоящему изобретению включают способы лечения рака, включающие введение эффективного количества описанного в данном документе соединения и ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК) субъекту, нуждающемуся в этом. Введение может осуществляться до, в тот же момент времени или после введения антагониста передачи сигнала В-клеточного рецептора (например, ингибитора ВТК).

[00536] В некоторых вариантах осуществления описанное в данном документе соединение и ингибитор ВТК вводят совместно. В других вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят после ингибитора ВТК. В еще одних вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят до ингибитора ВТК.

[00537] В различных вариантах осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. В некоторых конкретных вариантах осуществления рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL) или и то и другое. В некоторых вариантах осуществления субъект проходил предшествующую схему лечения для CLL, SLL или того и другого. В некоторых вариантах осуществления субъект был невосприимчив к предыдущей схеме лечения, у субъекта был рецидив CLL, SLL или того и другого после ответа на предыдущую схему лечения или у субъекта имеется обнаруживаемое минимальное остаточное заболевание (MRD).

[00538] В другом варианте осуществления описанное в данном документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором Bcl-2, таким как венетоклакс. Введение может осуществляться до, в тот же момент времени или после введения ингибитора Bcl-2. В определенных вариантах осуществления субъект является нечувствительным к лечению ингибитором Bcl-2, не соответствует требованиям

для лечения ингибитором Bcl-2 или имел рецидив после лечения ингибитором Bcl-2. В одном конкретном варианте осуществления описанное в данном документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором Bcl-2, таким как венетоклакс, для лечения лейкоза (например, CLL, SLL или того и другого).

[00539] Иммуномодуляторы, представляющие особенный интерес для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают афутузумаб (доступен от ROCHE®); пэгфилграстим (NEULASTA®); леналидомид (CC-5013, REVLIMID®); талидомид (THALOMID®); актимид (CC4047) и IRX-2 (смесь цитокинов человека, включающая интерлейкин 1, интерлейкин 2 и интерферон γ , CAS 951209-71-5, доступна от IRX Therapeutics).

[00540] Средства терапии на основе Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T), представляющие особенный интерес для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают тисагенлеклейсел (Novartis), аксикаптаген цилолейсел (Kite) и тоцилизумаб и атлизумаб (Roche).

[00541] В другом варианте осуществления описанное в данном документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с иммуномодулятором (например, средством CAR-T-терапии, ингибитором иммунных контрольных точек, таким как ингибитор PD-1, PD-L1 или CTLA4). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой средство CAR-T-терапии, включая любое из средств CAR-T-терапии, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек, например ингибитор PD-1, PD-L1 или CTLA4, включая любой из ингибиторов иммунных контрольных точек, описанных в данном документе. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединения по настоящему изобретению, такие как иллюстративные соединения, могут улучшать кровоснабжение кровеносными сосудами опухоли и тем самым улучшать доставку лекарственных средств к опухоли. Ожидается, что улучшенная доставка лекарственного средства, в свою очередь, усилит эффективность лекарственного средства, такого как иммуномодулятор (например, иммуноонкологическое средство), включая любые иммуномодуляторы, описанные в данном документе, например, путем обеспечения большей восприимчивости опухоли к циркулирующему лекарственному средству.

[00542] В еще одном варианте осуществления описанное в данном документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором иммунных контрольных точек (например, ингибитором PD-1 (таким как пембролизумаб или ниволумаб), ингибитором PD-L1 (таким как атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб), ингибитором CTLA-4, ингибитором LAG-3 или ингибитором Tim-3). Соответственно, способы по настоящему изобретению включают способы лечения рака, включающие введение эффективного количества описанного в данном документе соединения и ингибитора иммунных контрольных точек субъекту, нуждающемуся в этом. Введение описанного в данном документе соединения может осуществляться до, в тот же момент

времени или после введения ингибитора иммунных контрольных точек (например, ингибитора PD-1 (такого как пембролизумаб или ниволумаб), ингибитора PD-L1 (такого как атезолизумаб, авелумаб или дурвалумаб), ингибитора CTLA-4, ингибитора LAG-3 или ингибитора Tim-3).

[00543] В некоторых вариантах осуществления описанное в данном документе соединение и ингибитор иммунных контрольных точек вводят совместно. В других вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят после ингибитора иммунных контрольных точек. В еще одних вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят перед ингибитором иммунных контрольных точек.

[00544] Ингибиторы иммунных контрольных точек, представляющие интерес для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают ингибиторы PD-1, такие как пембролизумаб (KEYTRUDA®), пембролизумаб (также известный как ламбролизумаб, MK-3475, MK03475, SCH-900475 или KEYTRUDA®). Пембролизумаб и другие антитела к PD-1 раскрыты в Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, US 8354509 и WO 2009/114335, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. Ниволумаб (OPDIVO®), ниволумаб (также известный как MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 или OPDIVO®). Ниволумаб (клон 5C4) и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 8008449 и WO 2006/121168, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

[00545] Ингибиторы иммунных контрольных точек, представляющие интерес для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, также включают ингибиторы PD-1, такие как цемиплимаб (LIBTAYO®), спартализумаб (PDR001), пидилизумаб (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), цемиплимаб (REGN2810), достарлимаб (TSR-042), PF-06801591 (Pfizer), тислелизумаб (BGB-A317), кампелизумаб (INCSHR1210, SHR-1210) и AMP-224 (Amplimmune); AMP-224 (Amplimmune), CBT-501 (CBT Pharmaceuticals), CBT-502 (CBT Pharmaceuticals), JS001 (Junshi Biosciences), IBI308 (Innovent Biologics), INCSHR1210 (Incyte), также известный как SHR-1210 (Hengrui Medicine), BGBA317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), BAT-I306 (Bio-Thera Solutions), GLS-010 (Gloria Pharmaceuticals; WuXi Biologics), AK103, AK104, AK105 (Akesio Biopharma; Hangzhou Hansi Biologics; Hanzhong Biologics), LZM009 (Livzon), HLX-10 (Henlius Biotech), MEDI0680 (Medimmune), PDF001 (Novartis), PF-06801591 (Pfizer), пидилизумаб (CureTech), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesar), также известный как ANB011, или CS1003 (CStone Pharmaceuticals). MEDI0680 (Medimmune) также известен как AMP-514. MEDI0680 и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 9205148 и WO 2012/145493, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. Пидилизумаб также известен как CT-011. Пидилизумаб и другие антитела к PD-1 раскрыты в Rosenblatt, J. et al. (2011) J Immunotherapy 34(5): 409-18, US 7695715, US 7332582 и US 8686119, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. Другие примеры ингибиторов PD-1 включают пембролизумаб (также известный как ламбролизумаб, MK-3475, MK03475, SCH-900475

или KEYTRUDA®) и другие антитела к PD-1 (раскрытые в Hamid, O. et al.(2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44, US 8354509 и WO 2009/114335, включенных посредством ссылки во всей своей полноте), ниволумаб (также известный как MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 или OPDIVO®) и другие антитела к PD-1 (раскрытые в US 8008449 и WO 2006/121168, включенных посредством ссылки во всей своей полноте), цемиплимаб (LIBTAYO®), спартализумаб (PDR001), пидилизумаб (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), цемиплимаб (REGN2810), достарлимаб (TSR-042), PF-06801591 (Pfizer), синитилимаб, торипалимаб, тислелизумаб (BGB-A317), камрелизумаб (INCSHR1210, SHR-1210), AMP-224 (Amplimmune), CBT-501 (CBT Pharmaceuticals), CBT-502 (CBT Pharmaceuticals), JS001 (Junshi Biosciences), IBI308 (Innovent Biologics), INCSHR1210 (Incyte), также известный как SHR-1210 (Hengrui Medicine), BGBA317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), BAT-I306 (Bio-Thera Solutions), GLS-010 (Gloria Pharmaceuticals; WuXi Biologics), AK103, AK104, AK105 (Akesio Biopharma; Hangzhou Hansi Biologics; Hanzhong Biologics), LZM009 (Livzon), HLX-10 (Henlius Biotech), MEDI0680 (Medimmune), PDF001 (Novartis), PF-06801591 (Pfizer), пидилизумаб (CureTech), также известный как CT-011, и другие антитела к PD-1 (раскрытые в Rosenblatt, J. et al. (2011) J Immunotherapy 34(5): 409-18, US 7695715, US 7332582 и US 8686119, включенных посредством ссылки во всей своей полноте), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesar), также известный как ANB011, или CS1003 (CStone Pharmaceuticals). MEDI0680 (Medimmune) также известен как AMP-514. MEDI0680 и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 9205148 и WO 2012/145493, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. Дополнительные известные молекулы антитела к PD-1 включают описанные, например, в WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8735553, US 7488802, US 8927697, US 8993731 и US 9102727, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1, описанную в US 2015/0210769, опубликованной 30 июля 2015 года под названием "Молекулы антител к PD-1 и пути их применения", включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит CDR, переменные области, тяжелые цепи и/или легкие цепи ВАР049-клон-Е или ВАР049-клон-В, раскрытые в US 2015/0210769. Молекулы антител, описанные в данном документе, могут создаваться с помощью векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2015/0210769, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пептид, который ингибирует путь передачи сигнала PD-1, например, описанный в US 8907053, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, содержащий внеклеточную или PD-1-связывающую часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константной областью (например, Fc-областью последовательности иммуноглобулина). В одном варианте осуществления

ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), например, раскрытый в WO 2010/027827 и WO 2011/066342, включенных посредством ссылки во всей своей полноте).

[00546] Ингибиторы PD-L1, такие как атезолизумаб (TECENTRIQ®), авелумаб (BAVENCIO®), дурвалумаб (IMFINZI®), FAZ053 (Novartis) и BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb); и лекарственные средства, которые нацеливаются на CTLA-4-мишень, такие как ипилимумаб (YERVOY®). Ингибиторы PD-L1, такие как атезолизумаб (также известный как MPDL3280A, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70 или TECENTRIQ®) и другие антитела к PD-L1, раскрытые в US 8217149, включенной посредством ссылки во всей своей полноте, авелумаб (BAVENCIO® также известный как MSB0010718C) и другие антитела к PD-L1, раскрытые в WO 2013/079174, включенной посредством ссылки во всей своей полноте, дурвалумаб (IMFINZI® или MEDI4736) и другие антитела к PD-L1, раскрытые в US 8779108, включенной посредством ссылки во всей своей полноте, FAZ053 (Novartis) и BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb). В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой KN035 (Alphamab; 3DMed; Ascletis Pharma), энвафолимаб (TRACON Pharmaceuticals), BMS 936559 (Bristol-Myers Squibb), CS1001 (CStone Pharmaceuticals, Ligand Pharmaceuticals), CX-072 (CytomX Therapeutics), FAZ053 (Novartis), SHR-1316 (Hengrui Medicine), TQB2450 (Chiatai Tianqing), STI-A1014 (Zhaoke Pharm; Lee's Pharm, Lonza, Sorrento Therapeutics, NantWorks), LYN00102 (Lynkcell), A167 (Harbour BioMed, Kelun Group), BGB-A333 (Beigene), MSB2311 (Mabspace Biosciences) или HLX-20 (Henlius Biotech). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), также известный как MDX-1105 или 12A4. BMS-936559 и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 7943743 и WO 2015/081158, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой косибелимаб (Fortress Biotech), LY3300054 или иодаполимаб (Eli Lilly), GS-4224 (Gilead Sciences), STI-A1015 (Yuhan, Sorrento Therapeutics), BCD-135 (BIOCAD), косибелимаб (Dana-Farber Cancer Institute, TG Therapeutics), APL-502 (Apollomics), AK106 (Akeso Biopharma), MSB2311 (Transcenta Holding), TG-1501 (TG Therapeutics), FAZ053 (Novartis). В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой MT-6035 (Molecular Templates), икаритин и ZKAB001 (Lonza, Lee's Pharmaceutical Holdings, Sorrento Therapeutics, Shenogen Pharma Group), антитело TRIDENT (MacroGenics, Zai Lab), YBL-007 (Anh-Gook Pharmaceutical, Y-Biologics), HTI-1316 (Hengrui Therapeutics), проект по онкологии PD-L1 (Научно-исследовательский институт имени Вейцмана), JS003 (Shanghai Junshi Biosciences), ND021 (Numab Therapeutics, CStone Pharmaceuticals), Toca 521 (Tocagen), STT01 (STCube). В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой DB004 (DotBio), MT-5050 (Molecular Templates), KD036 (Kadmon). В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1, раскрытую в US 2016/0108123, опубликованной 21 апреля 2016 года

под названием "Молекулы антител к PD-L1 и пути их применения", включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит CDR, вариабельные области, тяжелые цепи и/или легкие цепи ВАР058-клон-О или ВАР058-клон-Н, раскрытые в US 2016/0108123.

[00547] Дополнительные известные антитела к PD-L1 включают описанные, например, в WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8168179, US 8552154, US 8460927 и US 9175082, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

[00548] В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой модулятор, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек нацеливается на CTLA-4, такой как ипилимумаб (YERVOY®), тремелимумаб, ALPN-202 (Alpine Immune Sciences), RP2 (Replimune), BMS-986249 (Bristol-Myers Squibb), BMS-986218 (Bristol-Myers Squibb), залифрелимаб (Agenus, Институт Людвига по исследованию рака, UroGen Pharma, Recepta Biopharma), BCD-217 (BIOCAD), Onc-392 (Pfizer, OncoImmune), IBI310 (Innovent Biologics), KN046 (Alphamab), MK-1308 (Merck & Co), REGN4659 (Regeneron Pharmaceuticals), XmAb20717 (Xencor), XmAb22841 (Xencor), антитело NF к CTLA-4 (Bristol-Myers Squibb), MEDI5752 (AstraZeneca), AGEN1181 (Agenus), MGD019 (MacroGenics), ATOR-1015 (Alligator Bioscience), BCD-145 (BIOCAD), PSB205 (Sound Biologics), CS1002 (CStone Pharmaceuticals), ADU-1604 (Aduro Biotech), PF-06753512 (Pfizer), исследовательская программа BioInvent-Transgene (Transgene), AGEN2041 (Agenus, Recepta Biopharm), ATOR-1144 (Alligator Bioscience), проект по исследованию CTLA-4 (Sorrento Therapeutics), проект по исследованию PD-L1/CTLA-4 (Sorrento Therapeutics), HLX13 (Shanghai Henlius Biotech), ISA203 (ISA Pharmaceuticals), PRS-300 серии А (Pieris Pharmaceuticals), BA3071 (BioAtla), программа по исследованию рака, связанного с CTLA4 (Biosortia Pharmaceuticals), RP3 (Replimune), CG0161 (Cold Genesys), APL-509 (Apollomics, JSR), AGEN2041 (Институт Людвига по исследованию рака), APC 101 (Advanced Proteome), ингибитор CTLA-4 (Advanced Proteome), BA3071 (BeiGene), BPI-002 (BeyondSpring Pharmaceuticals), антитело к CTLA-4 (Tikro Technologies), иммуноонкологическая исследовательская программа II (OliPass), PBP1701 (Prestige BioPharma), DB002 (DotBio), DB003 (DotBio), OR-2299 (OncoResponse), NK044 (Alphamab). В определенных вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. В других вариантах осуществления ингибитор CTLA4 представляет собой тремелимумаб.

[00549] Ингибиторы иммунных контрольных точек, представляющие интерес для применения в комбинации с описанными в данном документе соединениями, также включают ингибиторы LAG-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LAG-3 выбран из LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) или TSR-033 (Tesar). В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела

к LAG-3. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3, раскрытую в US 2015/0259420, опубликованной 17 сентября 2015 года под названием "Молекулы антитела к LAG-3 и пути их применения", включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит CDR, вариабельные области, тяжелые цепи и/или легкие цепи BAP050-клон-I или BAP050-клон-J, раскрытые в US 2015/0259420. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), также известный как BMS986016. BMS-986016 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2015/116539 и US 9505839, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой TSR-033 (Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP731 или GSK2831781 (GSK и Prima BioMed). IMP731 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2008/132601 и US 9 244 059, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP761 (Prima BioMed). Дополнительные известные антитела к LAG-3 включают описанные, например, в WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9244059, US 9505839, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой растворимый белок LAG-3, например IMP321 (Prima BioMed), например, раскрытый в WO 2009/044273, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

[00550] Ингибиторы иммунных контрольных точек, представляющие интерес для применения в комбинации с описанными в данном документе соединениями, также включают ингибиторы Tim-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Tim-3 представляет собой MGB453 (Novartis) или TSR-022 (Tesaro). В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3. В одном варианте осуществления ингибитор Tim-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3, раскрытую в US 2015/0218274, опубликованной 6 августа 2015 года под названием "Молекулы антител к TIM-3 и пути их применения," включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит CDR, вариабельные области, тяжелые цепи и/или легкие цепи ABTIM3-hum11 или ABTIM3-hum03, раскрытых в US 2015/0218274. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или совокупно все из последовательностей CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи APE5137 или APE5121. APE5137, APE5121 и другие антитела к TIM-3 раскрыты в WO 2016/161270, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой клон антитела F38-2E2. Дополнительные известные

антитела к TIM-3 включают описанные, например, в WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8552156, US 8841418 и US 9163087, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

[00551] В попытке защитить нормальные клетки от токсичности средства лечения и ограничить токсичность в отношении органов, можно применять цитопротекторные средства (такие как нейропротекторы, поглотители свободных радикалов, кардиопротекторы, нейтрализаторы экстравазата антрациклина, питательные вещества и т. п.) в качестве вспомогательного средства терапии в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Подходящие цитопротекторные средства включают амифостин (ETHYOL®), глутамин, димесну (TAVOCEPT®), месну (MESNEX®), дексразоксан (ZINECARD® или TOTECT®), ксалипроден (XAPRILA®) и лейковорин (также известный как кальция лейковорин, цитроворум-фактор и фолиновая кислота).

[00552] В различных вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор PD-1. В конкретных вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб, ниволумаб или их комбинацию. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой синтилимаб. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой торипалимаб. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой камрелизумаб.

[00553] Дополнительные известные молекулы антитела к PD-1 включают описанные, например, в WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8735553, US 7488802, US 8927697, US 8993731 и US 9102727, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

[00554] В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1, описанную в US 2015/0210769, опубликованной 30 июля 2015 года под названием "Молекулы антител к PD-1 и пути их применения", включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит CDR, вариабельные области, тяжелые цепи и/или легкие цепи ВАР049-клон-Е или ВАР049-клон-В, раскрытые в US 2015/0210769. Молекулы антител, описанные в данном документе, могут создаваться с помощью векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2015/0210769, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

[00555] В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пептид, который ингибирует путь передачи сигнала PD-1, например описанный в US 8907053, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, содержащий внеклеточную или PD-1-связывающую часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константной областью (например, Fc-областью последовательности

иммуноглобулина). В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), например, раскрытый в WO 2010/027827 и WO 2011/066342, включенных посредством ссылки во всей своей полноте).

[00556] В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор PD-L1. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой авелумаб или комбинацию на его основе. В конкретных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб, также известный как MPDL3280A, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70 или TECENTRIQ™. Атезолизумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 8217149, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В конкретных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой авелумаб, также известный как MSB0010718C. Авелумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в WO 2013/079174, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В конкретных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой дурвалумаб, также известный как MEDI4736. Дурвалумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 8779108, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой KN035 (Alphamab; 3DMed; Ascletis Pharma), энвафолимаб (TRACON Pharmaceuticals), BMS 936559 (Bristol-Myers Squibb), CS1001 (CStone Pharmaceuticals, Ligand Pharmaceuticals), CX-072 (CytomX Therapeutics), FAZ053 (Novartis), SHR-1316 (Hengrui Medicine), TQB2450 (Chiatai Tianqing), STI-A1014 (Zhaoke Pharm; Lee's Pharm, Lonza, Sorrento Therapeutics, NantWorks), LYN00102 (Lynkcell), A167 (Harbour BioMed, Kelun Group), BGB-A333 (Beigene), MSB2311 (Mabspace Biosciences) или HLX-20 (Henlius Biotech). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), также известный как MDX-1105 или 12A4. BMS-936559 и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 7943743 и WO 2015/081158, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой моноклональное антитело (например, изготовленное Hisun Pharm и применяемое для клинических испытаний на момент подачи настоящей заявки).

[00557] В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой косибелимаб (Fortress Biotech), LY3300054 или иодаполимаб (Eli Lilly), GS-4224 (Gilead Sciences), STI-A1015 (Yuhan, Sorrento Therapeutics), BCD-135 (BIOCAD), косибелимаб (Dana-Farber Cancer Institute, TG Therapeutics), APL-502 (Apollomics), AK106 (Akeso Biopharma), MSB2311 (Transcenta Holding), TG-1501 (TG Therapeutics), FAZ053 (Novartis).

[00558] В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой MT-6035 (Molecular Templates), икаритин и ZKAB001 (Lonza, Lee's Pharmaceutical Holdings, Sorrento Therapeutics, Shenogen Pharma Group), антитело TRIDENT (MacroGenics, Zai Lab), YBL-007 (Anh-Gook Pharmaceutical, Y-Biologics), HTI-1316 (Hengrui Therapeutics), проект по онкологии PD-L1 (Научно-исследовательский институт

имени Вейцмана), JS003 (Shanghai Junshi Biosciences), ND021 (Numab Therapeutics, CStone Pharmaceuticals), Тоса 521 (Tocagen), STT01 (STCube).

[00559] В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой DB004 (DotBio), MT-5050 (Molecular Templates) или KD036 (Kadmon).

[00560] В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1, раскрытую в US 2016/0108123, опубликованной 21 апреля 2016 года под названием "Молекулы антител к PD-L1 и пути их применения", включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит CDR, переменные области, тяжелые цепи и/или легкие цепи BAP058-клон-О или BAP058-клон-N, раскрытые в US 2016/0108123.

[00561] Дополнительные известные антитела к PD-L1 включают описанные, например, в WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8168179, US 8552154, US 8460927 и US 9175082, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

[00562] В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой модулятор, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами. В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4. В определенных вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (YERVOY®), тремелиумаб, ALPN-202 (Alpine Immune Sciences), RP2 (Replimune), BMS-986249 (Bristol-Myers Squibb), BMS-986218 (Bristol-Myers Squibb), залифрелимаб (Agenus, Институт Людвига по исследованию рака, UroGen Pharma, Recepta Biopharma), BCD-217 (BIOCAD), Onc-392 (Pfizer, OncoImmune), IB1310 (Innovent Biologics), KN046 (Alphamab), MK-1308 (Merck & Co), REGN4659 (Regeneron Pharmaceuticals), XmAb20717 (Xencor), XmAb22841 (Xencor), антитело NF к CTLA-4 (Bristol-Myers Squibb), MEDI5752 (AstraZeneca), AGEN1181 (Agenus), MGD019 (MacroGenics), ATOR-1015 (Alligator Bioscience), BCD-145 (BIOCAD), PSB205 (Sound Biologics), CS1002 (CStone Pharmaceuticals), ADU-1604 (Aduro Biotech), PF-06753512 (Pfizer), исследовательская программа BioInvent-Transgene (Transgene), AGEN2041 (Agenus, Recepta Biopharm), ATOR-1144 (Alligator Bioscience), проект по исследованию CTLA-4 (Sorrento Therapeutics), проект по исследованию PD-L1/CTLA-4 (Sorrento Therapeutics), HLX13 (Shanghai Henlius Biotech), ISA203 (ISA Pharmaceuticals), PRS-300 серии А (Pieris Pharmaceuticals), BA3071 (BioAtla), программу по исследованию рака, связанного с CTLA4 (Biosortia Pharmaceuticals), RP3 (Replimune), CG0161 (Cold Genesys), APL-509 (Apollomics, JSR), AGEN2041 (Институт Людвига по исследованию рака), APC 101 (Advanced Proteome), ингибитор CTLA-4 (Advanced Proteome), BA3071 (BeiGene), BPI-002 (BeyondSpring Pharmaceuticals), антитело к CTLA-4 (Tikro Technologies), иммуноонкологическую исследовательскую программу II (OliPass),

PBP1701 (Prestige BioPharma), DB002 (DotBio), DB003 (DotBio), OR-2299 (OncoResponse), NK044 (Alphamab). В определенных вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб. В других вариантах осуществления ингибитор CTLA4 представляет собой тремелиумаб.

[00563] В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор LAG-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LAG-3 выбран из LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) или TSR-033 (Tesarro).

[00564] В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3, раскрытую в US 2015/0259420, опубликованной 17 сентября 2015 года под названием "Молекулы антитела к LAG-3 и пути их применения", включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит CDR, переменные области, тяжелые цепи и/или легкие цепи BAP050-клон-I или BAP050-клон-J, раскрытые в US 2015/0259420.

[00565] В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), также известный как BMS986016. BMS-986016 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2015/116539 и US 9505839, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой TSR-033 (Tesarro). В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP731 или GSK2831781 (GSK и Prima BioMed). IMP731 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2008/132601 и US 9 244 059, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP761 (Prima BioMed).

[00566] Дополнительные известные антитела к LAG-3 включают описанные, например, в WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9244059, US 9505839, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

[00567] В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой растворимый белок LAG-3, например IMP321 (Prima BioMed), например, раскрытый в WO 2009/044273, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

[00568] В некоторых вариантах осуществления ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой ингибитор TIM-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор Tim-3 представляет собой MGB453 (Novartis) или TSR-022 (Tesarro).

[00569] В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3. В одном варианте осуществления ингибитор Tim-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3, раскрытую в US 2015/0218274, опубликованной 6 августа 2015 года под названием "Молекулы антител к TIM-3 и пути их применения," включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте

осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит CDR, переменные области, тяжелые цепи и/или легкие цепи ABTIM3-hum11 или ABTIM3-hum03, раскрытых в US 2015/0218274.

[00570] В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или совокупно все из последовательностей CDR), последовательность переменной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи APE5137 или APE5121. APE5137, APE5121 и другие антитела к TIM-3 раскрыты в WO 2016/161270, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой клон антитела F38-2E2.

[00571] Дополнительные известные антитела к TIM-3 включают описанные, например, в WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8552156, US 8841418 и US 9163087, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

[00572] В вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором бромодомена, гистондеацетилазой (HDAC) или ими обоими.

[00573] Ингибитор бромодомена ингибирует по меньшей мере один белок с бромодоменом, такой как Brd2, Brd3, Brd4 и/или BrdT, например Brd4. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор бромодомена представляет собой JQ-1 (Nature 2010 Dec 23;468(7327):1067-73), BI2536 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71; Boehringer Ingelheim), TG101209 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71), OTX015 (Mol. Cancer Ther. November 2013;12(12):3244-54; Oncoethix), IBET762 (J Med Chem. 2013 Oct 10;56(19):7498-500; GlaxoSmithKline), IBET151 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012 Apr 15;22(8):2968-72; GlaxoSmithKline), PFI-1 (J. Med. Chem. 2012 Nov 26;55(22):9831-7; Cancer Res. 2013 Jun 1;73(11):3336-46; Structural Genomics Consortium), CPI-0610 (Constellation Pharmaceuticals). В некоторых вариантах осуществления ингибитор бромодомена представляет собой TG101209, BI2536, OTX015, C244, IBET762, IBET151 или PFI-1.

[00574] Ингибитор HDAC ингибирует по меньшей мере один белок HDAC. Белки HDAC можно сгруппировать в классы на основе гомологии с белками HDAC дрожжей, при этом класс I состоит из HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC 8; класс IIa состоит из HDAC4, HDAC5, HDAC7 и HDAC 9; класс IIb состоит из HDAC6 и HDAC10; и класс IV состоит из HDAC11. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой трихостатин А, вориностат (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1998 Mar 17;95(6):3003-7), гивиностат, абексिनостат (Mol. Cancer Ther. 2006 May;5(5):1309-17), белиностат (Mol. Cancer Ther. 2003 Aug;2(8):721-8), панобиностат (Clin. Cancer Res. 2006 Aug 1;12(15):4628-35), ресминостат (Clin. Cancer Res. 2013 Oct 1;19(19):5494-504), квизиностат (Clin. Cancer Res. 2013 Aug 1;19(15):4262-72), депсипептид (Blood. 2001 Nov 1;98(9):2865-8), энтиностат (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999 Apr 13;96(8):4592-7), моцетиностат (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 Feb 1;18(3):1067-71) или вальпроевую кислоту

(EMBO J. 2001 Dec 17;20(24):6969-78). Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой панобиностат, вориностат, MS275, белиностат или LBH589. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой панобиностат или SAHA.

[00575] В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению дополнительно включают введение субъекту лучевой терапии.

[00576] Некоторые пациенты могут испытывать аллергические реакции на соединения по настоящему изобретению и/или другое(-ые) терапевтическое(-ые) средство(-а) (например, противораковое(-ые) средство(-а)) во время или после введения. Следовательно, противоаллергические средства можно вводить в комбинации с соединениями по настоящему изобретению и/или другим(-и) терапевтическим(-и) средством(-ами) (например, противораковым(-и) средством(-ами)) для минимизации риска аллергической реакции. Подходящие противоаллергические средства включают кортикостероиды (Knutson, S., et al., PLoS One, DOI:10.1371/journal.pone.0111840 (2014)), такие как дексаметазон (например, DECADRON®), беклометазон (например, BECLOVENT®), гидрокортизон (также известный как кортизон, гидрокортизона натрия сукцинат, гидрокортизона натрия фосфат, продаваемый под торговыми названиями ALACORT®, гидрокортизона фосфат, SOLU-CORTEF®, HYDROCORT ACETATE® и LANACORT®), преднизолон (продаваемый под торговыми названиями DELTACORTEL®, ORAPRED®, PEDIAPRED® и PRELONE®), преднизон (продаваемый под торговыми названиями DELTASONE®, LIQUID RED®, METICORTEN® и ORASONE®), метилпреднизолон (также известный как 6-метилпреднизолон, метилпреднизолон ацетат, метилпреднизолон натрия сукцинат, продаваемый под торговыми названиями DURALONE®, MEDRALONE®, MEDROL®, M-PREDNISOL® и SOLU-MEDROL®); противогистаминные средства, такие как дифенгидрамин (например, BENADRYL®), гидроксизин и ципрогептадин; и бронхорасширяющие средства, такие как агонисты бета-адренергических рецепторов, альбутерол (например, PROVENTIL®) и тербуталин (BRETHINE®).

[00577] Некоторые пациенты могут испытывать тошноту во время и после введения описанных в данном документе соединений и/или другого(-их) терапевтического(-их) средства(-в) (например, противоракового(-ых) средства(-в)). Следовательно, противорвотные средства можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению и/или другим(-и) терапевтическим(-и) средством(-ами) (например, противораковым(-и) средством(-ами)) для предупреждения тошноты (в верхнем отделе желудка) и рвоты. Подходящие противорвотные средства включают апрепитант (EMEND®), ондансетрон (ZOFTRAN®), гранисетрон-HCl (KYTRIL®), лоразепам (ATIVAN®), дексаметазон (DECADRON®), прохлорперазин (COMPAZINE®), касопитант (REZONIC® и ZUNRISA®) и их комбинации.

[00578] Часто назначают медикамент для ослабления боли, испытываемой во время периода лечения, чтобы пациенту было более комфортно. Общие безрецептурные

болеутоляющие средства, такие как **TYLENOL®**, также можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению и/или другим(-и) терапевтическим(-и) средством(-ами) (например, противораковым(-и) средством(-ами)). Опиоидные болеутоляющие лекарственные средства, такие как гидрокодон/парацетамол или гидрокодон/ацетаминофен (например, **VICODIN®**), морфин (например, **ASTRAMORPH®** или **AVINZA®**), оксикодон (например, **OXYCONTIN®** или **PERCOCET®**), оксиморфона гидрохлорид (**OPANA®**) и фентанил (например, **DURAGESIC®**), могут быть применимы для умеренной или сильной боли, и их можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению и/или другим(-и) терапевтическим(-и) средством(-ами) (например, противораковым(-и) средством(-ами)).

[00579] В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления способ предназначен для лечения рака печени, типов рефрактерного рака (например, немелкоклеточного рака легкого), рака легкого, рака пищевода, лимфомы Ходжкина, NK/Т-клеточной лимфомы или меланомы. В некоторых конкретных вариантах осуществления способ предназначен для лечения плоскоклеточной карциномы пищевода, рака желудка, рака легкого, карциномы носоглотки, рака мочевого пузыря, саркомы мягких тканей, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, плоскоклеточных карцином головы и шеи, рака почки, уротелиальной карциномы, рака яичника, рака матки или рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения рака желчного протока.

[00580] Многие химиотерапевтические средства в настоящее время известны в данной области, и их можно использовать в комбинации с описанным в данном документе соединением. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих средств, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенных веществ.

[00581] Неограничивающие примеры терапевтических средств, которые можно использовать в комбинациях с описанным в данном документе соединением, представляют собой химиотерапевтические средства, цитотоксические средства и непептидные небольшие молекулы, такие как **Gleevec®** (иматиниба мезилат), **Velcade®** (бортезомиб), **Casodex** (бикалутамид), **Iressa®** (гефитиниб) и адриамицин, а также множество химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (**CYTOXAN®**); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включающие алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид,

мехлорэтамин, мехлорэтамина оксида гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, Casodex®, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиروмицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; наполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновую кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бисантрон; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; этоглуцид; галлия нитрат; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK.RTM.; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазикувон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепу; таксаны, например паклитаксел в любой форме (например, белок-связанный паклитаксел, например, ABRAXANE, Celgene, и, например, TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси) и доцетаксел (TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Антони, Франция); ретиноевую кислоту; эсперамицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанного.

[00582] Дополнительные примеры химиотерапевтических средств для применения в комбинации с соединением по настоящему изобретению (например, в комбинированной терапии, в фармацевтической комбинации) включают капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксиде-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytosan® или Neosar®), цитарабин, цитозина арабинозид (Cytosar-U®), инъекцию липосом цитарабина (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), флударабина фосфат (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), гемцитабин (дифтордезоксидитидин), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), пентостатин, 6-тиогуанин, тиотепу и

топотекана гидрохлорид для инъекций (Нусамптин®). Дополнительным примером является бортезомиб. Другие дополнительные примеры включают гемцитабин, наб-паклитаксел (Абрахане®), эрлотиниб, фторурацил и FOLFIRINOX (химиотерапевтическую схему лечения, составленную из фолиновой кислоты, фторурацила, иринотекана и оксалиплатина) или любую комбинацию двух или более из вышеуказанного, например, для лечения рака поджелудочной железы (например, рака поджелудочной железы на поздней стадии, аденокарциномы протоков поджелудочной железы).

[00583] Противораковые средства, представляющие особенный интерес для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают

[00584] ингибиторы топоизомеразы, включающие ингибиторы топоизомеразы I типа, такие как иринотекан, топотекан и камптотецин, и ингибиторы топоизомеразы 2 типа, такие как этопозид, доксорубицин и эпирубицин;

[00585] ингибиторы поли(ADP-рибоза)полимеразы (PARP), такие как олапариб, рукапариб, нирапариб, талазопариб, велипариб, памипариб и инипариб;

[00586] поперечно сшивающие ДНК средства, такие как цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин;

[00587] средства, которые увеличивают уровни активных форм кислорода (ROS), такие как напабукасин;

[00588] ингибиторы PARP, такие как олапариб, рукапариб, нирапариб, велипариб и талазопариб;

[00589] ингибиторы пуринового обмена и/или ингибиторы синтеза пуринов de novo: пеметрексед (Алимта®), гемцитабин (Gemzar®), 5-фторурацил (Адруцил®, Саракс® и Ефудекс®), метотрексат (Трексалл®), капецитабин (Хелода®), флоксуридин (FUDR®), децитабин (Дакотен®), азациитидин (Видаза® и Азадин®), 6-меркаптопурин (Пуринетол®), кладрибин (Леустатин®, Литак® и Мовектро®), флударабин (Флудара®), пентостатин (Нипент®), неларабин (Арранон®), клофарабин (Клолар® и Еволтра®) и цитарабин (Ситосар®).

[00590] Средства против ангиогенеза включают, например, ингибиторы MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2), рапамицин, темсиrolimus (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры применимых ингибиторов COX-II включают CELEBREX™ (алекоксиб), валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры применимых ингибиторов матриксных металлопротеиназ описаны в WO 96/33172 (опубликованной 24 октября 1996 года), WO 96/27583 (опубликованной 7 марта 1996 года), Европейской заявке на патент № 97304971.1 (поданной 8 июля 1997 года), Европейской заявке на патент № 99308617.2 (поданной 29 октября 1999 года), WO 98/07697 (опубликованной 26 февраля 1998 года), WO 98/03516 (опубликованной 29 января 1998 года), WO 98/34918 (опубликованной 13 августа 1998 года), WO 98/34915 (опубликованной 13 августа 1998 года), WO 98/33768 (опубликованной 6 августа 1998 года), WO 98/30566 (опубликованной 16 июля 1998 года), публикации Европейской заявки

на патент 606046 (опубликованной 13 июля 1994 года), публикации Европейской заявки на патент 931788 (опубликованной 28 июля 1999 года), WO 90/05719 (опубликованной 31 мая 1990 года), WO 99/52910 (опубликованной 21 октября 1999 года), WO 99/52889 (опубликованной 21 октября 1999 года), WO 99/29667 (опубликованной 17 июня 1999 года), международной заявке на патент согласно РСТ № РСТ/IB98/01113 (поданной 21 июля 1998 года), Европейской заявке на патент № 99302232.1 (поданной 25 марта 1999 года), заявке на патент Великобритании № 9912961.1 (поданной 3 июня 1999 года), предварительной заявке на патент США № 60/148464 (поданной 12 августа 1999 года), патенте США 5863949 (выданном 26 января 1999 года), патенте США 5861510 (выданном 19 января 1999 года) и публикации Европейской заявки на патент 780386 (опубликованной 25 июня 1997 года), все из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Варианты осуществления ингибиторов MMP-2 и MMP-9 включают ингибиторы, которые обладают небольшой активностью, ингибирующей MMP-1, или не обладают ней. Другие варианты осуществления включают ингибиторы, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 относительно других матричных металлопротеиназ (т. е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторые конкретные примеры ингибиторов MMP, применимых в некоторых вариантах осуществления, представляют собой AG-3340, RO 323555 и RS 13-0830.

[00591] Ингибиторы аутофагии включают без ограничения хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафиломицин A1, 5-амино-4-имидазолкарбоксимид-рибозид (AICAR), оксалоуксусную кислоту, подавляющие аутофагию токсины водорослей, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги cAMP и лекарственные средства, которые повышают уровни cAMP, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопуридин-рибозид и винбластин. Кроме того, также можно применять антисмысловые или siRNA, которые подавляют экспрессию белков, включая без ограничения ATG5 (который участвует в аутофагии).

[00592] В других вариантах осуществления средства, применимые в способах для комбинированной терапии с описанным в данном документе соединением, включают без ограничения эрлотиниб, афатиниб, Iressa (гефитиниб), GDC0941, MLN1117, BYL719 (алпелисиб), BKM120 (бупарлисиб), CYT387, GLPG0634, барицитиниб, лестауртиниб, момелотиниб, пакритиниб, руксолитиниб, TG101348, кризотиниб, тивантиниб, AMG337, кабозантиниб, форетиниб, онартузумаб, NVP-AEW541, дазатиниб, понатиниб, саракатиниб, бозутиниб, траметиниб, селуметиниб, кобиметиниб, PD0325901, RO5126766, акситиниб, бевацизумаб, бостутиниб, цетуксимаб, фостаматиниб, иматиниб, лапатиниб, ленватиниб, ибрутиниб, нилотиниб, панитумумаб, пазопаниб, пегаптаниб, ранибизумаб, сорафениб, сунитиниб, SU6656, трастузумаб, тофацитиниб, вандетаниб, вемурафениб, иринотекан, Тахол, доцетаксел, рапамицин или MLN0128.

[00593] Антагонисты передачи сигнала В-клеточного рецептора (например, ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)): ибрутиниб.

[00594] Ингибиторы бромодомена. Ингибитор бромодомена ингибирует по меньшей мере один белок с бромодоменом, такой как Brd2, Brd3, Brd4 и/или BrdT, например Brd4. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор бромодомена представляет собой JQ-1 (Nature 2010 Dec 23;468(7327):1067-73), BI2536 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71; Boehringer Ingelheim), TG101209 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71), OTX015 (Mol. Cancer Ther. November 2013;12(12):C244; Oncoethix), IBET762 (J Med Chem. 2013 Oct 10;56(19):7498-500; GlaxoSmithKline), IBET151 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012 Apr 15;22(8):2968-72; GlaxoSmithKline), PFI-1 (J. Med. Chem. 2012 Nov 26;55(22):9831-7; Cancer Res. 2013 Jun 1;73(11):3336-46; Structural Genomics Consortium), CPI-0610 (Constellation Pharmaceuticals). В некоторых вариантах осуществления ингибитор бромодомена представляет собой TG101209, BI2536, OTX015, C244, IBET762, IBET151 или PFI-1.

[00595] Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC). Ингибитор HDAC ингибирует по меньшей мере один белок HDAC. Белки HDAC можно сгруппировать в классы на основе гомологии с белками HDAC дрожжей, при этом класс I состоит из HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC 8; класс IIa состоит из HDAC4, HDAC5, HDAC7 и HDAC 9; класс IIb состоит из HDAC6 и HDAC10; и класс IV состоит из HDAC11. В некоторых таких вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой трихостатин А, вориностат (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1998 Mar 17;95(6):3003-7), гивиностат, абексिनостат (Mol. Cancer Ther. 2006 May;5(5):1309-17), белиностат (Mol. Cancer Ther. 2003 Aug;2(8):721-8), панобиностат (Clin. Cancer Res. 2006 Aug 1;12(15):4628-35), ресминостат (Clin. Cancer Res. 2013 Oct 1;19(19):5494-504), квизиностат (Clin. Cancer Res. 2013 Aug 1;19(15):4262-72), депсипептид (Blood. 2001 Nov 1;98(9):2865-8), энтиностат (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999 Apr 13;96(8):4592-7), моцетиностат (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 Feb 1;18(3):106771) или вальпроевую кислоту (EMBO J. 2001 Dec 17;20(24):6969-78). Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой панобиностат, вориностат, MS275, белиностат или LBH589. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой панобиностат или SANA.

[00596] В вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят в комбинации с ингибитором рецепторной тирозинкиназы эпидермального фактора роста (EGFR). Примеры ингибиторов EGFR включают эрлотиниб, осимертиниб, цетуксимаб, gefитиниб, нецитумумаб, лапатиниб, нератиниб, панитумумаб, вандетаниб и нецитумумаб. Комбинация описанного в данном документе соединения и ингибитора EGFR может быть применима, например, в лечении типов рака, которые связаны с дисрегуляцией EGFR, таких как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак поджелудочной железы, рак молочной железы и рак толстой кишки. EGFR может быть с нарушенной регуляцией, например, из-за активирующих мутаций в экзонах 18, 19, 20 или 21. В конкретных вариантах осуществления ингибитором EGFR является эрлотиниб или осимертиниб. В конкретных вариантах осуществления комбинацию описанного в данном

документе соединения и ингибитора EGFR применяют для лечения NSCLC с мутацией EGFR. В конкретных вариантах осуществления комбинацию описанного в данном документе соединения и ингибитора EGFR применяют для лечения рака, резистентного к ингибитору EGFR, и описанное в данном документе соединение делает рак чувствительным к ингибитору EGFR.

[00597] Антитела к EGFR: цетуксимаб (Erbix®), нецитумумаб, панитумумаб (например, цетуксимаб).

[00598] Ингибиторы МТАР: (3R,4S)-1-((4-амино-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)-4-((метилтио)метил)пирролидин-3-ол (MT-DADMe-Immucillin-A, CAS 653592-04-2).

[00599] Метилтиоаденозин: ((2R,3R,4S,5S)-2-(6-амино-9Н-пурин-9-ил)-5-((метилтио)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол, CAS 2457-80-9).

[00600] Ингибиторы МЕТ: капматиниб (INC280, CAS 1029712-80-8).

[00601] Ингибиторы рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGF): иматиниб (Gleevec®); линифаниб (N-[4-(3-амино-1Н-индазол-4-ил)фенил]-N'-(2-фтор-5-метилфенил)мочевина, также известная как АВТ 869, доступная от Genentech); сунитиниба малат (Sutent®); квизартиниб (AC220, CAS 950769-58-1); пазопаниб (Votrient®); акситиниб (Inlyta®); сорафениб (Nexavar®); Vargatef (BIBF1120, CAS 928326-83-4); телатиниб (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); ваталаниба дигидрохлорид (PTK787, CAS 212141-51-0) и мотесаниба дифосфат (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1Н-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации согласно РСТ № WO 02/066470).

[00602] Ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K): 4-[2-(1Н-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC 0941 и описанный в публикациях согласно РСТ №№ WO 09/036082 и WO 09/055730); 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)пиридин-2-амин (также известный как ВКМ120 или NVP-ВКМ120 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 2007/084786); алпелисиб (BYL719): (5Z)-5-[[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метилен]-2,4-тиазолидиндион (GSK1059615, CAS 958852-01-2); 5-[8-метил-9-(1-метилэтил)-2-(4-морфолинил)-9Н-пурин-6-ил]-2-пиримидинамин (VS-5584, CAS 1246560-33-7) и эверолимус (AFINITOR®).

[00603] Ингибиторы циклин-зависимой киназы (CDK): рибоциклиб (LEE011, CAS 1211441-98-3); алоизин А; альвоцидиб (также известный как флавопиридол или HMR-1275, 2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метил-4-пиперидинил]-4-хроменон и описанный в патенте США № 5621002); кризотиниб (PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[(2R,3S)-2-(гидроксиметил)-1-метил-3-пирролидинил]-4Н-1-бензопиран-4-она гидрохлорид (P276-00, CAS 920113-03-7); 1-метил-5-[[2-[5-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил]-4-пиридинил]окси]-N-[4-(трифторметил)фенил]-1Н-бензимидазол-2-амин (RAF265, CAS 927880-90-8); индисулам (E7070); росковитин (CYC202); 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-ил-

пиридин-2-иламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она гидрохлорид (PD0332991); динациклиб (SCH727965); N-[5-[(5-*трет*-бутилоксазол-2-ил)метил]тио]тиазол-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид (BMS 387032, CAS 345627-80-7); 4-[[9-хлор-7-(2,6-дифторфенил)-5Н-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил]амино]бензойная кислота (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-дифтор-1Н-бензимидазол-2-ил)-1Н-индазол-5-ил]-N-этил-4-метил-3-пиридинметанамин (AG-024322, CAS 837364-57-5); N-(пиперидин-4-ил)амид 4-(2,6-дихлорбензоиламино)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (AT7519, CAS 844442-38-2); 4-[2-метил-1-(1-метилэтил)-1Н-имидазол-5-ил]-N-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-пиримидинамин (AZD5438, CAS 602306-29-6); палбоциклиб (PD-0332991) и (2R,3R)-3-[[2-[[3-[[S(R)]-S-циклопропилсульфонимидоил]фенил]амино]-5-(трифторметил)-4-пиримидинил]окси]-2-бутанол (BAY 10000394).

[00604] Ингибиторы p53-MDM2: (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-транс-циклогексилметил]-амино}фенил)-1,4-дигидро-2Н-изохинолин-3-он, (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,4-d]имидазол-4-он, [(4S,5R)-2-(4-*трет*-бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-диметилимидазол-1-ил]-[4-(3-метилсульфонилпропил)пиперазин-1-ил]метанон (RG7112), 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбонил]амино]-3-метоксибензойная кислота (RG7388), SAR299155, 2-((3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((S)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусная кислота (AMG232), {(3R,5R,6S)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-пентанил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидинил}уксусная кислота (AM-8553), (±)-4-[4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(2-изопропокси-4-метоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонил]пиперазин-2-он (нутлин-3), 2-метил-7-[фенил(фениламино)метил]-8-хинолинол (NSC 66811), 1-N-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]-4-N-пиридин-4-илбензол-1,4-диамин (JNJ-26854165), 4-[4,5-бис(3,4-хлорфенил)-2-(2-изопропокси-4-метоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбоксил]пиперазин-2-он (кайлин-1), 4-[4,5-бис(4-трифторметилфенил)-2-(2-изопропокси-4-метоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбоксил]пиперазин-2-он (кайлин-2), 5-[[3-диметиламино]пропил]амино]-3,10-диметилпиримидо[4,5-b]хинолин-2,4(3Н,10Н)-диона дигидрохлорид (HLI373) и транс-4-йод-4'-боранилхалькон (SC204072).

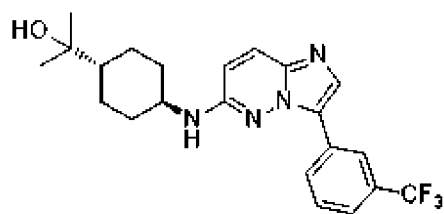
[00605] Ингибиторы активируемой митогеном протеинкиназы (MEK): XL-518 (также известный как GDC-0973, № в реестре CAS 1029872-29-4, доступный от ACC Согр.); селуметиниб (5-[(4-бром-2-хлорфенил)амино]-4-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксамид, также известный как AZD6244 или ARRY 142886, описанный в публикации согласно РСТ № WO 2003/077914); 2-[(2-хлор-4-йодфенил)амино]-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамид (также известный как CI-1040 или PD184352 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 2000/035436); N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]бензамид (также

известный как PD0325901 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 2002/006213); 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метил]бутандинитрил (также известный как U0126 и описанный в патенте США № 2779780); N-[3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6-метоксифенил]-1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]циклопропансульфонамид (также известный как RDEA119 или BAY869766 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 2007/014011); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(этиламино)-8,9,16-тригидрокси-3,4-диметил-3,4,9,19-тетрагидро-1H-2-бензоксациклотетрадецин-1,7(8H)-дион] (также известный как E6201 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 2003/076424); 2'-амино-3'-метоксифлавоон (также известный как PD98059, доступный от Biaffin GmbH & Co., KG, Германия); (R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион (ТАК-733, CAS 1035555-63-5); пимасертиб (AS-703026, CAS 1204531-26-9); траметиниба диметилсульфоксид (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); 2-(2-фтор-4-йодфениламино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (AZD 8330); 3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-N-(2-гидроксиэтокси)-5-[(3-оксо-[1,2]оксазинан-2-ил)метил]бензамид (CH 4987655 или Ro 4987655) и 5-[(4-бром-2-фторфенил)амино]-4-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид (MEK162).

[00606] Ингибиторы B-Raf: регорафениб (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); тувизаниб (AV951, CAS 475108-18-0); вемурафениб (ZELBORAF®, PLX-4032, CAS 918504-65-1); энкорафениб (также известный как LGX818); 1-метил-5-[[2-[5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]-4-пиридилил]окси]-N-[4-(трифторметил)фенил]-1H-бензимидазол-2-амин (RAF265, CAS 927880-90-8); оксим 5-[1-(2-гидроксиэтил)-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]-2,3-дигидроинден-1-она (GDC-0879, CAS 905281-76-7); оксим 5-[2-[4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-(4-пиридилил)-1H-имидазол-4-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (GSK2118436 или SB590885); (+/-)-метил-(5-(2-(5-хлор-2-метилфенил)-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ил)-1H-бензимидазол-2-ил)карбамат (также известный как XL-281 и BMS908662), дабрафениб (TAFINLAR®) и N-(3-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид (также известный как PLX4720).

[00607] Ингибиторы ALK: кризотиниб (XALKORI®).

[00608] Ингибиторы PIM-киназы, такие как



или его фармацевтически приемлемая соль.

[00609] Ингибиторы протеасом: бортезомиб (VELCADE®), N-5-бензилоксикарбонил-Ile-Glu(O-трет-бутил)-Ala-лейциналъ (PSI), карфилзомиб и иксазомиб (например, бортезомиб), маризомиб (NPI-0052), деланзомиб (CEP-18770), O-метил-N-[(2-метил-5-тиазолил)карбонил]-L-серил-O-метил-N-[(1S)-2-[(2R)-2-метил-2-

оксиранил]-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-L-серинамид (ONX-0912). Скрининг с помощью RNAi идентифицировал TNK1 как потенциальный модулятор чувствительности к ингибитору протеасом при миеломе. Zhu et al., Blood (2011) 117 (14): 3847-3857. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению (например, соединение формулы I или ее подформулы или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного) вводят в комбинации с ингибитором протеасом, описанным в данном документе, например, для лечения множественной миеломы.

[00610] Также в качестве подходящих химиотерапевтических средств для кондиционирования клеток включены антигормональные средства, которые исполняют роль в регуляции или ингибировании действия гормонов в опухолях, такие как антиэстрогены, включающие, например, тамоксифен (Nolvadex™), ралоксифен, 4(5)-имидазолы, ингибирующие ароматазу, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (Fareston); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин C; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навельбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (CPT-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DMFO).

[00611] Неограничивающие примеры терапевтических средств, которые можно применять в комбинациях с описанным в данном документе соединением, представляют собой ингибиторы mTOR. Примеры ингибиторов mTOR включают, например, темсиролиму; ридафоролиму (официально известный как деферолиму, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0^{4,9}]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексилдиметилрфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669 и описанный в публикации согласно PCT № WO 03/064383); эверолиму (Afinitor® или RAD001); рапамицин (AY22989, Sirolimus®); симапимод (CAS 164301-51-3); эмсиролиму, (5-{2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4), и внутреннюю соль N²-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серина (SEQ ID NO: 1482) (SF1126, CAS 936487-67-1), и XL765.

[00612] Множество химиотерапевтических средств можно использовать в комбинации с соединением по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов митоза (например, паклитаксела, наб-паклитаксела), алкилирующих средств, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста,

ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов.

[00613] Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств для применения в комбинации с соединением по настоящему изобретению (например, в комбинированной терапии, в фармацевтической комбинации) включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включающие алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, Casodex®, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиروмицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; наполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновую кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиния ацетат; этоглуцид; галлия нитрат; гидроксимочевину; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK.RTM.; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например паклитаксел (TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси), доцетаксел (TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Антони, Франция) и кабазитаксел (JEVTANA, Sanofi Genzyme); ретиноевую кислоту; эсперамицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанного.

Дополнительные неограничивающие примеры химиотерапевтических средств для применения в комбинации с соединением по настоящему изобретению (например, в комбинированной терапии, в фармацевтической комбинации) включают бортезомиб, капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксидеоксифторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytosan® или Neosar®), цитарабин, цитозина арабинозид (Cytosar-U®), инъекцию липосом цитарабина (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), эрлотиниб, флударабина фосфат (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), FOLFIRINOX, гемцитабин (дифтордезоксидеоксифторцитидин), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), наб-паклитаксел, пентостатин, 6-тиогуанин, тиотепу и топотекана гидрохлорид для инъекций (Nucamptin®). Другие дополнительные неограничивающие примеры химиотерапевтических средств для применения в комбинации с соединением по настоящему изобретению (например, в комбинированной терапии, в фармацевтической комбинации) включают эрлотиниб, афатиниб, гефитиниб, GDC0941, MLN1117, BYL719 (алпелисиб), BKM120 (бупарлисиб), CYT387, GLPG0634, барицитиниб, лестауртиниб, момелотиниб, пакритиниб, руксолитиниб, TG101348, кризотиниб, тивантиниб, AMG337, кабозантиниб, форетиниб, онартузумаб, NVP-AEW541, дазатиниб, понатиниб, саракатиниб, бозутиниб, траметиниб, селуметиниб, кобиметиниб, PD0325901, RO5126766, акситиниб, бевацизумаб, цетуксимаб, фостаматиниб, иматиниб, лапатиниб, ленватиниб, ибрутиниб, нилотиниб, панитумумаб, пазопаниб, пегаптанитиб, ранибизумаб, сорафениб, сунитиниб, SU6656, трастузумаб, тофацитиниб, вандетаниб, вемурафениб, иринотекан, Taxol, доцетаксел, рапамицин и MLN0128. Дополнительные неограничивающие примеры химиотерапевтических средств для применения в комбинации с соединением по настоящему изобретению (например, в комбинированной терапии, в фармацевтической комбинации) включают капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксидеоксифторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytosan® или Neosar®), цитарабин, цитозина арабинозид (Cytosar-U®), инъекцию липосом цитарабина (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), флударабина фосфат (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), гемцитабин (дифтордезоксидеоксифторцитидин), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), пентостатин, 6-тиогуанин, тиотепу и топотекана гидрохлорид для инъекций (Nucamptin®).

[00614] Обычно назначаемые противораковые лекарственные средства также можно применять в комбинации с соединением по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры обычно назначаемых противораковых лекарственных средств включают Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, абаговомаб, акридина карбоксамид, адекватумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, альвоцидиб, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегидтиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, иммунотоксины к CD22,

противораковые, противоопухолевые травы, апазиковон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионина сульфоксимин, CBV (химиотерапию), каликулин, неспецифические в отношении клеточного цикла противораковые средства, дихлоруксусную кислоту, дискодермолид, элзамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, химиотерапевтическую схему лечения ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, азимину, пиксантрон, ингибитор протеасом, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспорамид А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тезетаксел, триплатины тетранитрат, трис(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлунин, ZD6126 или зосуквидар.

[00615] При необходимости описанное в данном документе соединение или фармацевтическую композицию на его основе можно применять в комбинации с обычно назначаемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, абаговомаб, акридина карбоксамид, адекватумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, альвоцидиб, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегидтиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, иммунотоксины к CD22, противораковые, противоопухолевые травы, апазиковон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионина сульфоксимин, CBV (химиотерапию), каликулин, неспецифические в отношении клеточного цикла противораковые средства, дихлоруксусную кислоту, дискодермолид, элзамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, химиотерапевтическую схему лечения ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, азимину, пиксантрон, ингибитор протеасом, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспорамид А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тезетаксел, триплатины тетранитрат, трис(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлунин, ZD6126 или зосуквидар.

[00616] В одном варианте осуществления описанное в данном документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором CDK9, таким как альвоцидиб. В соответствующем варианте осуществления фармацевтически приемлемую соль описанного в данном документе соединения вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором CDK9, таким как альвоцидиб. Введение может осуществляться до, в тот же момент времени или после введения ингибитора CDK9. В одном конкретном варианте осуществления описанное в данном

документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором CDK9, таким как альвоцидиб, для лечения рака поджелудочной железы. В связанном конкретном варианте осуществления фармацевтически приемлемую соль описанного в данном документе соединения вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором CDK9, таким как альвоцидиб, для лечения рака поджелудочной железы. В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления соль представляет собой тартратную соль. В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления ингибитор CDK9 представляет собой альвоцидиб. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой тартратную соль, и ингибитор CDK9 представляет собой альвоцидиб.

[00617] В некоторых других вариантах осуществления предусмотрен способ лечения рака, при этом способ включает введение эффективного количества описанного в данном документе соединения и ингибитора CDK субъекту, нуждающемуся в этом. Описанное в данном документе соединение и ингибитор CDK могут представлять собой любую AXL-киназу или ингибиторы CDK, известные в уровне техники.

[00618] В вариантах осуществления ингибитор CDK представляет собой ингибитор CDK2, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10 и/или CDK11. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK представляет собой ингибитор CDK7, CDK9 или и то и другое. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK представляет собой динациклиб (ACS Med. Chem. Lett. 2010 May 17;1(5):204-8; Mol. Cancer Ther. 2010 Aug;9(8):2344-53; Merck, Sharp and Dohme), AT7519 (J. Med. Chem. 2008 Aug 28;51(16):4986-99; Astex Pharmaceutical) или палбоциклиб (J. Med. Chem. 2005 Apr 7;48(7):2388-406; Pfizer). В определенных вариантах осуществления ингибитор CDK представляет собой ингибитор CDK9, такой как альвоцидиб. Альвоцидиб можно вводить в виде свободных оснований, в виде фармацевтически приемлемой соли или в виде пролекарства. В определенных вариантах осуществления ингибитор CDK9 представляет собой альвоцидиб. В других вариантах осуществления ингибитор CDK9 представляет собой фармацевтически приемлемую соль альвоцидиба. В других вариантах осуществления ингибитор CDK9 представляет собой пролекарство на основе альвоцидиба. Пролекарства на основе альвоцидиба включают пролекарства, раскрытые в WO 2016/187316, полное раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00619] С помощью комбинации описанного в данном документе соединения и ингибитора CDK можно лечить различные типы рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологический рак или солидную опухоль, например любой из типов гематологического рака или любую из солидных опухолей, раскрытых в данном документе или известных из уровня техники.

[00620] В некоторых конкретных вариантах осуществления рак представляет собой гематологический рак, такой как множественная миелома, миелодиспластический синдром (MDS), острый миелогенный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз

(ALL), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфома из клеток мантийной зоны, диффузная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома или неходжкинская лимфома. В некоторых конкретных вариантах осуществления гематологический рак представляет собой CLL, SLL или и то и другое. В некоторых конкретных вариантах осуществления гематологический рак представляет собой CLL. В некоторых конкретных вариантах осуществления гематологический рак представляет собой SLL.

[00621] В некоторых других конкретных вариантах осуществления рак, лечение которого осуществляется с помощью комбинации описанного в данном документе соединения и ингибитора CDK, представляет собой солидную опухоль, такую как рак поджелудочной железы, толстой кишки или легкого.

[00622] Варианты осуществления дополнительно относятся к способу введения описанного в данном документе соединения субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором ВТК (например, ибрутинибом) или ингибитором CDK9 (например, альвоцидибом), предусмотренными в данном документе, в комбинации с лучевой терапией для ингибирования аномального роста клеток или лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. Методики введения лучевой терапии известны в уровне техники, и такие методики можно применять в комбинированной терапии, описанной в данном документе. Введение фармацевтически приемлемой соли описанного в данном документе соединения в данной комбинированной терапии может быть определено, как описано в данном документе.

[00623] В одном варианте осуществления описанное в данном документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором ATR, таким как AZD6738 или VX-970. Введение может осуществляться до, в тот же момент времени или после введения ингибитора ATR. В одном конкретном варианте осуществления описанное в данном документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором ATR, таким как AZD6738 или VX-970, для лечения немелкоклеточного рака легкого. В связанном конкретном варианте осуществления фармацевтически приемлемую соль описанного в данном документе соединения вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с ингибитором ATR, таким как AZD6738 или VX-970, для лечения немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления соль представляет собой тартратную соль. В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления ингибитор ATR представляет собой AZD6738. В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления ингибитор ATR представляет собой VX-970. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой тартратную соль, и ингибитор ATR представляет собой AZD6738. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой тартратную соль, и ингибитор ATR представляет собой VX-970. В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления ингибитор ATR представляет собой комбинацию AZD6738 и VX-970.

[00624] В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления немелкоклеточный

рак легкого предусматривает аденокарциному легкого согласно TCGA, одну или несколько опухолей LUAD, плоскоклеточную карциному легкого согласно TCGA, одну или несколько опухолей LUSC, одну или несколько опухолей согласно MDACC PROSPECT, одну или несколько опухолей согласно MDACC BATTLE1, одну или несколько опухолей согласно BATTLE2 или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого предусматривает опухоли LUAD согласно TCGA, например опухоли, обогащенные транслокациями ALK. В некоторых вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого предусматривает опухоли LUAD согласно TCGA, например опухоли, содержащие одну или несколько мутаций в EGFR.

[00625] В одном варианте осуществления описанное в данном документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, тем самым повышая чувствительность субъекта к введению ингибитора ATR, такого как AZD6738 или VX-970. В соответствующем варианте осуществления фармацевтически приемлемую соль описанного в данном документе соединения вводят субъекту, нуждающемуся в этом, тем самым повышая чувствительность субъекта к введению ингибитора ATR, такого как AZD6738 или VX-970. В одном конкретном варианте осуществления описанное в данном документе соединение вводят субъекту, нуждающемуся в этом, тем самым повышая чувствительность субъекта к введению ингибитора ATR, такого как AZD6738 или VX-970, для лечения немелкоклеточного рака легкого. В связанном конкретном варианте осуществления фармацевтически приемлемую соль описанного в данном документе соединения вводят субъекту, нуждающемуся в этом, тем самым повышая чувствительность субъекта к введению ингибитора ATR, такого как AZD6738 или VX-970, для лечения немелкоклеточного рака легкого. В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления соль представляет собой тартратную соль. В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления ингибитор ATR представляет собой AZD6738. В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления ингибитор ATR представляет собой VX-970. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой тартратную соль, и ингибитор ATR представляет собой AZD6738. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой тартратную соль, и ингибитор ATR представляет собой VX-970. В некоторых вышеуказанных вариантах осуществления ингибитор ATR представляет собой комбинацию AZD6738 и VX-970.

[00626] В некоторых вариантах осуществления в комбинации с описанным в данном документе соединением можно вводить лучевую терапию. Иллюстративные виды лучевой терапии включают терапию внешним пучком, внутреннюю лучевую терапию, облучение с использованием имплантата, стереотаксическую радиохирургию, системную лучевую терапию, лучевую терапию и постоянную или временную внутритканевую брахитерапию. Термин "брахитерапия", используемый в данном документе, относится к лучевой терапии, проводимой с помощью ограниченного в пространстве радиоактивного материала, помещенного в организм в месте опухоли или другого пролиферативного заболевания ткани или рядом с ним. Предполагается, что термин без ограничения

включает подвергание влиянию радиоактивных изотопов (например, At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве средства для кондиционирования клеток по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источник излучения может представлять собой радионуклид, такой как I125, I131, Yb169, Ir192 в качестве виде твердого источника, I125 в качестве твердого источника или другие радионуклиды, которые испускают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие терапевтические лучи. Радиоактивный материал также может представлять собой текучую среду, изготовленную из любого раствора радионуклида(-ов), например раствора I125 или I131, или радиоактивная текучая среда может быть получена с применением взвеси подходящей текучей среды, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au198, Y90. Более того, радионуклид(-ы) могут быть реализованы в виде геля или радиоактивных микросфер.

[00627] Без ограничения какой-либо теорией описанное в данном документе соединение может делать аномальные клетки более чувствительными к обработке излучением с целью уничтожения и/или ингибирования роста таких клеток. Соответственно, некоторые варианты осуществления включают способ повышения чувствительности аномальных клеток у млекопитающего к обработке излучением, который включает введение млекопитающему некоторого количества описанного в данном документе соединения, при этом количество является эффективным в повышении чувствительности аномальных клеток к обработке излучением. Количество описанного в данном документе соединения в данном способе может быть определено в соответствии со способами установления эффективных количеств таких соединений и солей, описанных в данном документе.

[00628] Описанное в данном документе соединение также можно применять в комбинации с некоторым количеством одного или нескольких веществ, выбранных из средств против ангиогенеза, ингибиторов передачи сигнала, антипролиферативных средств, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

[00629] Средства против ангиогенеза включают, например, ингибиторы MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2), рапамицин, темсиrolimus (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры применимых ингибиторов COX-II включают CELEBREX™ (алекоксиб), валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры применимых ингибиторов матриксных металлопротеиназ описаны в WO 96/33172 (опубликованной 24 октября 1996 года), WO 96/27583 (опубликованной 7 марта 1996 года), Европейской заявке на патент № 97304971.1 (поданной 8 июля 1997 года), Европейской заявке на патент № 99308617.2 (поданной 29 октября 1999 года), WO 98/07697 (опубликованной 26 февраля 1998 года), WO 98/03516 (опубликованной 29 января 1998 года), WO 98/34918 (опубликованной 13 августа 1998 года), WO 98/34915 (опубликованной 13 августа 1998 года), WO 98/33768 (опубликованной 6 августа 1998

года), WO 98/30566 (опубликованной 16 июля 1998 года), публикации Европейской заявки на патент 606046 (опубликованной 13 июля 1994 года), публикации Европейской заявки на патент 931788 (опубликованной 28 июля 1999 года), WO 90/05719 (опубликованной 31 мая 1990 года), WO 99/52910 (опубликованной 21 октября 1999 года), WO 99/52889 (опубликованной 21 октября 1999 года), WO 99/29667 (опубликованной 17 июня 1999 года), международной заявке на патент согласно РСТ № РСТ/IB98/01113 (поданной 21 июля 1998 года), Европейской заявке на патент № 99302232.1 (поданной 25 марта 1999 года), заявке на патент Великобритании № 9912961.1 (поданной 3 июня 1999 года), предварительной заявке на патент США № 60/148464 (поданной 12 августа 1999 года), патенте США 5863949 (выданном 26 января 1999 года), патенте США 5861510 (выданном 19 января 1999 года) и публикации Европейской заявки на патент 780386 (опубликованной 25 июня 1997 года), все из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Варианты осуществления ингибиторов MMP-2 и MMP-9 включают ингибиторы, которые обладают небольшой активностью, ингибирующей MMP-1, или не обладают ней. Другие варианты осуществления включают ингибиторы, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 относительно других матриксных металлопротеиназ (т. е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторые конкретные примеры ингибиторов MMP, применимых в некоторых вариантах осуществления, представляют собой AG-3340, RO 323555 и RS 13-0830.

[00630] Ингибиторы аутофагии включают без ограничения хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафиломицин A1, 5-амино-4-имидазолкарбоксамид-рибозид (AICAR), октадионовую кислоту, подавляющие аутофагию токсины водорослей, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги cAMP и лекарственные средства, которые повышают уровни cAMP, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопурин-рибозид и винбластин. Кроме того, также можно применять антисмысловые или siRNA, которые подавляют экспрессию белков, включая без ограничения ATG5 (который участвует в аутофагии).

[00631] В других вариантах осуществления средства, применимые в способах для комбинированной терапии с описанным в данном документе соединением, включают без ограничения эрлотиниб, афатиниб, Iressa, GDC0941, MLN1117, BYL719 (алпелисиб), BKM120 (бупарлисиб), CYT387, GLPG0634, барицитиниб, лестауртиниб, момелотиниб, пакритиниб, руксолитиниб, TG101348, кризотиниб, тивантиниб, AMG337, кабозантиниб, форетиниб, онартузумаб, NVP-AEW541, дазатиниб, понатиниб, саракатиниб, бозутиниб, траметиниб, селуметиниб, кобиметиниб, PD0325901, RO5126766, акситиниб, бевацизумаб, бостутиниб, цетуксимаб, кризотиниб, фостаматиниб, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, ленватиниб, ибрутиниб, нилотиниб, панитумумаб, пазопаниб, пегаптаниб, ранибизумаб, руксолитиниб, сорафениб, сунитиниб, SU6656, трастузумаб, тофацитиниб, вандетаниб, вемурафениб, иринотекан, Тахол, доцетаксел, рапамицин или MLN0128.

[00632] В вариантах осуществления описанное в данном документе соединение

вводят в комбинации с ингибитором рецепторной тирозинкиназы эпидермального фактора роста (EGFR). Примеры ингибиторов EGFR включают эрлотиниб, осимертиниб, цетуксимаб, гефитиниб, нецитумумаб, лапатиниб, нератиниб, панитумумаб, вандетаниб и нецитумумаб. Комбинация описанного в данном документе соединения и ингибитора EGFR может быть применима, например, в лечении типов рака, которые связаны с дисрегуляцией EGFR, таких как немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак поджелудочной железы, рак молочной железы и рак толстой кишки. EGFR может быть с нарушенной регуляцией, например, из-за активирующих мутаций в экзонах 18, 19, 20 или 21. В конкретных вариантах осуществления ингибитором EGFR является эрлотиниб или осимертиниб. В конкретных вариантах осуществления комбинацию описанного в данном документе соединения и ингибитора EGFR применяют для лечения NSCLC с мутацией EGFR. В конкретных вариантах осуществления комбинацию описанного в данном документе соединения и ингибитора EGFR применяют для лечения рака, резистентного к ингибитору EGFR, и описанное в данном документе соединение делает рак чувствительным к ингибитору EGFR. В некоторых вариантах осуществления антитело к EGFR представляет собой цетуксимаб (Erbix®).

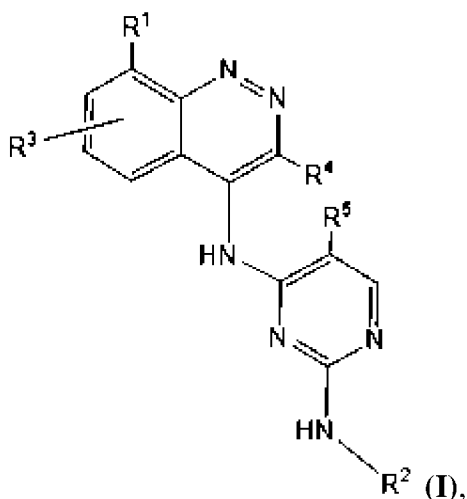
[00633] В определенных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят в комбинации с эрлотинибом. В некоторых вариантах осуществления такую комбинацию применяют для лечения рака поджелудочной железы. В других вариантах осуществления такую комбинацию применяют для лечения рака легкого. В дополнительных вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

[00634] В определенных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят в комбинации с осимертинибом. В некоторых вариантах осуществления такую комбинацию применяют для лечения рака легкого. В дополнительных вариантах осуществления рак легкого характеризуется мутацией EGFR.

[00635] Дозы, режимы дозирования и схемы лечения и/или пути введения дополнительных терапевтических средств в комбинированной терапии, описанной в данном документе, могут быть определены специалистом в данной области техники и в некоторых вариантах осуществления являются такими, как описано в данном документе в отношении композиций.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой C₁-C₅алкил, или C₃-C₅карбоцикл, или галоген;

R³ представляет собой -H, -F или -Cl;

R⁴ представляет собой -H или галоген или C₁-C₃алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F;

R⁵ представляет собой -H или -F или C₁-C₃алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F; и

R² представляет собой арил из по меньшей мере 6 атомов углерода или азотсодержащий гетероарил из по меньшей мере 6 атомов, каждый из которых необязательно замещен

одного или нескольких атомов галогена;

фрагментом, который представляет собой C₁-C₆алкил или C₃-C₆карбоцикл, необязательно замещенный гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена; и при этом если выбран представляющим собой алкил с длиной цепи, которая больше C₃, или карбоцикл длиннее, чем циклопропил, то указанный фрагмент находится в положении при ариле или гетероариле R², которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминсвязи с указанным арилом или гетероарилом R²;

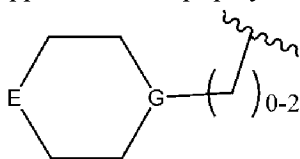
сульфонамида;

моноциклическим, бициклическим или спироциклическим карбоциклом, который необязательно замещен одним или несколькими линейными, разветвленными или циклическими алкильными фрагментами из не более 6 атомов углерода, которые необязательно замещены гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена, и при этом, если он присутствует, то указанный карбоцикл находится в положении при ариле или гетероариле R², которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминсвязи с арилом или гетероарилом R²;

моноциклическим, бициклическим или спироциклическим гетероциклом, который может содержать не более 3 гетероатомов, которые независимо выбраны из N и O, и который необязательно и независимо замещен одним или несколькими из C₁-C₆алкила или C₃-C₆карбоцикла, которые необязательно замещены гидроксильной группой или одним или

несколькими атомами галогена, и при этом если он присутствует, то указанный гетероцикл находится в положении при ариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с указанным арилом;

фрагментом формулы

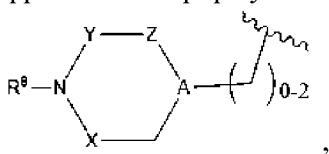


где

G представляет собой $>N-$ или $>C(H)-$; и

E представляет собой $-O-$ или $>C(H)-R^{13}$, где R^{13} представляет собой $-H$ или C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена; или

фрагментом формулы



где

R^8 представляет собой $-H$ или C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, который необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена;

A представляет собой $>N-$ или $>C(H)-$; и

X, Y и Z определены следующим образом:

Z представляет собой $>CH_2$, и X и Y независимо представляют собой $>CH_2$ или $>C(CH_3)_2$, и X и Y одновременно представляют собой $>CH-$ и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или Y представляет собой $>CH_2$ или $>C(CH_3)_2$, и X и Z одновременно представляют собой $>CH-$ и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика.

2. Соединение согласно варианту осуществления 1, где R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил или C_3 - C_5 карбоцикл.

3. Соединение согласно варианту осуществления 2, где R^1 представляет собой $-CH_3$.

4. Соединение согласно варианту осуществления 2, где R^1 представляет собой циклопропил.

5. Соединение согласно варианту осуществления 1, где R^1 представляет собой $-Cl$ или $-F$.

6. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где R^3 представляет собой $-H$.

7. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где R^3 представляет собой $-F$ или $-Cl$.

8. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где R^3

представляет собой -F.

9. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где R^3 представляет собой -Cl.

10. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где R^4 представляет собой C_1 - C_3 алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F.

11. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где R^4 представляет собой галоген.

12. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где R^4 представляет собой $-CF_3$.

13. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где R^4 представляет собой $-CH_3$.

14. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где R^4 представляет собой -H.

15. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где R^4 представляет собой -Cl.

16. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где R^4 представляет собой -F.

17. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где R^5 представляет собой C_1 - C_3 алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F.

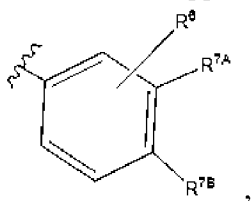
18. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где R^5 представляет собой -H.

19. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где R^5 представляет собой $-CH_3$.

20. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где R^5 представляет собой $-CF_3$.

21. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-16, где R^5 представляет собой -F.

22. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где R^2 представляет собой фрагмент формулы:



где

R^6 представляет собой -H, -F, -Cl или C_1 - C_3 алкил или циклопропил, который необязательно и независимо замещен одним или несколькими атомами галогена;

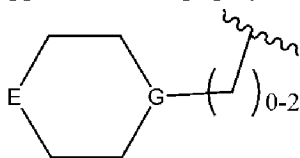
один из R^{7A} и R^{7B} представляет собой -H, а другой представляет собой

галоген;

$-\text{SO}_2\text{NR}^{7\text{F}}_2$, при этом каждый $\text{R}^{7\text{F}}$ независимо представляет собой -H или линейный или разветвленный алкил из не более 4 атомов углерода;

C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена;

фрагментом формулы

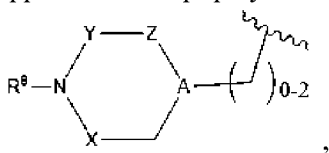


где

G представляет собой $>\text{N}-$ или $>\text{C}(\text{H})-$; и

E представляет собой $-\text{O}-$ или $>\text{C}(\text{H})-\text{R}^{13}$, где R^{13} представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена; или

фрагментом формулы



где

R^8 представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, который необязательно замещен гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена;

A представляет собой $>\text{N}-$ или $>\text{C}(\text{H})-$; и

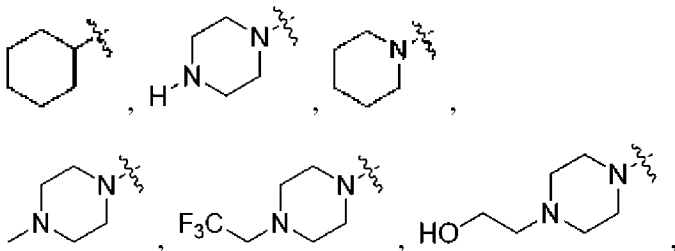
X, Y и Z определены следующим образом:

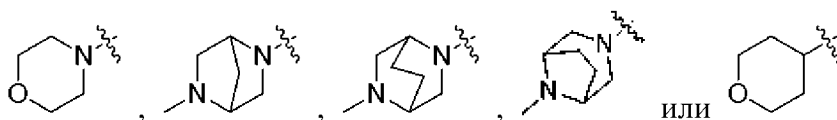
Z представляет собой $>\text{CH}_2$, и X и Y независимо представляют собой $>\text{CH}_2$ или $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$, или X и Y одновременно представляют собой $>\text{CH}-$ и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или

Y представляет собой $>\text{CH}_2$ или $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$, и X и Z одновременно представляют собой $>\text{CH}-$ и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика.

23. Соединение согласно варианту осуществления 22, где один из $\text{R}^{7\text{A}}$ и $\text{R}^{7\text{B}}$ представляет собой -H, а другой представляет собой

фрагмент со структурой:





, каждый из которых необязательно замещен при его одном или нескольких атомах углерода заместителем, независимо выбранным из галогена, или C_1 - C_4 алкила, или C_3 - C_4 карбоцикла, который необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена; или

(ii) $-SO_2N(R^{7F})_2$.

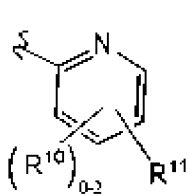
24. Соединение согласно варианту осуществления 22 или 23, где R^1 представляет собой метил.

25. Соединение согласно варианту осуществления 22 или 23, где R^1 представляет собой $-Cl$.

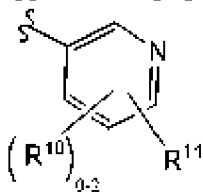
26. Соединение согласно варианту осуществления 22 или 23, где R^1 представляет собой циклопропил.

27. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 24-26, где R^3 представляет собой $-H$.

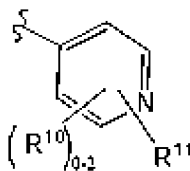
28. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где R^2 представляет собой гетероарильный фрагмент **формулы АВ, АС или АД**,



Формула АВ,



Формула АС,



Формула АД,

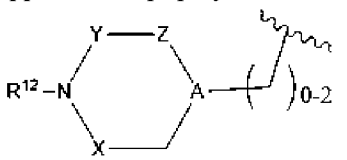
где

каждый R^{10} независимо представляет собой $-H$, $-F$, $-Cl$ или C_1 - C_3 алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; и

R^{11} соединен в положении, которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с указанным гетероарильным фрагментом, и представляет собой $-SO_2N(R^{10F})_2$, где каждый R^{10F} независимо представляет собой $-H$ или C_1 - C_4 алкил;

C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена;

фрагмент формулы



где

R^{12} представляет собой -H, или C_1 - C_6 алкил, или C_3 - C_6 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена;

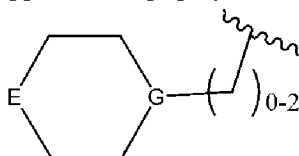
A представляет собой $>N$ - или $>C(H)$ -; и

X, Y и Z определены следующим образом:

Z представляет собой $>CH_2$, и X и Y независимо представляют собой $>CH_2$ или $>C(CH_3)_2$, и X и Y одновременно представляют собой $>CH$ - и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или

Y представляет собой $>CH_2$ или $>C(CH_3)_2$, и X и Z одновременно представляют собой $>CH$ - и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или

фрагмент формулы

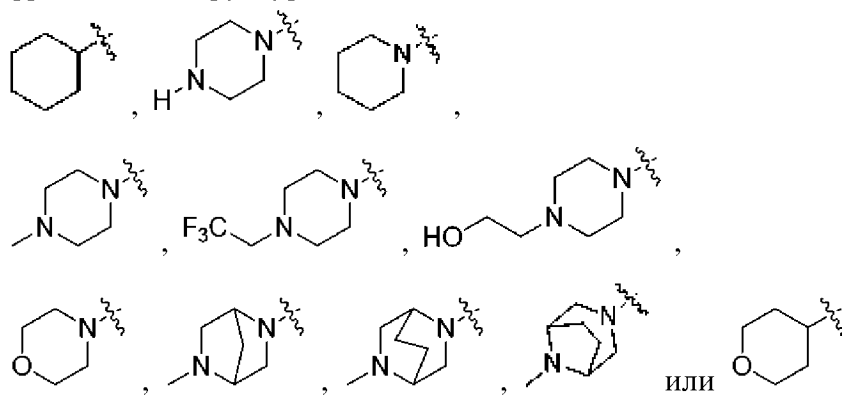


где

G представляет собой $>N$ - или $>C(H)$ -; и

E представляет собой -O- или $>C(H)-R^{13}$, где R^{13} представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена.

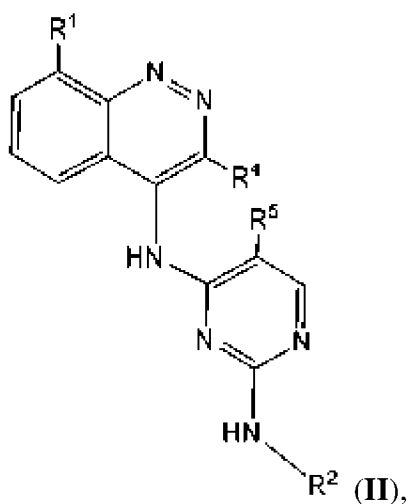
29. Соединение согласно варианту осуществления 28, где R^{11} представляет собой фрагмент со структурой:



каждый из которых необязательно замещен при его одном или нескольких атомах углерода галогеном или фрагментом, который представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_4 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен при его одном или нескольких атомах углерода галогеном; или фрагментом, который представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_4 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена; или

(ii) $-SO_2N(R^{10F})_2$.

30. Соединение формулы (II),



или его фармацевтически приемлемая соль, где

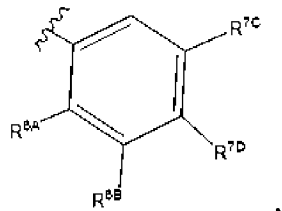
R^1 представляет собой $-CH_3$ или $-Cl$;

R^4 представляет собой $-H$ или $-CH_3$;

R^5 представляет собой $-H$ или $-F$; и

R^2 представляет собой

фрагмент формулы



где

один из R^{6A} и R^{6B} представляет собой $-H$, а другой представляет собой $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ или CF_3 ;

один из R^{7C} и R^{7D} представляет собой $-H$, а другой представляет собой

$-F$;

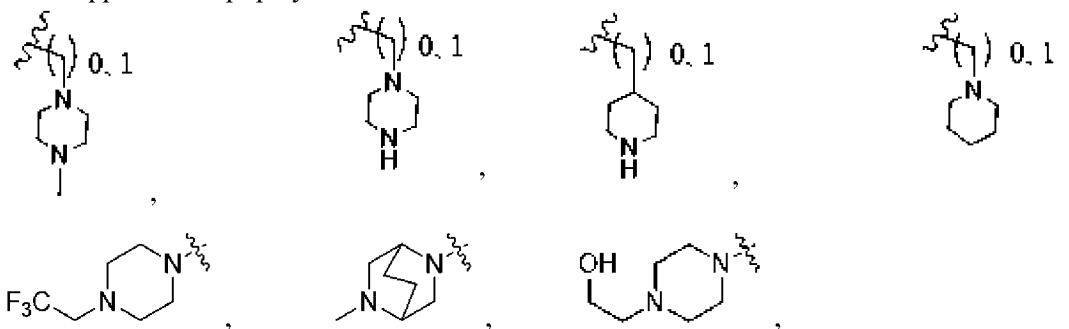
$-Cl$;

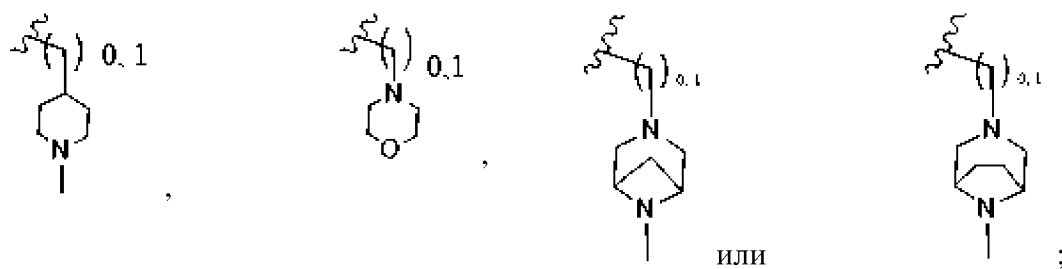
$-SO_2NH_2$;

циклогексил;

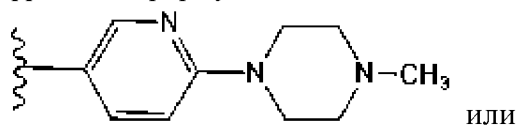
трет-бутил или

фрагмент формулы

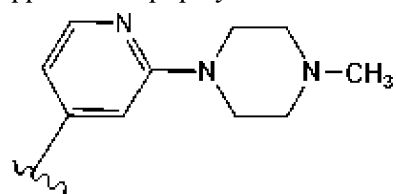




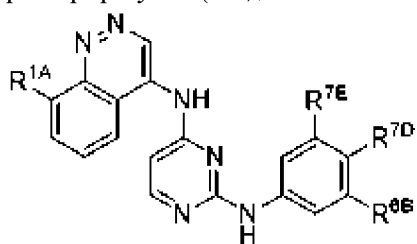
фрагмент формулы



фрагмент формулы



31. Соединение согласно варианту осуществления 1, характеризующееся структурой формулы (III),



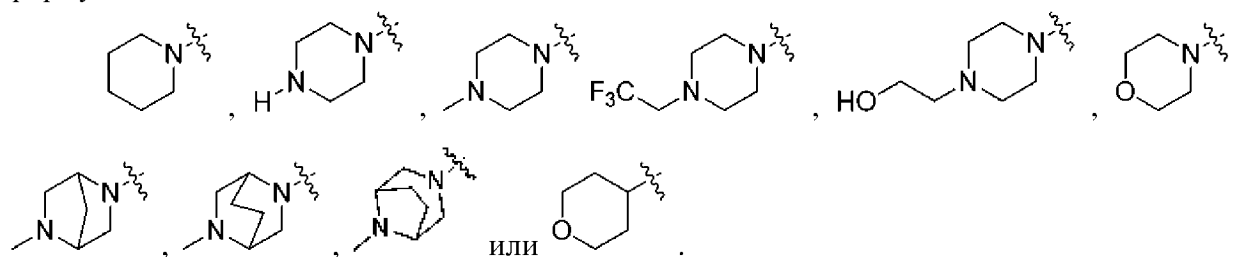
(III), или его фармацевтически приемлемая соль,

где

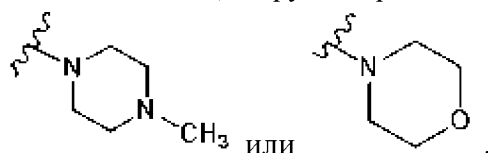
R^{1A} представляет собой метил или циклопропил;

R^{6B} представляет собой -H, -F или -Cl; и

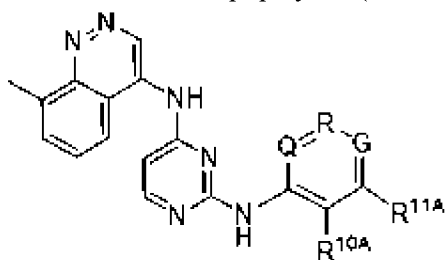
один из R^{7D} и R^{7E} представляет собой -H, а другой представляет собой гетероцикл формулы



32. Соединение согласно варианту осуществления 31, где один из R^{7D} и R^{7E} представляет собой -H, а другой представляет собой фрагмент формулы:



33. Соединение формулы (IV),



(IV), или его фармацевтически приемлемая соль,

где один из Q, R или G представляет собой =N-, и

если выбрано, что Q не представляет собой N, то он представляет собой C-R^{10A},

если выбрано, что R не представляет собой N, то он представляет собой C-R^{11A},

если выбрано, что G не представляет собой N, то он представляет собой C-R^{11A}, и

где

R^{10A} независимо для каждого случая выбран из -H, -F, -Cl или C₁-C₃алкила или циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена;

R^{11A} независимо для каждого случая выбран из

-H;

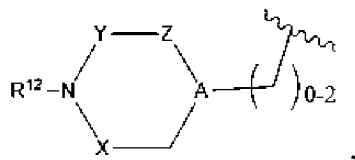
-F или -Cl;

C₁-C₃алкила или циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена;

-SO₂N(R^{10F})₂, где каждый R^{10F} независимо представляет собой -H или C₁-C₄алкил;

C₁-C₆алкила или C₃-C₆карбоцикла;

фрагмент формулы



где

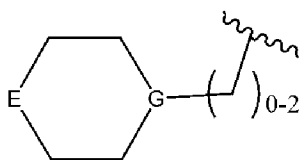
R¹² представляет собой -H, или C₁-C₆алкил, или C₃-C₆карбоцикл, который необязательно замещен гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена;

A представляет собой >N- или >C(H)-; и

X, Y и Z определены следующим образом:

Z представляет собой >CH₂, и X и Y независимо представляют собой >CH₂ или >C(CH₃)₂, и X и Y одновременно представляют собой >CH- и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или

Y представляет собой >CH₂ или >C(CH₃)₂, и X и Z одновременно представляют собой >CH- и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или
фрагмент формулы



где

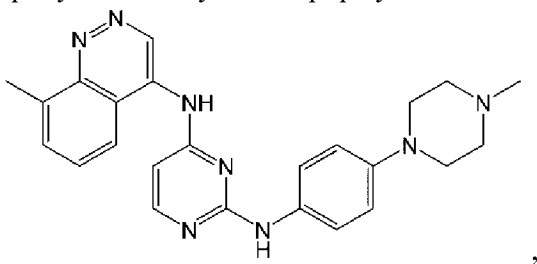
G представляет собой >N- или >C(H)-; и

E представляет собой -O- или >C(H)-R¹³, где R¹³ представляет собой -H или C₁-C₆алкил или C₃-C₆карбоцикл, который необязательно замещен гидроксигруппой или одним или несколькими атомами галогена,

при условии, что выбрано, что один из присутствующих R^{11A} не представляет собой -H, -F, -Cl или C₁-C₃алкил или C₃карбоцикл, который необязательно замещен в одном или нескольких положениях галогеном.

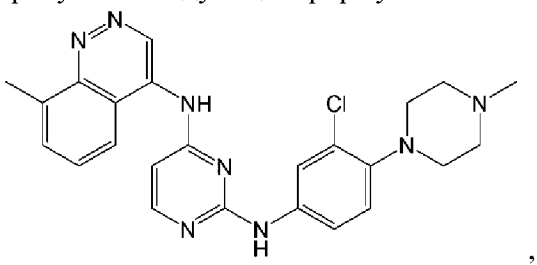
34. Соединение любой формулы (I), (II), (III) или (IV), выбранное из соединений, перечисленных в **таблице 1** (ниже), например иллюстративных соединений **Ex-10**, **Ex-11**, **Ex-12**, **Ex-13**, **Ex-33**, **Ex-34**, **Ex-57** или **Ex-58**, или любого из них в форме фармацевтически приемлемой соли.

35. Соединение согласно варианту осуществления 31, где соединение характеризуется следующей формулой:



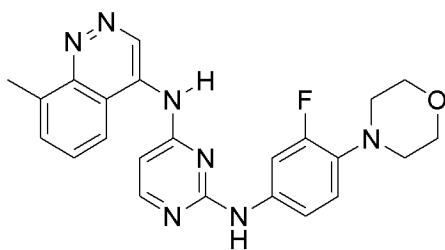
или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение согласно варианту осуществления 31, где соединение характеризуется следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

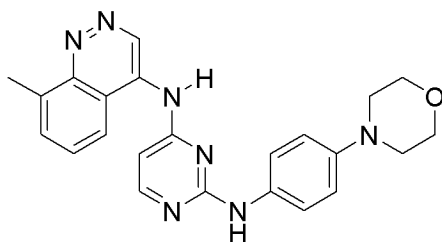
37. Соединение согласно варианту осуществления 31, где соединение характеризуется следующей формулой:



,

или его фармацевтически приемлемая соль.

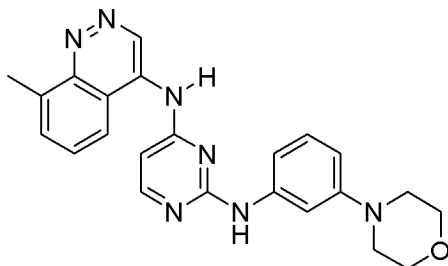
38. Соединение согласно варианту осуществления 31, где соединение характеризуется следующей формулой:



,

или его фармацевтически приемлемая соль.

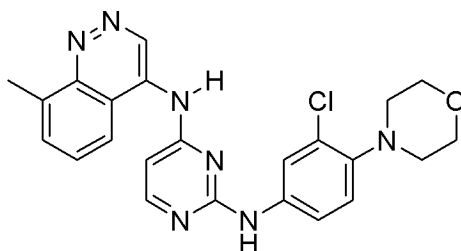
39. Соединение согласно варианту осуществления 31, где соединение характеризуется следующей формулой:



,

или его фармацевтически приемлемая соль.

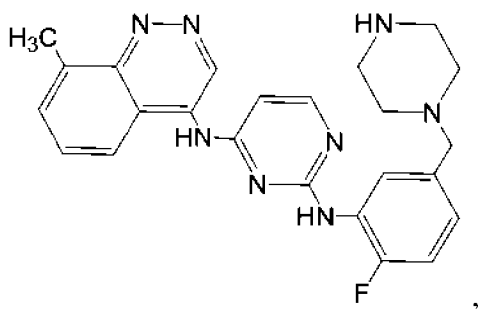
40. Соединение согласно варианту осуществления 31, где соединение характеризуется следующей формулой:



,

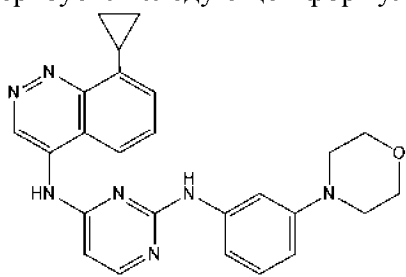
или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Соединение согласно варианту осуществления 31, где соединение характеризуется следующей формулой:



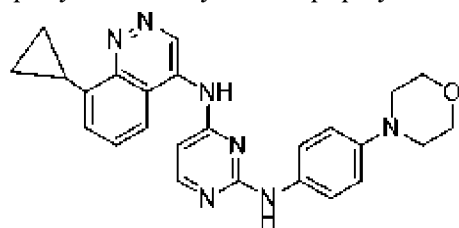
или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Соединение согласно варианту осуществления 31, где соединение характеризуется следующей формулой:



, или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Соединение согласно варианту осуществления 31, где соединение характеризуется следующей формулой:



, или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-43 и вариантов осуществления 96-108 или указанное соединение в форме фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

45. Способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-43 и вариантов осуществления 96-108 или указанного соединения в форме фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 44.

46. Способ согласно варианту осуществления 45, где пролиферативное заболевание представляет собой рак.

47. Способ согласно варианту осуществления 46, где рак представляет собой рак легкого, рак головного мозга, рак щитовидной железы, анапластическую астроцитому, рак печени, рак поджелудочной железы, рак кожи, меланому, метастатическую меланому, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, гепатоцеллюлярный рак, рак яичника, ассоциированный с HPV рак, множественную миелому, миелодиспластический синдром, гематологический рак или миелофиброз.

48. Способ согласно варианту осуществления 47, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

49. Способ согласно варианту осуществления 47, где рак представляет собой нейробластому или глиобластому.

50. Способ согласно варианту осуществления 47, где рак представляет собой анапластический рак щитовидной железы (ATC).

51. Способ согласно варианту осуществления 47, где рак представляет собой карциному толстой кишки.

52. Способ согласно варианту осуществления 47, где рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (HCC).

53. Способ согласно варианту осуществления 47, где рак представляет собой карциному поджелудочной железы.

54. Способ согласно варианту осуществления 47, где рак представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или миелодиспластический синдром.

55. Способ согласно варианту осуществления 47, где рак представляет собой анапластическую астроцитому.

56. Способ согласно варианту осуществления 47, где рак представляет собой аденокарциному протоков поджелудочной железы.

57. Способ согласно варианту осуществления 47, где рак представляет собой ассоциированный с CAF рак, метастатическую меланому, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, гепатоцеллюлярный рак, рак яичника, ассоциированный с HPV рак, множественную миелому, миелодиспластический синдром или миелофиброз.

58. Способ согласно варианту осуществления 47, где ассоциированный с HPV рак выбран из рака шейки матки, рака ротоглотки, рака анального канала, рака вульвы/вагина или рака полового члена.

59. Способ согласно любому из вариантов осуществления 47-58, где указанный рак обусловлен передачей сигнала TGF- β .

60. Способ согласно варианту осуществления 45, где пролиферативное заболевание представляет собой фиброзирующее состояние.

61. Способ согласно варианту осуществления 60, где фиброзирующее состояние представляет собой идиопатический пневмофиброз, фиброз печени, цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит, болезнь Пейрони, муковисцидоз, бета-талассемию, актинический кератоз, гипертензию, общее воспалительное нарушение, синдром сухого глаза, язву, заболевание роговицы, влажную форму возрастной макулярной дегенерации сетчатки, псориаз, закрывание раны, хроническое заболевание почек, почечный фиброз, системный склероз или хроническую сердечную форму болезни Шагаса.

62. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-43 или его

фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 44.

63. Способ согласно любому из вариантов осуществления 45-62, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

64. Способ согласно варианту осуществления 63, где по меньшей мере одно из дополнительных терапевтических средств представляет собой противораковое средство.

65. Способ согласно варианту осуществления 63 или 64, где по меньшей мере одно из дополнительных терапевтических средств представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1.

66. Способ согласно любому из вариантов осуществления 45-62, дополнительно включающий лечение субъекта с помощью лучевой терапии или хирургии.

67. Способ подавления активности ALK-5 *in vivo* или *in vitro*, при этом способ включает приведение ALK-5 в контакт с соединением согласно любому из вариантов осуществления 1-43 и 96-108 или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией согласно варианту осуществления 44.

68. Способ согласно варианту осуществления 67, где ингибирование происходит у субъекта *in vivo*.

69. Способ согласно варианту осуществления 67, где ингибирование происходит *in vitro*.

70. Способ согласно любому из вариантов осуществления 45-66 и 68, где субъект является человеком.

71. Способ лечения фиброзирующего, воспалительного или пролиферативного заболевания или состояния, которое является восприимчивым к ингибированию пути передачи сигнала TGF β , при этом способ включает введение субъекту, страдающему указанным фиброзирующим, воспалительным или пролиферативным заболеванием или состоянием, соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-43 и 96-108 или его фармацевтически приемлемой солевой формы или фармацевтического состава согласно варианту осуществления 44 в количестве, эффективном для обеспечения ингибирования передачи сигнала TGF β .

72. Способ согласно варианту осуществления 71, где указанное соединение или фармацевтически приемлемая солевая форма указанного соединения представляют собой соединение или соединение в форме фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов осуществления 34-43.

73. Способ согласно варианту осуществления 71, где указанное соединение или фармацевтически приемлемая солевая форма указанного соединения представляют собой соединение согласно варианту осуществления 34 или его фармацевтически приемлемую солевую форму.

74. Способ согласно варианту осуществления 71, где указанное соединение или фармацевтически приемлемая солевая форма указанного соединения представляют собой

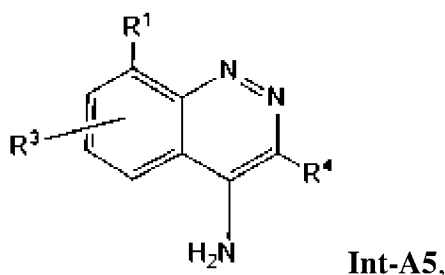
85. Способ согласно варианту осуществления 83, где указанное фиброзирующее заболевание или состояние выбрано из идиопатического пневмофиброза, фиброза печени, цирроза печени, неалкогольного стеатогепатита, болезни Пейрони, муковисцидоза, бета-талассемии, актинического кератоза, гипертензии, общих воспалительных нарушений, синдрома сухого глаза, язв, заболевания роговицы, влажной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки, псориаза, закрывания раны, хронического заболевания почек, почечного фиброза, системного склероза или хронической сердечной формы болезни Шагаса.

86. Способ согласно варианту осуществления 85, где указанное фиброзирующее заболевание или состояние представляет собой идиопатический пневмофиброз.

87. Способ согласно любому из вариантов осуществления 71-82, где заболевание или состояние представляет собой пролиферативное заболевание или состояние, выбранное из анапластической астроцитомы, рака поджелудочной железы, метастатической меланомы, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака почки, гепатоцеллюлярного рака, рака яичника, ассоциированного с HPV рака, рака шейки матки, рака ротоглотки, рака анального канала, рака вульвы/влагалища, рака полового члена, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома или миелофиброза.

88. Способ подавления передачи сигнала TGF β у субъекта, страдающего заболеванием или состоянием, которое стимулируется передачей сигнала TGF β , включающий введение некоторого количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли согласно любому из вариантов осуществления 1-43 и 96-108 или фармацевтической композиции согласно варианту осуществления 44, эффективного для достаточно подавления передачи сигнала TGF β с изменением протекания заболевания или состояния.

89. Соединение формулы Int-A5,



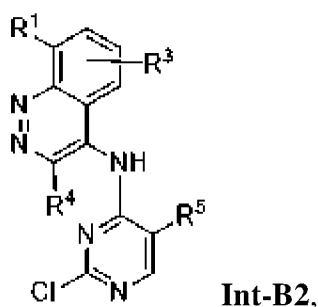
или его соль, где

R¹ представляет собой C₁-C₅алкил, или C₃-C₅карбоцикл, или галоген;

R³ представляет собой -H, -F или -Cl; и

R⁴ представляет собой -H, галоген, или C₁-C₃алкил, или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F.

90. Соединение формулы Int-B2,



или его соль, где

R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил, или C_3 - C_5 карбоцикл, или галоген;

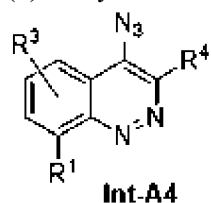
R^3 представляет собой -H, -F или -Cl;

R^4 представляет собой -H, галоген, или C_1 - C_3 алкил, или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F; и

R^5 представляет собой -H, -F, или C_1 - C_3 алкил, или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F.

91. Способ получения соединения согласно варианту осуществления 89 или его соли, включающий:

(а) получение соединения формулы IntA-4,



, и восстановление азидной функциональной группы до функциональной группы amino с применением катализируемого палладием восстановления,

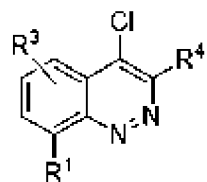
где

R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил, или C_3 - C_5 карбоцикл, или галоген;

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl; и

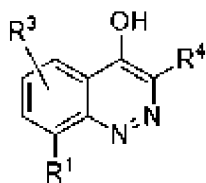
R^4 представляет собой -H, галоген, или C_1 - C_3 алкил, или C_3 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F.

92. Способ согласно варианту осуществления 91, дополнительно включающий получение соединения формулы Int-A4 путем обработки соединения формулы Int-A3,



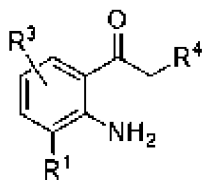
азидом натрия, где R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы Int-A4.

93. Способ согласно варианту осуществления 92, дополнительно включающий получение соединения формулы Int-A3 путем обработки соединения формулы Int-A2,



Int-A2, фосфорокситрихлоридом, где R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы Int-A4.

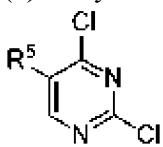
94. Способ согласно варианту осуществления 93, дополнительно включающий получение соединения Int-A2 путем обработки соединения формулы Int-A1,



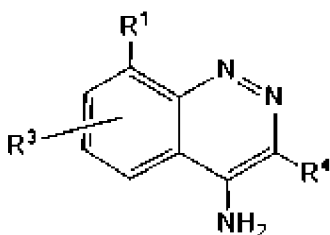
Int-A1, или его соли нитритом натрия в растворе кислоты, где R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы Int-A4.

95. Способ получения соединения согласно варианту осуществления 90 или его соли, включающий:

(а) получение соединения формулы IntB-1,



Int-B1, и осуществление его реакции с соединением формулы Int-A5,



Int-A5, в присутствии палладиевого катализатора для реакции сочетания,

где

R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил, или C_3 - C_5 карбоцикл, или галоген;

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl;

R^4 представляет собой -H, галоген, или C_1 - C_3 алкил, или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F; и

R^5 представляет собой -H, -F, или C_1 - C_3 алкил, или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -F.

96. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 24-26, где R^3 представляет собой -F, R^4 представляет собой -H или - CH_3 , R^5 представляет собой -H, и R^6 представляет собой -H.

97. Соединение согласно варианту осуществления 27, где R^4 представляет собой -H, -Cl, -F, - CF_3 или - CH_3 , R^5 представляет собой -H, - CH_3 , - CF_3 , -Cl или -F, и R^6 представляет собой -H, -F, -Cl, - CH_3 или - CF_3 .

98. Соединение согласно варианту осуществления 27, где R^4 представляет собой -H

или $-\text{CH}_3$, R^5 представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{F}$, и R^6 представляет собой $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ или $-\text{CF}_3$.

99. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 24-27 и 96-98, где один из $\text{R}^{7\text{A}}$ и $\text{R}^{7\text{B}}$ представляет собой водород, а другой представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена.

100. Соединение согласно варианту осуществления 28 или варианту осуществления 29, где R^1 представляет собой $-\text{Cl}$.

101. Соединение согласно варианту осуществления 28 или варианту осуществления 29, где R^1 представляет собой $-\text{CH}_3$.

102. Соединение согласно варианту осуществления 28 или варианту осуществления 29, где R^1 представляет собой циклопропил.

103. Соединение согласно варианту осуществления 28 или варианту осуществления 29, где R^1 представляет собой $-\text{CF}_3$.

104. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 100-103, где R^3 представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{F}$.

105. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 100-104, где R^4 представляет собой $-\text{H}$, $-\text{Cl}$ или CH_3 .

106. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 100-105, где R^5 представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{F}$.

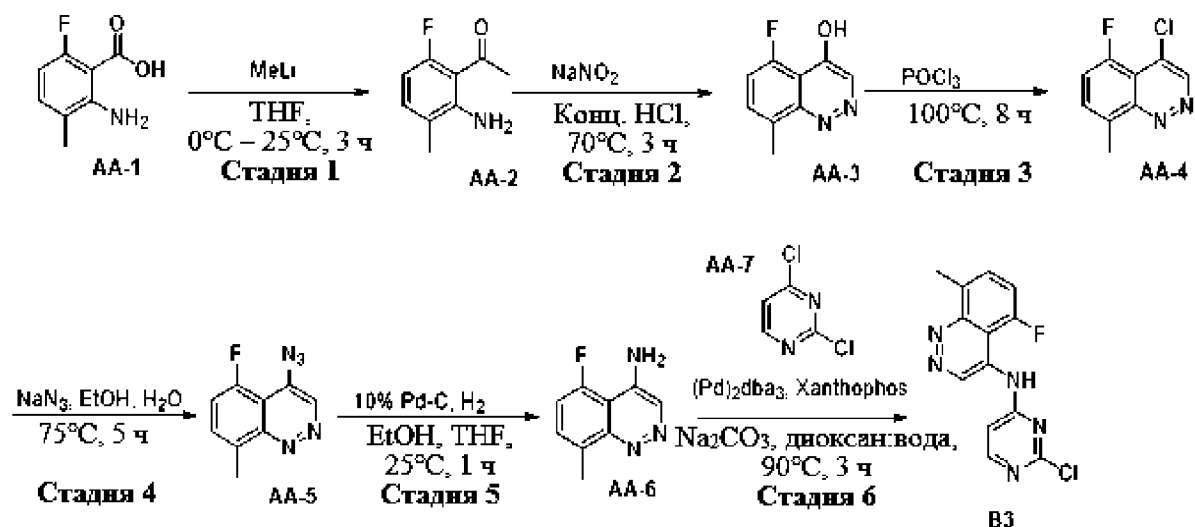
107. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 28, 29 и 100-106, где каждый R^{10} независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил или циклопропил, каждый из которых необязательно и независимо замещен одним или несколькими атомами галогена.

108. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 28, 29 и 100-106, где каждый R^{10} независимо представляет собой $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}$ или $-\text{F}$.

Примеры

Схемы синтеза промежуточных соединений

Схема 1



Синтез 1-(2-амино-6-фтор-3-метилфенил)этан-1-она (AA-2)

[00636] В суспензию 2-амино-6-фтор-3-метилбензойной кислоты (**AA-1**) (10 г, 59,10 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли MeLi (1,6 М в диэтиловом эфире) (129,43 мл, 207,1 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое растирали с н-пентаном (2×25 мл) с получением **AA-2**. LCMS (M+H): 168,3.

Синтез 5-фтор-8-метилциннолин-4-ола (AA-3)

[00637] В перемешиваемый раствор 1-(2-амино-6-фтор-3-метилфенил)этан-1-она (**AA-2**) (4,0 г, 23,92 ммоль) в конц. HCl (32 мл) по каплям добавляли NaNO₂ в воде (10 мл) (1,81 г, 68,99 ммоль) при -5°C и перемешивали в течение 3 ч при 70°C. Реакционную смесь фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (20 мл). Фильтрат нейтрализовали нас. бикарбонатом натрия до pH=7, осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением (**AA-3**). LCMS (M+H): 179,07.

Синтез 4-хлор-5-фтор-8-метилциннолина (AA-4)

[00638] POCl₃ (21 мл) добавляли к соединению 5-фтор-8-метилциннолин-4-ола (**AA-3**) (2,1 г, 11,79 ммоль) при комнатной температуре и обеспечивали перемешивание при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и POCl₃ отгоняли. Остаток выливали в ледяную воду (75 мл) и повышали основность нас. бикарбонатом натрия до pH=7. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (**AA-4**). LCMS (M+H): 197,0.

Синтез 4-азидо-5-фтор-8-метилциннолина (AA-5)

[00639] В перемешиваемый раствор 4-хлор-5-фтор-8-метилциннолина (**AA-4**) (1,6 г, 8,16 ммоль) в этаноле и воде (80 мл, 1:1) добавляли NaN₃ (2,62 г, 40,8 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (100 мл), и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (**AA-5**): LCMS (M+H): 204,10.

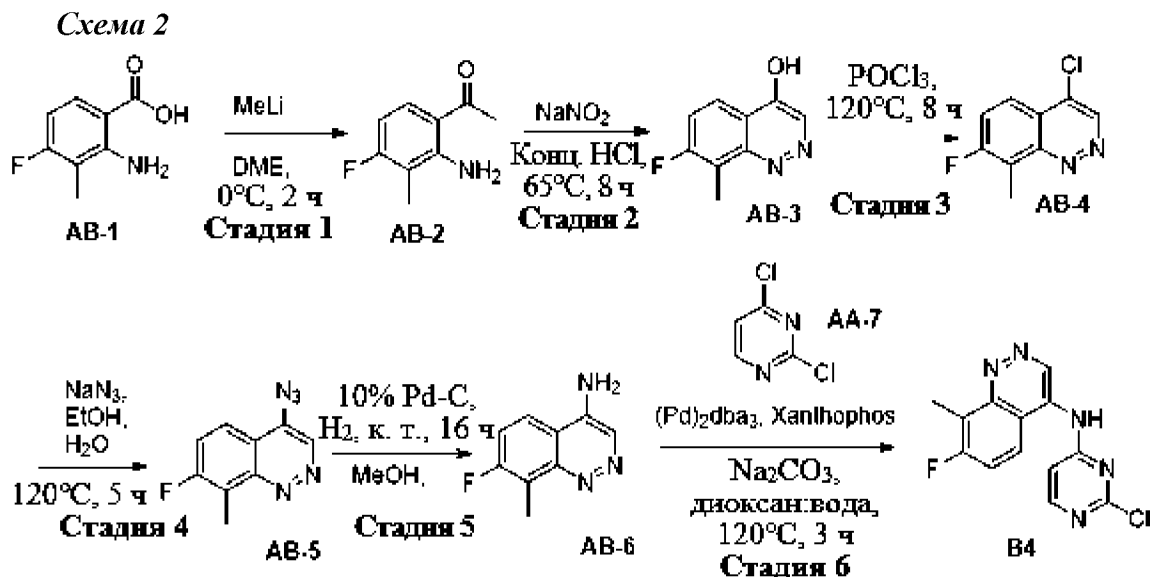
Синтез 5-фтор-8-метилциннолин-4-амин (AA-6)

[00640] В перемешиваемый раствор 4-азидо-5-фтор-8-метилциннолина (**AA-5**) (1,4 г, 6,89 ммоль) в этаноле и THF (75 мл, 25 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (0,4 г) и реакционную смесь перемешивали в соответствующем аппарате в атмосфере водорода в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (100 л). Фильтрат концентрировали под вакуумом и перегоняли совместно с толуолом (10 мл) с получением неочищенного соединения, которое растирали с простым эфиром (10 мл) с получением (**AA-6**). LCMS (M+H): 178,06.

Синтез N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5-фтор-8-метилциннолин-4-амин (B3)

[00641] Смесь 5-фтор-8-метилциннолин-4-амин (**AA-6**) (1 г, 5,64 ммоль), 2,4-дихлорпиримидина (**AA-7**) (1,25 г, 8,47 ммоль) и Na₂CO₃ (1,79 г, 16,94 ммоль) в 1,4-

диоксане (40 мл), воде (10 мл) дегазировали в течение 20 мин и добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,51 г, 0,564 ммоль), Xantphos (0,32 г, 0,564 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (100 мл), и осажденное твердое вещество фильтровали и растирали с этилацетатом (200 мл) с получением (B3). LCMS (M+H): 290,10.



1-(2-Амино-4-фтор-3-метилфенил)этан-1-он (AB-2)

[00642] В суспензию 2-амино-4-фтор-3-метилбензойной кислоты (AB-1) (3,0 г, 59,17 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляли MeLi (1,6 М в диэтиловом эфире, 45 мл, 236,68 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь медленно гасили раствором хлорида аммония (50 мл), экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 30% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением AB-2. LCMS (M+H): 168,1.

Синтез 4-хлор-7-фтор-8-метилциннолина (AB-4)

[00643] POCl_3 (30 мл) добавляли к соединению 7-фтор-8-метилциннолин-4-ола (AB-3) (2,5 г, 14,97 ммоль) при комнатной температуре и обеспечивали перемешивание при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь отгоняли при пониженном давлении, остаток выливали в ледяную воду (50 мл) и повышали основность нас. раствором бикарбоната натрия до $\text{pH}=7$. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (AB-4). $^1\text{H ЯМР CDCl}_3$, 400 МГц): δ 9,36 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,64 (t, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,94 (s, 3H). LCMS (M+H): 197,0

Синтез 4-азидо-7-фтор-8-метилциннолина (AB-5)

[00644] В перемешиваемый раствор 4-хлор-7-фтор-8-метилциннолина (AB-4) (2,0 г,

10,20 ммоль) в этаноле (30 мл), воде (5 мл) добавляли NaN_3 (2,0 г, 30,61 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 75°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (50 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (AB-5). **¹H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц):** δ 9,23 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H) 7,50 (t, J=9,2 Гц, 1H), 2,90 (s, 3H). **LCMS (M+H):** 204,1

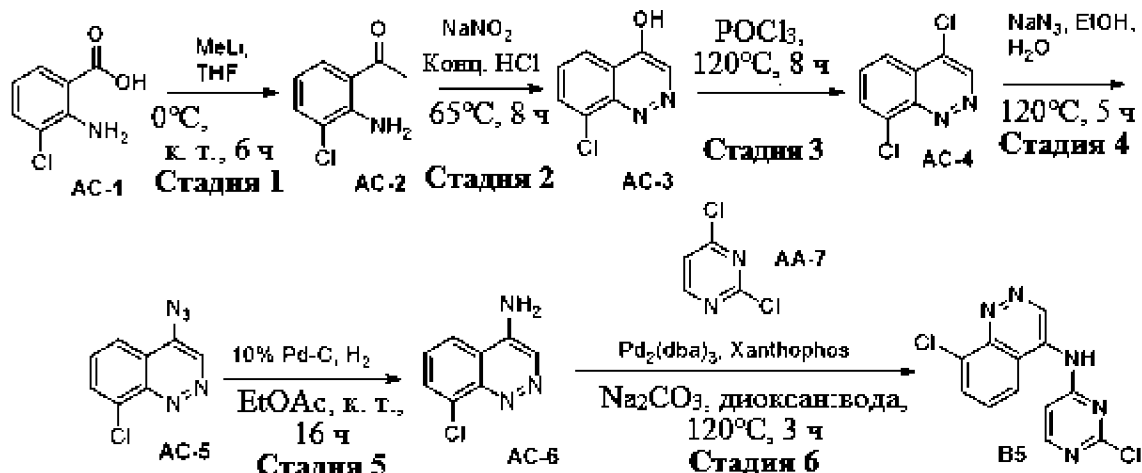
Синтез 7-фтор-8-метилциннолин-4-амин (AB-6)

[00645] В перемешиваемый раствор 4-азидо-7-фтор-8-метилциннолина (AB-5) (1,9 г, 9,35 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (0,5 г) и перемешивали в атмосфере газообразного водорода в соответствующем аппарате в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали метанолом (2×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и перегоняли совместно с толуолом (2×25 мл) с получением неочищенного соединения, которое растирали с эфиром (2×25 мл) с получением (AB-6). **¹H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц):** δ 8,77 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H) 7,38 (t, J=11,0 Гц, 1H), 4,72 (bs, 2H), 2,84 (s, 3H). **LCMS (M+H):** 178,10

Синтез N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-7-фтор-8-метилциннолин-4-амин (B4)

[00646] Смесь 7-фтор-8-метилциннолин-4-амин (AB-6) (1,2 г, 6,77 ммоль), 2,4-дихлорпиримидина (7) (1,5 г 10,15 ммоль) и Na_2CO_3 (2,15 г 20,31 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл), воде (10 мл) дегазировали в течение 20 мин и добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,620 г, 0,677 ммоль), Xantphos (0,392 г, 0,677 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом, остаток разбавляли водой (50 мл), и осажденное твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом (2×20 мл) с получением (B4). **¹H ЯМР $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц):** δ 10,53 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,44 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,25 (d, J=6,0 Гц, 1H) 2,90 (s, 3H), **LCMS (M+H):** 290,12

Схема 3



1-(2-Амино-3-хлорфенил)этан-1-он (AC-2)

[00647] В суспензию 2-амино-3-хлорбензойной кислоты (AC-1) (20,0 г, 116,95

ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) добавляли MeLi (1,6 М в диэтиловом эфире, 293 мл, 467,83 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 30% этилацетата и гексанов с получением (AC-2). **LCMS (M+H):** 170,06.

Синтез 8-хлорциннолин-4-ола (AC-3)

[00648] В перемешиваемый раствор 1-(2-амино-3-хлорфенил)этан-1-она (AC-2) (15,0 г, 88,75 ммоль) в конц. HCl (100 мл) по каплям добавляли раствор NaNO₂ (7,40 г 106,50 ммоль) в воде (25 мл) при -5°C и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, остаток промывали диэтиловым эфиром (1,5 л), и фильтрат нейтрализовали нас. бикарбонатом натрия до р^H=7, осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (AC-3). **(1H ЯМР CDCl₃, 300 МГц):** δ 10,40 (bs, 1H), 8,18 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,34 (t, J=8,1 Гц, 1H). **LCMS (M-H):** 181,7.

Синтез 4,8-дихлорциннолина (AC-4)

[00649] POCl₃ (50 мл) добавляли к соединению 8-хлорциннолин-4-ола (AC-3) (4,5 г, 25,0 ммоль) при комнатной температуре и обеспечивали перемешивание при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток POCl₃ отгоняли. Остаток выливали в ледяную воду (50 мл) и повышали основность нас. раствором бикарбоната натрия до р^H=7, осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (AC-4): **1H ЯМР CDCl₃, 400 МГц):** δ 9,46 (s, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,81-7,34 (m, 1H). **LCMS (M+H):** 198,97

Синтез 4-азидо-8-хлорциннолина (AC-5)

[00650] В перемешиваемый раствор 4,8-дихлорциннолина (AC-4) (4,3 г, 21,82 ммоль) в этаноле (50 мл), воде (5 мл) добавляли NaN₃ (7,10 г, 109,13 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч при 75°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (50 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (5). **1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц):** δ 9,31 (s, 1H), 7,99-7,95 (m, 2H) 7,68-7,63 (m, 1H). **LCMS (M+H):** 205,95

Синтез 8-хлорциннолин-4-амина (AC-6)

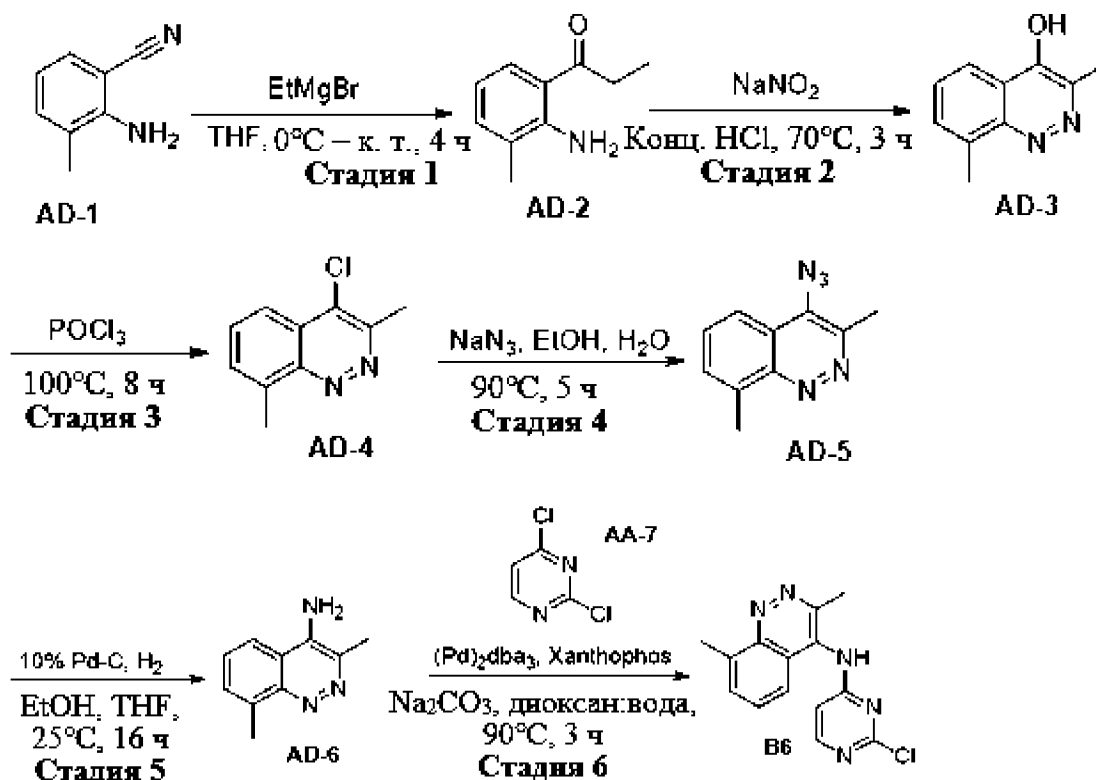
[00651] В перемешиваемый раствор 4-азидо-8-хлорциннолина (AC-5) (4,0 г, 19,51 ммоль) в этилацетате (100 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (0,5 г) и перемешивали в соответствующем аппарате в атмосфере водорода при 20 фунтах/кв. дюйм в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (2×100 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и

перегоняли совместно с толуолом (2×25 мл), и промывали эфиром (2×25 мл) с получением **АС-6**. (¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 8,71 (s, 1H), 8,18 (dd J=7,8 Гц, 1,2 Гц, 1H) 7,91 (dd J=6,6 Гц, 6,0 Гц, 1H) 7,56-7,51 (m, 1H), 7,45 (bs, 2H). LCMS (M+H): 180,11

Синтез 8-хлор-N-(2-хлорпиримидин-4-ил)циннолин-4-амин (B5)

[00652] Раствор 8-хлорциннолин-4-амин (**АС-6**) (1,0 г, 5,58 ммоль), 2,4-дихлорпиримидина (**АА-7**) (1,0 г, 6,70 ммоль) и Na₂CO₃ (1,78 г 16,74 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл), воде (5 мл) дегазировали в течение 20 мин и добавляли Pd₂(dba)₃ (0,510 г, 0,558 ммоль), Xantphos (0,323 г, 0,558 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом, остаток разбавляли водой (50 мл), осажденное твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом (2×20 мл) и высушивали под вакуумом с получением (**B5**). LCMS (M+H): 292,01.

Схема 4



1-(2-Амино-3-метилфенил)пропан-1-он (AD-2)

[00653] В суспензию 2-амино-3-метилбензонитрила (**AD-1**) (20 г, 151,51 ммоль) в тетрагидрофуране (400 мл) добавляли EtMgBr (1 М в диэтиловом эфире, 760 мл, 757,55 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое растирали с н-пентаном (2×200 мл) с получением (**AD-2**). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7,67 (dd, J=8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=7,2, 0,8 Гц, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 2,99 (q, J=7,2 Гц,

2H), 2,16 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3H): LCMS (M+H): 164,08

Синтез 3,8-диметилциннолин-4-ола (AD-3)

[00654] В перемешиваемый раствор 1-(2-амино-3-метилфенил)пропан-1-она (AD-2) (18 г, 110,42 ммоль) в конц. HCl (290 мл) по каплям добавляли раствор NaNO₂ (11,49 г, 165,64 ммоль) в воде (40 мл) при -5°C и перемешивали в течение 3 ч при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и остаток промывали диэтиловым эфиром (500 мл). Фильтрат нейтрализовали нас. раствором бикарбоната натрия до р^H=7, и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (AD-3). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 9,94 (br s, 1H), 8,15 (dd, J=8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). LCMS (M+H): 175,1

Синтез 4-хлор-3,8-диметилциннолина (AD-4)

[00655] POCl₃ (65 мл) добавляли к соединению 3,8-диметилциннолин-4-ола (AD-3) (4,5 г, 25,86 ммоль) при комнатной температуре и обеспечивали перемешивание при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток POCl₃ отгоняли. Остаток выливали в ледяную воду (100 мл) и повышали основность нас. раствором бикарбоната натрия до р^H=7, осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (AD-4). ¹H ЯМР CDCl₃, 400 МГц): δ 8,0 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,01 (s, 3H). LCMS (M+H): 193,06.

Синтез 4-азидо-3,8-диметилциннолина (AD-5)

[00656] В перемешиваемый раствор 4-хлор-3,8-диметилциннолина (AD-4) (4,5 г, 23,43 ммоль) в этаноле (60 мл), воде (10 мл) добавляли NaN₃ (4,57 г, 70,31 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (50 мл), осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (AD-5). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): 7,96-7,93 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,98 (s, 3H). LCMS (M+H): 200,08

Синтез 3,8-метилциннолин-4-амина (AD-6)

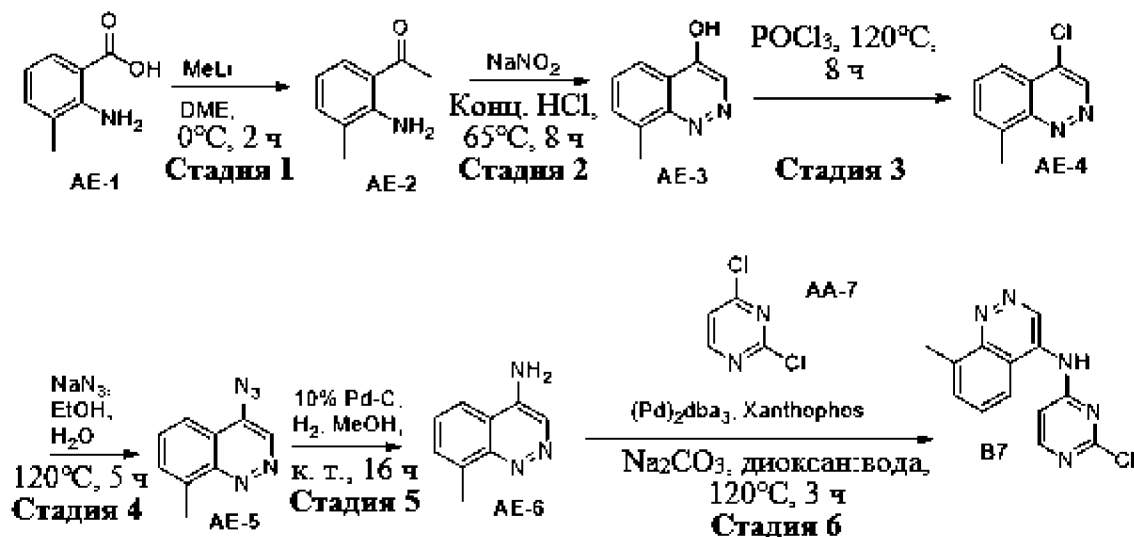
[00657] В перемешиваемый раствор 4-азидо-3,8-диметилциннолина (AD-5) (4 г, 20,10 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли 10% Pd/C (2 г) и перемешивали в соответствующем аппарате в атмосфере водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этанолом (20 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром (2×20 мл) с получением AD-6. (¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 8,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (bs, 2H), 3,1(s, 3H), 2,76 (s, 3H) LCMS (M+H): 174,09.

Синтез N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3,8-диметилциннолин-4-амин (B6)

[00658] Смесь 3,8-метилциннолин-4-амин (AD-6) (2 г, 11,56 ммоль), 2,4-дихлорпиримидина (7) (2,58 г 17,34 ммоль) и Na₂CO₃ (3,67 г 34,68 ммоль) в 1,4-диоксане

(40 мл), воде (10 мл) дегазировали в течение 20 мин и добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,05 г, 1,15 ммоль), Xantphos (0,8 г, 1,38 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом, остаток разбавляли водой (50 мл), осажденное твердое вещество фильтровали и растирали с этилацетатом (2×50 мл) с получением (B6). LCMS (M+H): 286,14.

Схема 5



Стадия 1. 1-(2-Амино-3-метилфенил)этан-1-он (AE-2)

[00659] В суспензию 2-амино-3-метилбензойной кислоты (65 г, 430,46 ммоль) (AE-1) в диметоксиэтаноле (DME) (1,5 л) добавляли MeLi (3,1 М в DME) (0,972 мл, 33013,22 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония (200 мл). Растворитель выпаривали под вакуумом и полученный осадок промывали водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением смеси 3% этилацетат/гексан с получением AE-2: 1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,59 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,41 (bs, 2H), 2,16 (s, 3H): LCMS (M+H): 150,1

Стадия 2. Синтез 8-метилциннолин-4-ола (AE-3)

[00660] В перемешиваемый раствор 1-(2-амино-3-метилфенил)этан-1-она (50 г, 0,335 ммоль) (AE-2) и конц. HCl (275 мл) по каплям добавляли NaNO_2 в воде (75 мл) (25,469 г 369,12 ммоль) при -5°C и перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали эфиром (50 мл). Фильтрат нейтрализовали нас. бикарбонатом натрия (pH=7) и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали при пониженном давлении с получением AE-3; (1H ЯМР CDCl_3 , 500 МГц): δ 10,06 (bs, 1H), 8,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 2,56 (s, 3H). LCMS (M+H): 161,1

Стадия 3. Синтез 4-хлор-8-метилциннолина (АЕ-4)

[00661] POCl_3 (220 мл) добавляли к соединению 8-метилциннолин-4-ола (10,5 г, 65,62 ммоль) (АЕ-3) при комнатной температуре и обеспечивали перемешивание при 100°C в течение 8 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл), повышали основность нас. бикарбонатом натрия ($\text{pH}=7$) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (120 мл), соевым раствором (120 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением АЕ-4; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,35 (s, 1H), 8,05 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 3,05 (s, 3H) LCMS ($\text{M}+\text{H}$): 179,1

Стадия 4. Синтез 4-азидо-8-метилциннолина (АЕ-5):

[00662] В перемешиваемый раствор 4-хлор-8-метилциннолина (8,0 г, 48,48 ммоль) (АЕ-4) в этаноле (100 мл), воде (25 мл) добавляли NaN_3 (9,5 г, 145,45 ммоль) и перемешивали в течение 5 ч при 80°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением АЕ-5: ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,23 (s, 1H), 7,89 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 3,02 (s, 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$): 186,1

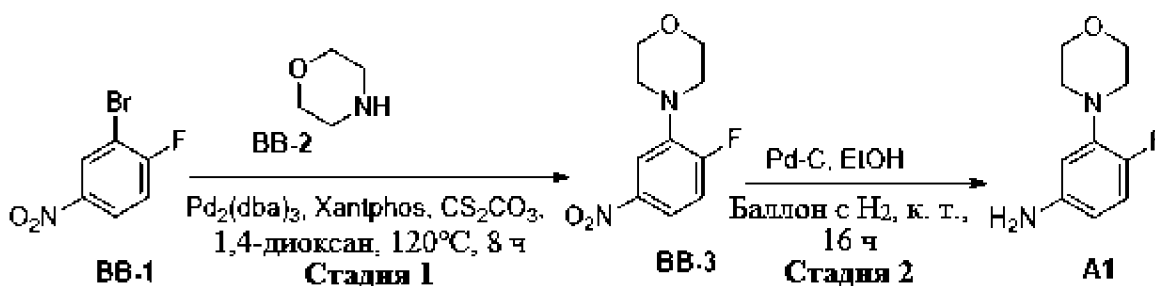
Стадия 5. Синтез 8-метилциннолин-4-амина (АЕ-6)

[00663] В перемешиваемый раствор 4-азидо-8-метилциннолина (6,0 г, 32,43 ммоль) (АЕ-5) в этаноле (100 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (3,4 г) и перемешивали в течение 24 ч под давлением баллона с водородом. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и остаток промывали метанолом (2×50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением АЕ-6. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,45 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,08 (bs, 2H), 2,76 (s, 3H). LCMS ($\text{M}+\text{H}$): 160,1

Стадия 6. Синтез N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-метилциннолин-4-амина (8)

[00664] Перемешиваемый раствор 8-метилциннолин-4-амина (3,0 г, 48,48 ммоль) (АЕ-6), 2,4-дихлорпиримидина (5,62 г, 37,73 ммоль) (АА-7) и Na_2CO_3 (6,0 г, 56,58 ммоль) в 1,4-диоксане (75 мл), воде (15 мл) дегазировали в течение 20 мин и добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,72 г, 1,886 ммоль), Xantphos (1,09 г, 1,886 ммоль), и перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом (50 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением В7: ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 10,50 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,36 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,19 (d, $J=5,6$ Гц, 1H) 2,90 (s, 3H), LCMS ($\text{M}+\text{H}$): 272,0

Схема 6



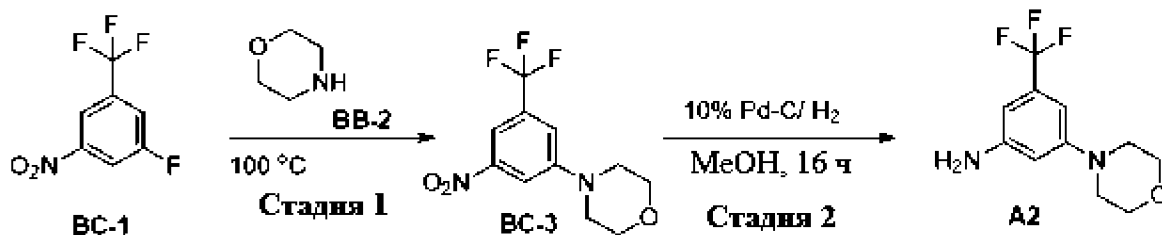
Синтез 4-(2-фтор-5-нитрофенил)морфолина (BB-3)

[00665] В перемешиваемый раствор 2-бром-1-фтор-4-нитробензола (**BB-1**) (2,0 г, 9,0 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли морфолин (**2**) (0,79 г, 9,0 ммоль) и Cs_2CO_3 (8,78 г, 2,70 ммоль) и дегазировали в течение 15 мин, затем добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,82 г, 0,90 ммоль), Xantphos (0,520 г, 0,90 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и разбавляли водой (20 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 5-10% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (**BB-3**). LCMS (M+H): 227,18.

Синтез 4-фтор-3-морфолиноанилина (A1)

[00666] В перемешиваемый раствор 4-(2-фтор-5-нитрофенил)морфолина (**BB-3**) (0,5 г, 15,76 ммоль) в метаноле добавляли 10% Pd/C (0,250 г) (50 мл) и перемешивали под давлением баллона с водородом в течение 16 ч при 25°C . Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (100 мл), фильтрат концентрировали под вакуумом с получением (**A1**). ($^1\text{H ЯМР CDCl}_3$, 400 МГц): δ 6,84-6,79 (m, 1H), 6,27-6,22 (m, 2H), 3,85 (t, $J=4,4$ Гц, 4H), 3,57 (bs, 2H), 3,05-3,03 (m, 4H). LCMS (M+H): 197,20.

Схема 7



Синтез 4-(3-нитро-5-(трифторметил)фенил)морфолина (BC-3)

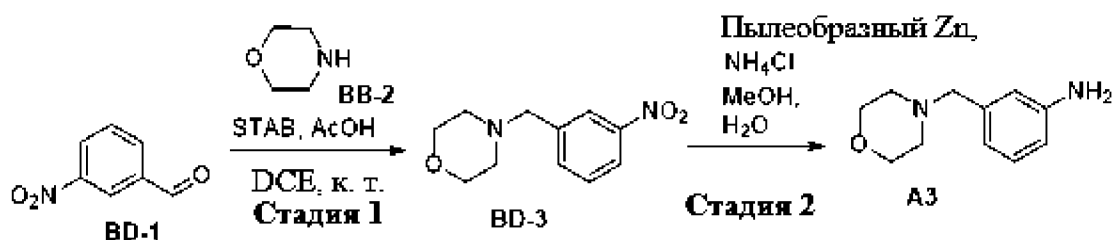
[00667] Смесь 1-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)бензола (**BC-1**) (2,0 г, 9,56 ммоль), морфолина (**BB-2**) (1,5 мл, 14,35 ммоль) перемешивали в течение 5 ч при 100°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл), и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 5-10% этилацетата и гексана в качестве элюента с получением (**BC-3**). ($^1\text{H ЯМР CDCl}_3$, 400 МГц): δ 7,90 (s, 1H), 7,85 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,35

(s, 1H), 3,91-388(m, 4H), 3,33-3,30 (m, 4H). **LCMS (M+H):** 277,03.

Синтез 3-морфолино-5-(трифторметил)анилина (A2)

[00668] В перемешиваемый раствор 4-(3-нитро-5-(трифторметил)фенил)морфолина (**BC-3**) (1,5 г, 5,43 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 10% Pd/C (0,5 г) и перемешивали под давлением баллона с водородом в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (100 мл), фильтрат концентрировали под вакуумом с получением (**A2**). **LCMS (M+H):** 247,16.

Схема 8



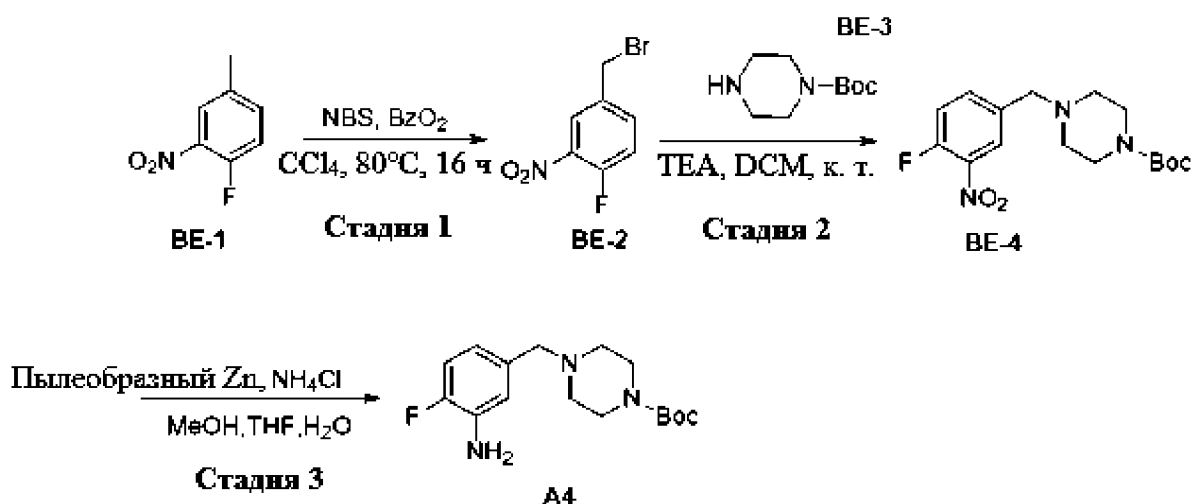
Синтез 4-(3-нитробензил)морфолина (BD-3)

[00669] В перемешиваемый раствор 3-нитробензальдегида (**BD-1**) (1,0 г, 6,221 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли морфолин (0576 мл, 6,221 ммоль) и Na(OAc)₃BH (4,192 г, 19,86 ммоль), кат. количество уксусной кислоты, полученную реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 5-10% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (**BD-3**): **LCMS (M+H):** 223,1.

Синтез 3-(морфолинометил)анилина (A3)

[00670] В перемешиваемый раствор 4-(3-нитробензил)морфолина (**BD-3**) (1,0 г, 4,50 ммоль) в метаноле (10 мл), воде (2,0 мл) добавляли пылеобразный Zn (2,0 г, 45,04 ммоль) и хлорид аммония (2,3 г, 45,04 ммоль) и полученную реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (100 мл), фильтрат концентрировали под вакуумом, и разбавляли водой (20 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 30-40% этилацетата и гексана в качестве элюента с получением (**A3**): **LCMS (M+H):** 193,1.

Схема 9



Синтез 4-(бромметил)-1-фтор-2-нитробензола (BE-2)

[00671] В перемешиваемый раствор 1-фтор-4-метил-2-нитробензола (**BE-1**) (5,0 г, 32,23 ммоль) в CCl_4 (100 мл) добавляли NBS (6,0 г, 38,68 ммоль) и бензилпероксид (0,780 г, 3,223 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 2-5% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (**BE-2**). LCMS (M+H): 339,1.

Синтез трет-бутил-4-(4-фтор-3-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата (BE-4)

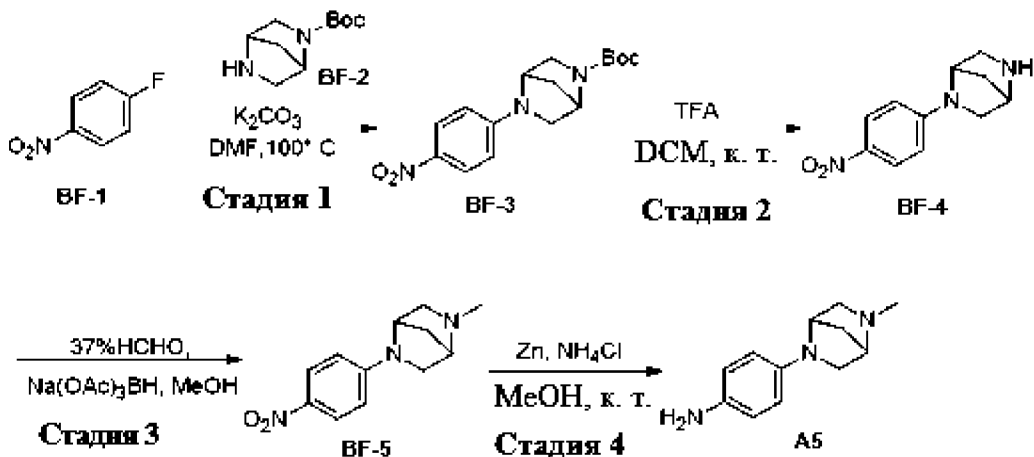
[00672] В перемешиваемый раствор 4-(бромметил)-1-фтор-2-нитробензола (**BE-2**) (1,56 г, 6,410 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (**BE-3**) (1,19 г, 10,30 ммоль) и триэтиламин (1,94 мл, 19,23 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 5-10% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (**BE-4**). LCMS (M+H): 340,1.

Синтез трет-бутил-4-(3-амино-4-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата (A4)

[00673] В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-(4-фтор-3-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата (**BE-4**) (1,12 г, 2,94 ммоль) в метаноле (20 мл), воде (5 мл) добавляли пылеобразный Zn (1,91 г, 29,49 ммоль) и хлорид аммония (1,56 г, 29,49 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (100 мл), фильтрат концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым

раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 20-30% этилацетата и гексанов с получением (A4). LCMS (M+H): 310,2.

Схема 10



Синтез трет-бутил-5-(4-нитрофенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (BF-3)

[00674] В перемешиваемый раствор 1-фтор-4-нитробензола (**BF-1**) (0,5 г, 3,546 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли трет-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (**BF-2**) (0,702 г, 3,546 ммоль) и K_2CO_3 (1,468 г, 10,63), полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой (20 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (**BF-3**). (1H ЯМР $CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,12 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,49 (d, $J=9,2$ Гц, 2H) 4,71-4,53 (m, 2H), 3,60-3,26(m, 4H), 2,0 (s, 2H), 1,42 (s, 9H). LCMS (M+H): 320,25

Синтез 2-(4-нитрофенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (BF-4)

[00675] В перемешиваемый раствор трет-бутил-5-(4-нитрофенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (**BF-3**) (1,0 г, 3,125 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2,0 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при к. т. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (25 мл), нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (125 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 20-30% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (**BF-4**). (1H ЯМР $CDCl_3$, 300 МГц): δ 8,11 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,47 (d, $J=9,6$ Гц, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H). LCMS (M+H): 220,11.

Синтез 2-метил-5-(4-нитрофенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (BF-5)

[00676] В перемешиваемый раствор 2-(4-нитрофенил)-2,5-

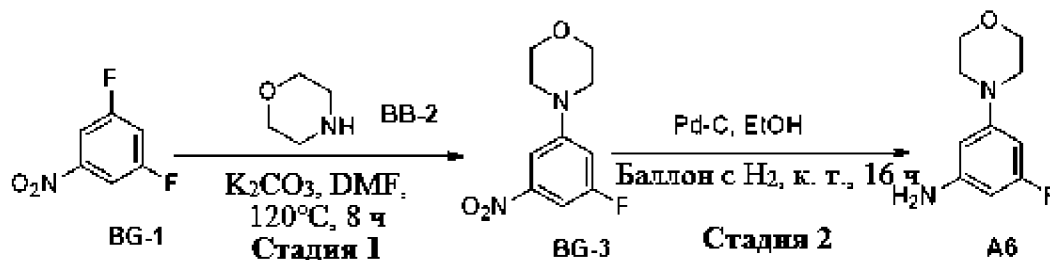
диазабицикло[2.2.1]гептана (**BF-4**) (0,45 г, 3,125 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли 37% HCHO (0,307 мл, 10,22 ммоль) и Na(OAc)₃BH (1,2 г, 6,135 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (25 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия, осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (**BF-5**).

[00677] (**1H ЯМР CDCl₃**, 400 МГц): δ 8,12-8,10 (m, 2H), 6,49-6,46 (m, 2H) 4,75 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,92 -1,90 (m, 1H). LCMS (M+H): 234,17.

Синтез 4-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)анилина (**A5**)

[00678] В перемешиваемый раствор 2-метил-5-(4-нитрофенил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (**BF-5**) (0,48 г, 2,051 ммоль) в метаноле (50 мл) и воде (2,5 мл) добавляли пылеобразный Zn (1,33 г, 20,512 ммоль) и хлорид аммония (1,087 г, 20,152 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (100 мл), фильтрат концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 50-60% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (**A5**). LCMS (M+H): 204,18.

Схема 11



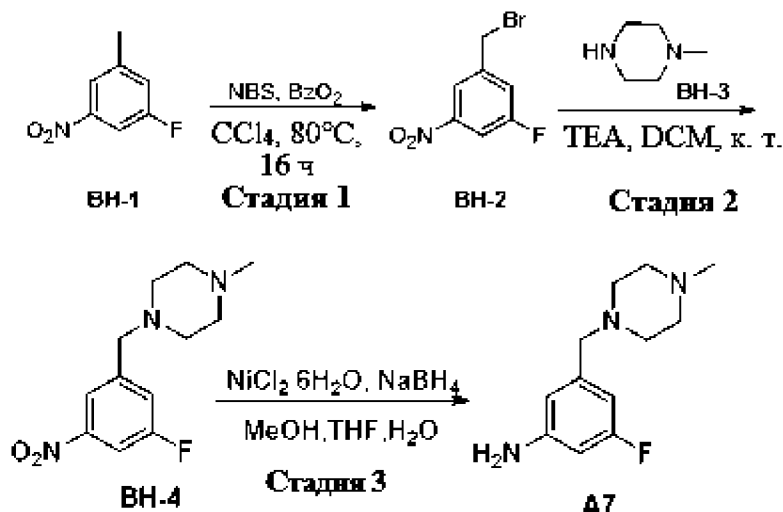
Синтез 4-(3-фтор-5-нитрофенил)морфолина (**BG-3**)

[00679] В перемешиваемый раствор 1,3-дифтор-5-нитробензола (**BG-1**) (5,0 г, 31,44 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли морфолин (**BB-2**) (2,73 г, 31,44 ммоль) и K₂CO₃ (26,03 г, 18,86) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (25 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (125 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 10-20% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (**BG-3**). (LCMS (M+H): 227,18.

Синтез 3-фтор-5-морфолиноанилина (А6)

[00680] В перемешиваемый раствор 4-(3-фтор-5-нитрофенил)морфолина (**BG-3**) (2,7 г, 11,94 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (1,5 г) и полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере газообразного водорода в соответствующем аппарате в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (2×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, перегоняли совместно с толуолом (2×25 мл) и растирали с диэтиловым эфиром (2×25 мл) с получением (**A6**). LCMS (M+H): 197,08.

Схема 12



Синтез 1-(бромметил)-3-фтор-5-нитробензола (BH-2)

[00681] В перемешиваемый раствор 1-фтор-3-метил-5-нитробензола (**BH-1**) (10,0 г, 64,47 ммоль) в CCl_4 (1000 мл) добавляли NBS (9,1 г, 51,57 ммоль) и бензилпероксид (1,56 г, 6,44 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при $80^\circ C$. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (125 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 1-2% этилацетата и гексанов с получением (**BH-2**). 1H ЯМР $CDCl_3$, 400 МГц): δ 8,08 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 1H) 7,48-7,45 (m, 1H), 4,50 (s, 2H). GCMS (M): 232,1

1-(3-Фтор-5-нитробензил)-4-метилпиперазин (BH-4)

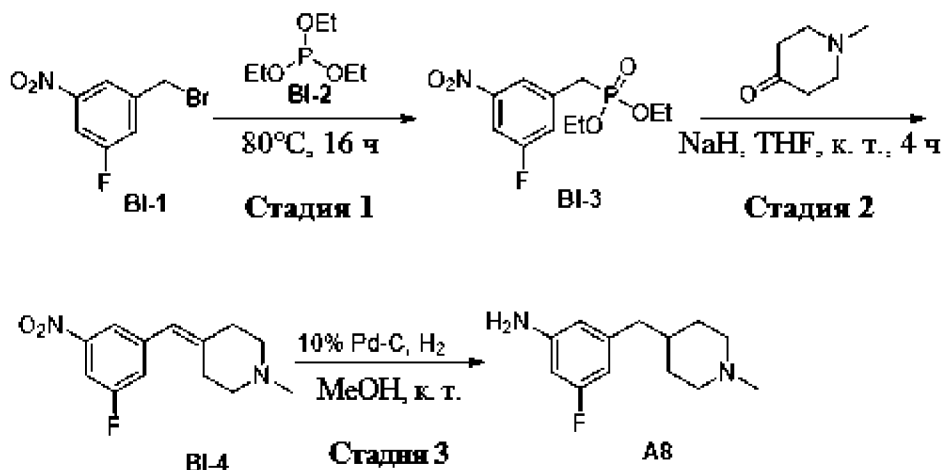
[00682] В перемешиваемый раствор 1-(бромметил)-3-фтор-5-нитробензола (**BH-2**) (2,0 г, 8,58 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли 1-метилпиперазин (**BH-3**) (1,03 г, 10,30 ммоль) и триэтиламин (3,8 мл, 25,75 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при $25^\circ C$. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и дважды экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с

применением 10-20% этилацетата и гексанов с получением (ВН-4). LCMS (M+H): 254,18.

3-Фтор-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)анилин (A7)

[00683] В перемешиваемый раствор 1-(3-фтор-5-нитробензил)-4-метилпиперазина (ВН-4) (1,6 г, 6,32 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли боргидрид натрия (2,3 г, 63,24 ммоль) и $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,45 г, 1,89 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (100 мл), фильтрат концентрировали под вакуумом, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (A7): (1H ЯМР DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 6,91 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,53 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 4H). LCMS (M+H): 224,18.

Схема 13



Синтез диэтил-(3-фтор-5-нитробензил)фосфоната (BI-3)

[00684] В перемешиваемый раствор 1-(бромметил)-3-фтор-5-нитробензола (BI-1) (2,0 г, 8,58 ммоль) добавляли триэтилфосфат (1,4 г, 8,58 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (125 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 10% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (BI-3). 1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 7,98 (s, 1H), 7,985-7,81 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 4H), 3,25 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 136-1,27 (m, 6H). LCMS (M+H): 292,17.

Синтез 4-(3-фтор-5-нитробензилиден)-1-метилпиперидина (BI-4)

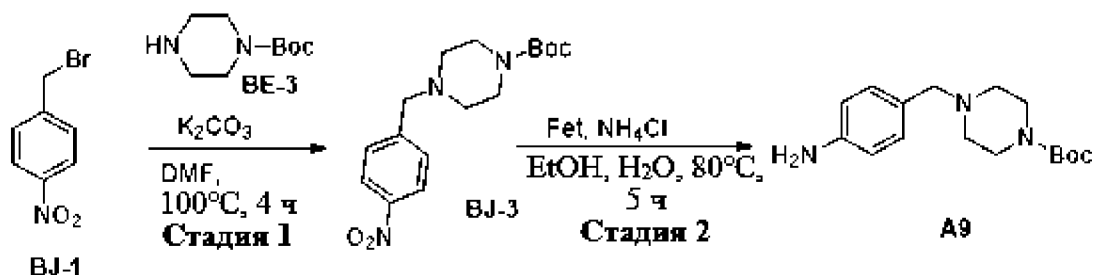
[00685] В суспензию гидроксида натрия (0,26 г, 9,14 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли раствор диэтил-(3-фтор-5-нитробензил)фосфоната (BI-2) (1,9 г, 6,52 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-она (BI-3) (0,73 г, 6,52 ммоль) при 0°C, полученную реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением **(VI-4)**. **LCMS (M+H): 340,27.**

3-Фтор-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)анилин (**A8**)

[00686] В перемешиваемый раствор 1-(3-фтор-5-нитробензил)-4-метилпиперазина (**VI-4**) (1,2 г, 4,8 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли боргидрид натрия (1,8 г, 63,24 ммоль) и $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,340 г, 1,89 ммоль) при 0°C и полученную реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (100 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением **(A8)**. **(LCMS (M+H): 223,24.**

Схема 14



Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(4-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата (**VJ-3**)

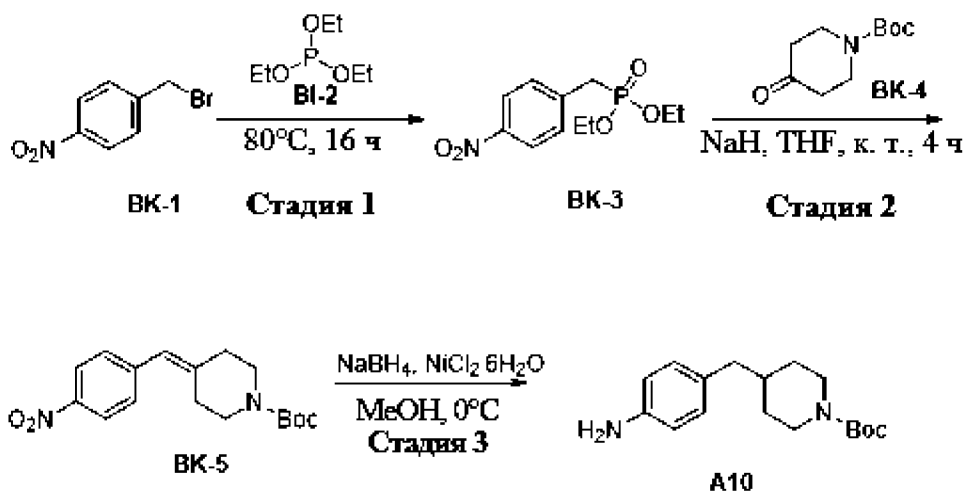
[00687] В перемешиваемый раствор 1-(бромметил)-4-нитробензола (**VJ-1**) (2,0 г, 9,34 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (**BE-3**) (1,72 г, 9,34 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (3,87 г, 28,02 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (750 мл), осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением **(VJ-3)**.

Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-(4-аминобензил)пиперазин-1-карбоксилата (**A9**)

[00688] В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-(4-нитробензил)пиперазин-1-карбоксилата (**VJ-3**) (1,2 г, 3,73 ммоль) в этаноле (5 мл), воде (5 мл) добавляли Fe (1,04 г 18,67 ммоль) и хлорид аммония (0,4 г, 7,46 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита и промывали метанолом (100 мл), фильтрат концентрировали под пониженным давлением и разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном

давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 60-70% этилацетата в гексанах в качестве элюента с получением (**A9**): LCMS (M+H): 292,20.

Схема 15



Синтез диэтил-(4-нитробензил)фосфоната (BK-3)

[00689] Смесь 1-(бромметил)-4-нитробензола (**BK-1**) (5,0 г, 23,14 ммоль), триэтилфосфата (**BI-2**) (3,8 г, 23,14 ммоль) в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 10% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (**BK-3**). LCMS (M+H): 274,10.

Синтез трет-бутил-4-(4-нитробензилиден)пиперидин-1-карбоксилата (BK-5)

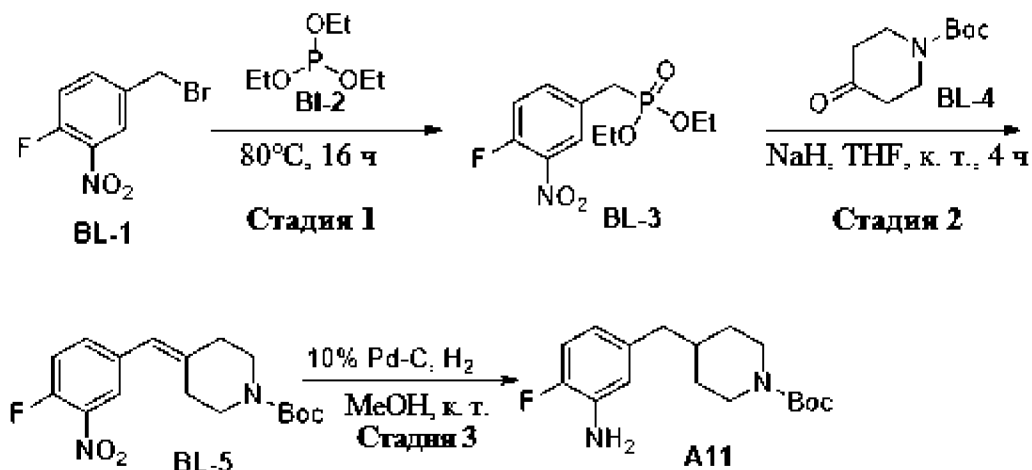
[00690] В суспензию гидрида натрия (0,8 г, 21,97 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли раствор диэтил-(4-нитробензил)фосфоната (**BK-3**) (4,0 г, 14,65 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (**BK-4**) (2,9 г, 14,65 ммоль) при 0°C, полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 20% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (**BK-5**). LCMS (M+H): 263,0 [M-58].

Синтез трет-бутил-4-(4-аминобензил)пиперидин-1-карбоксилата (A10)

[00691] В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-(4-нитробензилиден)пиперидин-1-карбоксилата (**BK-5**) (2,5 г, 7,86 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли боргидрид натрия (4,4 г, 78,61 ммоль) и NiCl₂·6H₂O (1,86 г, 7,86 ммоль) при 0°C и полученную реакционную

смесь перемешивали в течение 1 ч при к. т. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (100 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением (**A10**). (LCMS (M+H): 235,1 [M-58].

Схема 16



Синтез диэтил-(4-фтор-3-нитробензил)фосфоната (**BL-3**)

[00692] В перемешиваемый раствор 4-(бромметил)-1-фтор-2-нитробензола (**BL-1**) (5,0 г, 21,36 ммоль) добавляли триэтилфосфат (**BL-2**) (5,01 г, 30,16 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 10% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (**BL-3**). LCMS (M+H): 292,0.

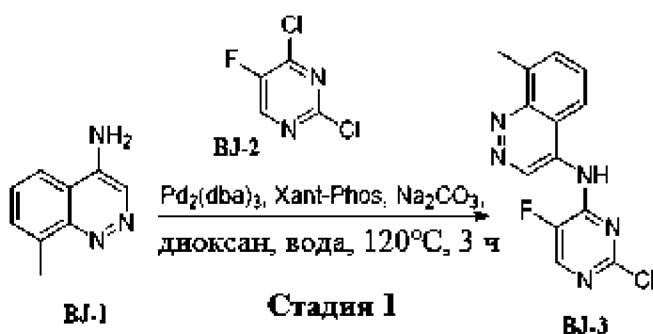
Синтез трет-бутил-4-(4-фтор-3-нитробензилиден)пиперидин-1-карбоксилата (**BL-5**)

[00693] В суспензию гидрида натрия (0,82 г, 20,60 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли раствор диэтил-(4-фтор-3-нитробензил)фосфоната (**BL-3**) (4,0 г, 13,73 ммоль) и трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (**BL-4**) (2,73 г, 13,73 ммоль) при 0°C, полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (100-200 меш) с применением 20% этилацетата и гексанов в качестве элюента с получением (**BL-5**). LCMS (M+H): 281,1 [M-58].

Синтез трет-бутил-4-(3-амино-4-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата (A11)

[00694] В перемешиваемый раствор трет-бутил-4-(4-фтор-3-нитробензилиден)пиперидин-1-карбоксилата (**BL-5**) (1,2 г, 2,97 ммоль) в смеси метанол (30 мл):THF (5 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (0,82 г) и полученную реакционную смесь перемешивали при давлении водорода, составляющем 60 фунтов/кв. дюйм, в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом (100 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, перегоняли совместно с толуолом (10 мл) и промывали эфиром (10 мл) с получением **A11**. (LCMS (M+H): 209,1 [M-100]).

Схема 17



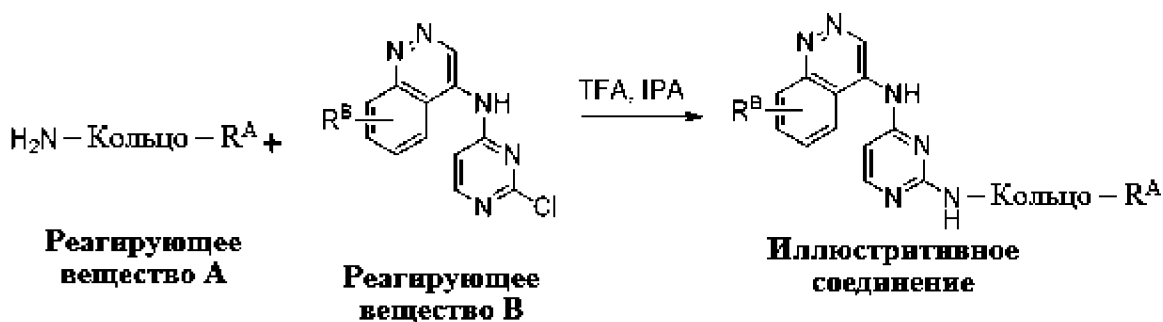
Синтез N-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-8-метилциннолин-4-амин (BJ-3)

[00695] Смесь 8-метилциннолин-4-амин (**BJ-1**) 0,5 г, 3,14 ммоль), 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (**BJ-2**) (1,55 г, 9,42 ммоль), K₂CO₃ (0,87 г, 6,28 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (5 мл) дегазировали в течение 5 мин, и добавляли Pd₂(dba)₃ (0,145 г, 0,14 ммоль), Xantphos (0,080 г, 0,314 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью флэш-колонки путем применения 30% этилацетата и гексанов на 100-200-силикагеле с получением (**BJ-3**). LCMS (M+H): 288,0.

Синтез иллюстративных соединений

[00696] Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с помощью способов, описанных в примерах ниже. Однако, эти примеры предназначены только для иллюстративных целей, и соединение в соответствии с настоящим изобретением никаким образом не ограничивается конкретными указанными ниже примерами.

Общая процедура синтеза

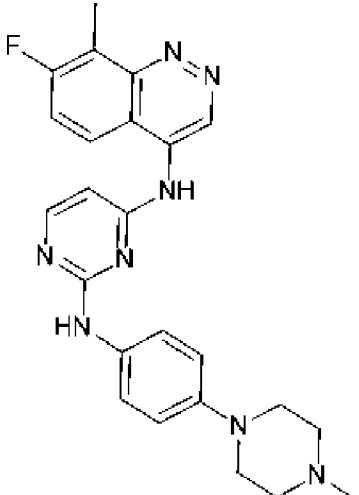
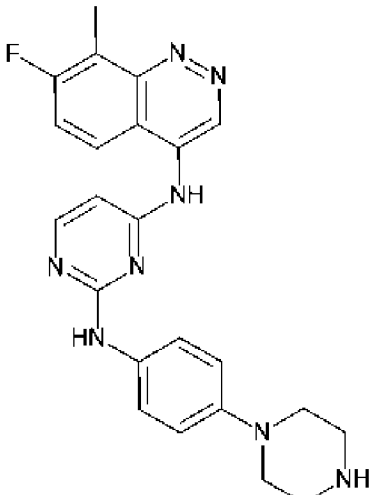


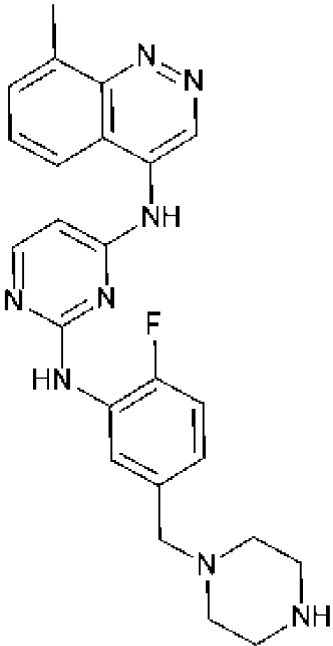
[00697] С применением вышеописанных общих схем синтеза и аналогов общих и конкретных схем синтеза, описанных в данном документе, и с подходящим выбором реагента, обозначенного как "реагирующее вещество А" в общей схеме синтеза выше, например одного из следующих:

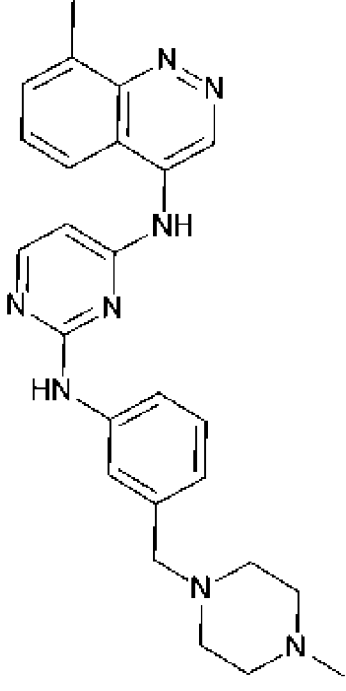
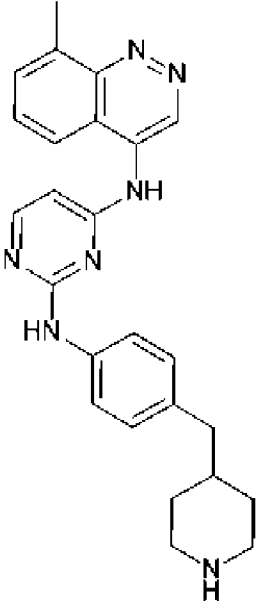
4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина; трет-бутил-4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилата; трет-бутил-4-(3-амино-4-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата; 3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)анилина; трет-бутил-4-(4-аминобензил)пиперидин-1-карбоксилата; трет-бутил-4-(3-амино-5-фторбензил)пиперазин-1-карбоксилата; 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина; трет-бутил-4-(4-амино-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата; трет-бутил-4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилата; 4-морфолиноанилина; 3-морфолиноанилина; 3-хлор-4-морфолиноанилина; 3-фтор-4-морфолиноанилина; трет-бутил-4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилата; трет-бутил-4-(3-амино-4-фторбензил)пиперидин-1-карбоксилата; 4-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)анилина; трет-бутил-4-(4-аминобензил)пиперазин-1-карбоксилата; 2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина; трет-бутил-4-(4-амино-3-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата; 6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-амин; 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина; 4-(морфолинометил)анилина; 4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)анилина; 4-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)анилина; 4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)анилина; 4-хлоранилина; трет-бутил-4-(3-аминобензил)пиперазин-1-карбоксилата; 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина; 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина; 3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина; 3-аминобензолсульфонамида; трет-бутил-4-(3-аминофенил)пиперидин-1-карбоксилата; 2-(4-(4-аминофенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ола; 4-фтор-3-морфолиноанилина; 3-морфолино-5-(трифторметил)анилина; 3-морфолиноанилина; 4-морфолиноанилина; 3-фтор-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)анилина; 3-фтор-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)анилина; 3-фтор-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)анилина; 4-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)анилина; 4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)анилина; 3-(морфолинометил)анилина; трет-бутил-4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилата; 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина; трет-бутил-4-(4-аминофенил)пиперазин-1-карбоксилата; 3-морфолиноанилина; 4-морфолиноанилина; 3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина или 4-(трет-бутил)анилина; 4-(пиперидин-1-ил)анилина; 4-циклогексиланилина,

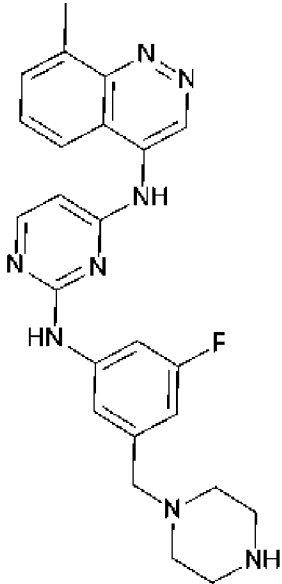
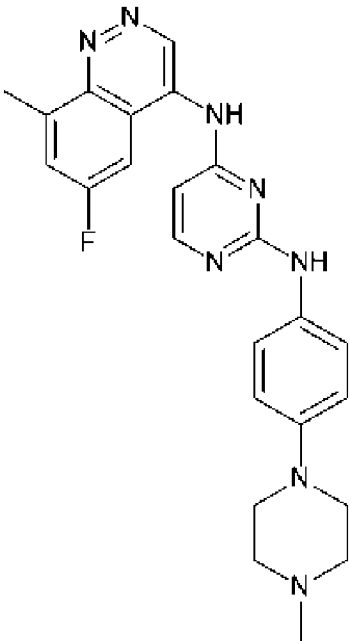
получали и характеризовали иллюстративные соединения, перечисленные в таблице 1, как показано.

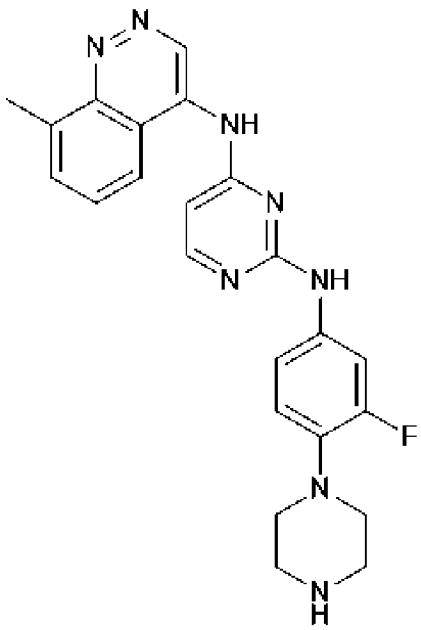
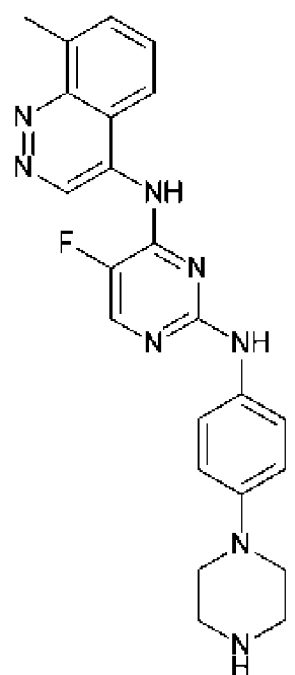
ТАБЛИЦА 1. Иллюстративные соединения по настоящему изобретению

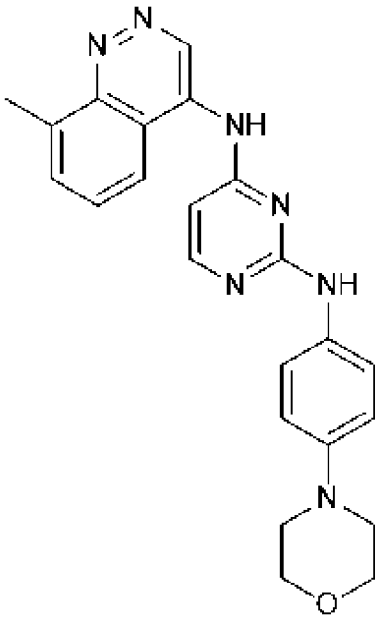
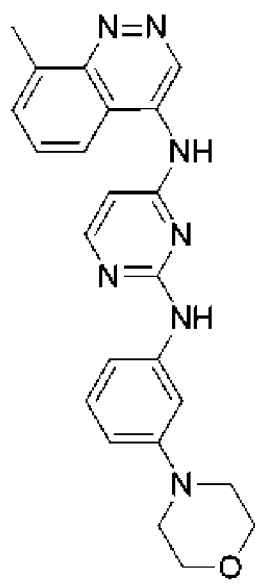
№ ПРИМ.	Структура	Название структуры	ЯМР/LC-MS
EX-01		N4-(7-Фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пири-мидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,59 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,21 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,79 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,86 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,67 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,06 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,45 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,22 (s, 3H). LCMS (M+H): 445,2, чистота согласно HPLC: 97,77%.
EX-02		N4-(7-Фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пири-мидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,56 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,20 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,77 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,84 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,66 (d, J=5,6 Гц,

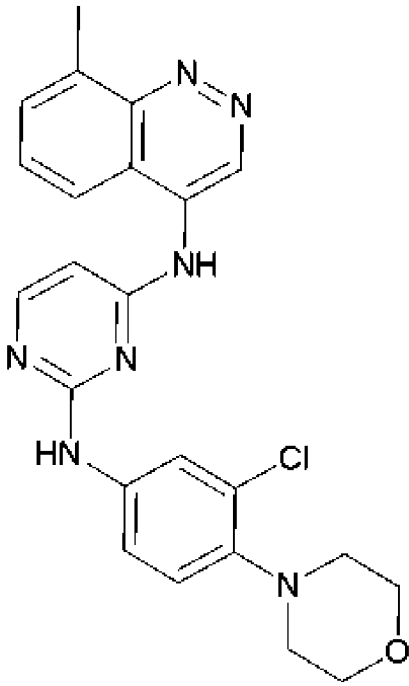
			1H), 2,96 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,84-2,83 (m, 4H), 2,79 (s, 3H). LCMS (M+H): 431,20, HPLC: 97,34%.
EX-03		N2-(2-Фтор-5- (пиперазин-1- илметил)фенил) -N4-(8- метилциннолин -4- ил)пиримидин- 2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO- d₆, 400 МГц): δ 10,24 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,32 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,76 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,59-2,57 (m, 3H), 2,23-2,20 (m, 4H). LCMS (M-H): 443,2, HPLC: 97,92%.

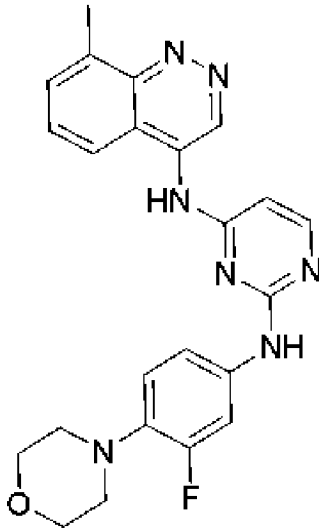
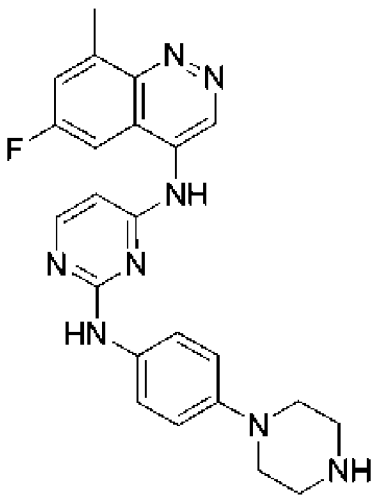
EX-04		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,23 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,30 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69-7,55 (m, 4H), 7,14 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,80 (d, J =7,5 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, 8H), 2,10 (s, 3H). LCMS (M+H): 441,20, HPLC: 99,55%.
EX-05		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперидин-4-илметил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,32 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,32 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,65-7,63 (m, 4H), 7,00 (d, J=7,0 Гц, 2H), 6,58-6,56 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 1H), 2,87 (s, 5H), 2,40-2,33 (m, 4H), 1,50-1,48 (m, 3H), 1,02-0,99 (m, 2H), LCMS (M+H): 426,2, HPLC: 97,18%.

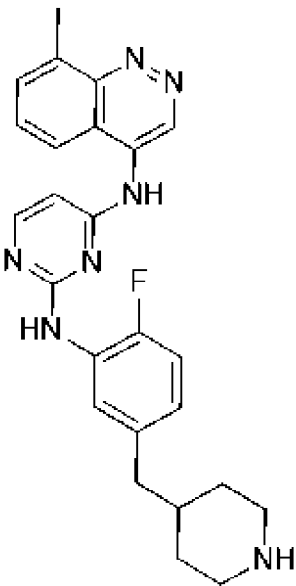
EX-06		N2-(3-Фтор-5-(пиперазин-1-илметил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,52 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,35-8,29 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,67 (d, J=11,6 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,80 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,68 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,95 (bs, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,83-2,81 (m, 4H), 2,40-2,36 (m, 4H). LCMS (M+H): 445,2, чистота согласно HPLC: 98,99%.
EX-07		N4-(6-Фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,50 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,22-8,17 (m, 1H), 7,72 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,2 Гц, 2H), 6,90 (d, J=7,2 Гц, 2H), 6,67 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,17 (bs, 4H), 2,85 (bs, 7H), 2,49 (s, 3H), LCMS (M+H): 445,1,

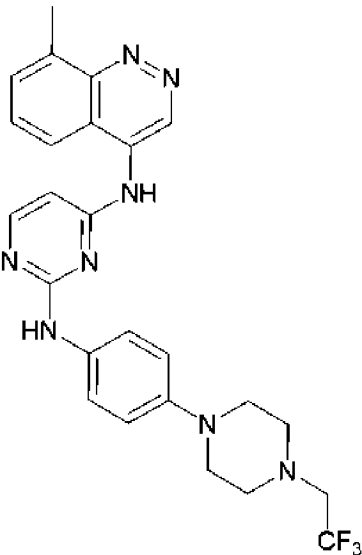
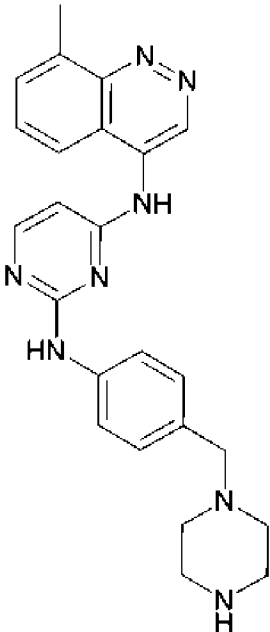
			HPLC: 97,84%.
EX-08		N2-(3-Фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,54 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,26 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,76-7,68 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,94 (t, J=9,5 Гц, 1H), 6,75 (d, J=5,5 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,85-2,83 (m, 8H). LCMS (M-H): 429,2, HPLC: 97,24%,
EX-09		5-Фтор-N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц): δ 9,65 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,22 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,11 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J=6,5 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,68 (d, J=9,0 Гц, 2H), 2,91 (s, 3H) 2,90-2,82 (m, 8H). LCMS (M+H): 431,3. HPLC: 99,28%.

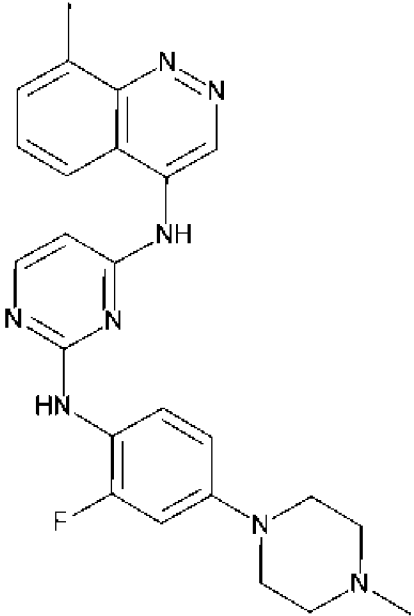
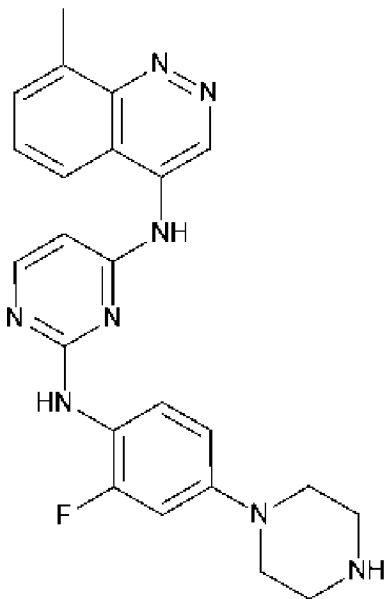
EX-10		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин	¹H ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 10,56 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,36 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,21 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,88 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,70 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,76 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3,05 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,91 (s, 3H). LCMS (M+H): 414,21, HPLC: 98,73%.
EX-11		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин	(¹H ЯМР DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц): δ 10,51 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,35 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,70 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,56 (dd, J₁=2,0 Гц, J₂=8,0 Гц, 1H), 3,67 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,98

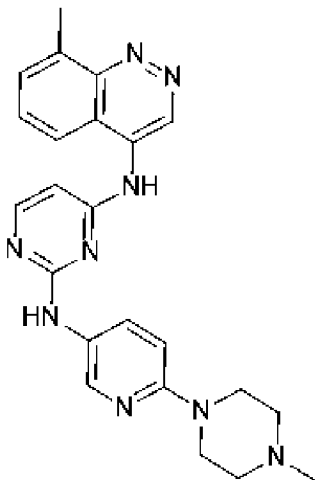
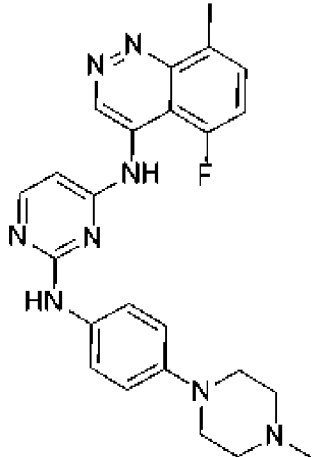
			(t, J=4,4 Гц, 4H), 2,91 (s, 3H), LCMS (M+H): 414,23, HPLC: 98,87%.
EX-12		N2-(3-Хлор-4- морфолинофени л)-N4-(8- метилциннолин -4- ил)пиримидин- 2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO- d₆, 400 МГц): δ 10,55 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,35 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,28 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75-7,74 (m, 2H), 7,63 (dd, J₁=2,4Гц, J₂=2,4Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,77 (d, J=5,6Гц, 1H), 3,74 (t, J=4,8Гц, 4H), 2,92- 2,91 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), LCMS (M+H): 448,18, HPLC: 97,58%.

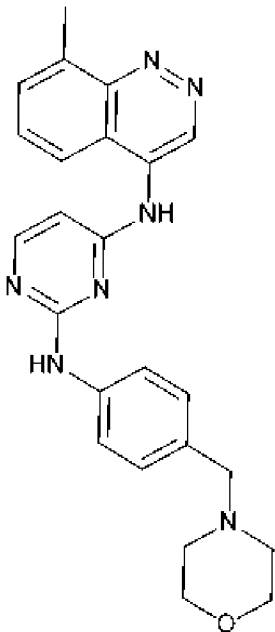
EX-13		N2-(3-Фтор-4-морфолинофенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,54 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,35 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,76-7,72 (m, 3H), 7,39 (dd, J₁=2,0 Гц, J₂=1,6 Гц, 1H), 6,98 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,76 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,74 (t, J=5,2 Гц, 4H), 2,95-2,94 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), LCMS (M+H): 432,23, HPLC: 96,01%.
EX-15		N4-(6-Фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,59 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,22-8,16 (m, 2H), 7,72 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,55 (t, J=8,8 Гц, 2H), 6,85 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,66 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,40 (bs, 1H), 2,98-2,96 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,85-2,84 (m, 4H). LCMS (M+H):

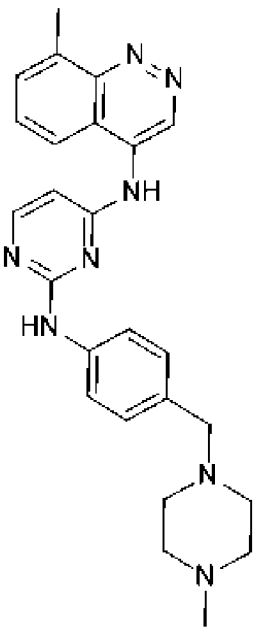
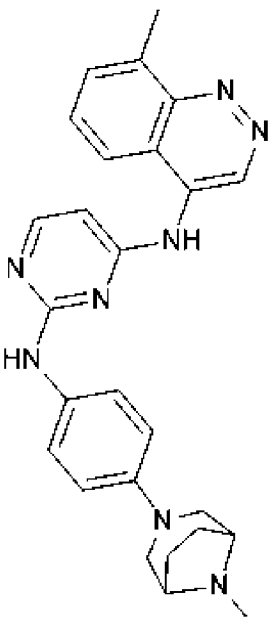
			431,32, HPLC: 99,72%.
EX-16		N2-(2-Фтор-5- (пиперидин-4- илметил)фенил) -N4-(8- метилциннолин -4- ил)пиримидин- 2,4-диамин	(¹H ЯМР DMSO- d₆, 400 МГц): δ 10,34 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,19 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,56 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,70 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,80 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,42 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,26 (t, J=10,8 Гц, 2H), 1,43 (d, J=12,4 Гц, 3H), 0,99-0,93 (m, 2H). LCMS (M+H): 442,10, HPLC: 98,42%.

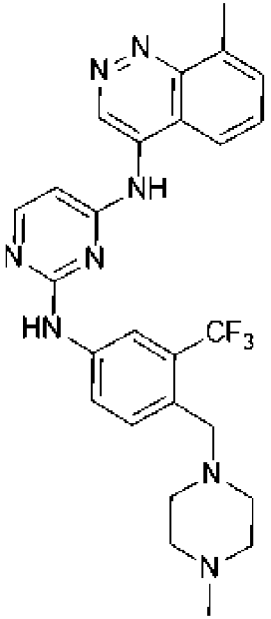
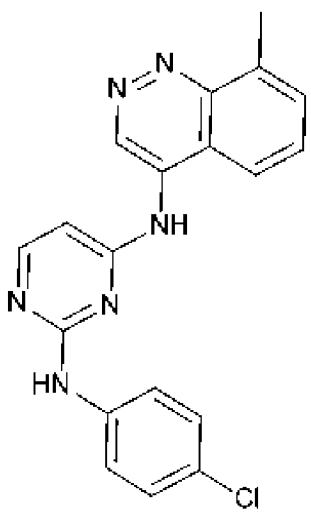
EX-17		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)фенил)пиридин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,54 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,35 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,20 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,86 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,69 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 4H), 2,78-2,75 (m, 4H), 2,91 (s, 3H). LCMS (M+H): 431,20, HPLC: 96,87%.
EX-20		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,48 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 8,22 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,72-7,67 (m, 4H), 7,14 (d, J=6,8 Гц, 2H), 6,70 (d, J=4 Гц, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,66 (t, J=3,6 Гц, 4H), 2,22 (bs, 4H). LCMS (M+H): 427,2,

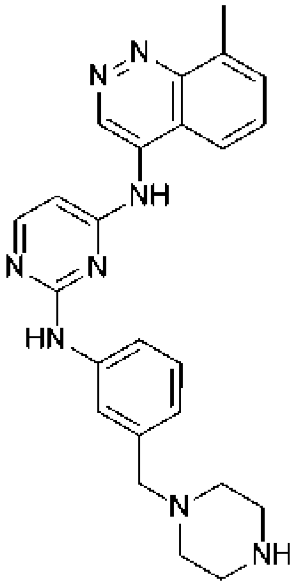
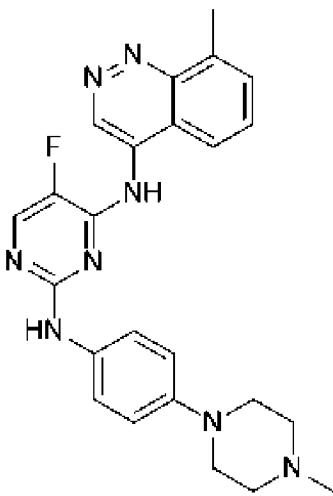
			HPLC: 99,16%.
EX-21		N2-(2-Фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,43 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,33 (t, J=6 Гц, 1H), 8,12 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J=4,0 Гц, 2H), 7,38 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,82 (dd, J₁=11,2 Гц, J₂=2,8 Гц 1H), 6,73-6,62 (m, 2H), 3,14 (t, J=5,2 Гц, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,47-2,44 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). LCMS (M+H): 445,30, HPLC: 95,96%.
EX-22		N2-(2-Фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,45 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,34 (t, J=4,8 Гц, 1H), 8,13 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J=5,2 Гц, 2H), 7,36 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,81 (dd, J₁=12 Гц, J₂=2,4 Гц 1H), 6,72-6,67 (m, 2H), 3,04 (t, J=5,2 Гц, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,83 (t,

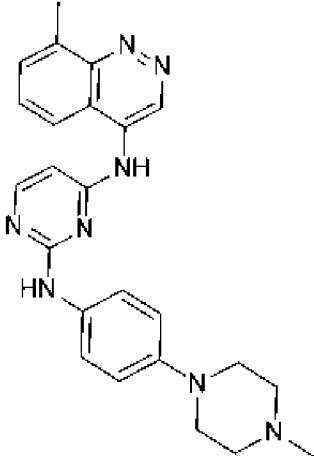
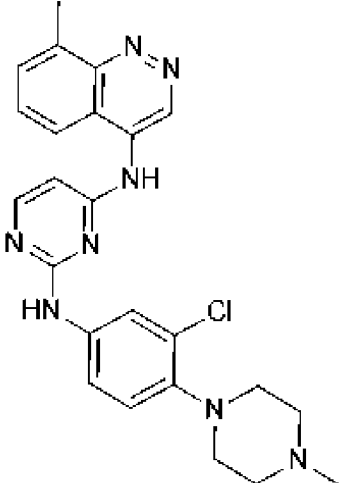
			$J=4,8$ Гц, 4H). LCMS (M+H): 431,1, HPLC: 96,66%.
EX-23		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,54 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,38-8,33 (m, 2H), 8,19 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,74-7,73 (m, 2H), 6,78 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,39 (t, $J=4,4$ Гц, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,40 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,21 (s, 3H). LCMS (M+H): 428,27, HPLC: 97,60%.
EX-24		N4-(5-Фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,56 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,36 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,59 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 6,70 (d, $J=5,6$ Гц,

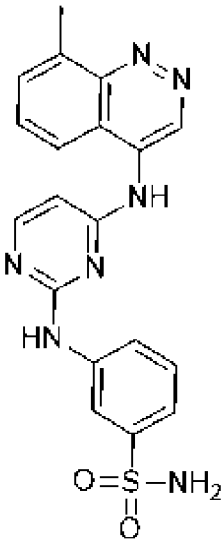
			1H), 3,76 (t, J=4,4Гц, 4H), 3,05 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,91(s, 3H), LCMS (M+H): 414,21, чистота согласно HPLC: 98,73%.
EX-25		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(морфолинометил)фенил)пиридин-2,4-диамин	1H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,53 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,34 (t, J=5,0 Гц, 1H), 8,24 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,75 (d, J=5,0 Гц, 2H), 7,68 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,74 (d, J=5,5Гц, 1H), 3,57 (t, J=4,5 Гц, 4H) 3,39 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,32-2,36 (m, 4H). LCMS (M-H): 426,2. HPLC: 95,35%.

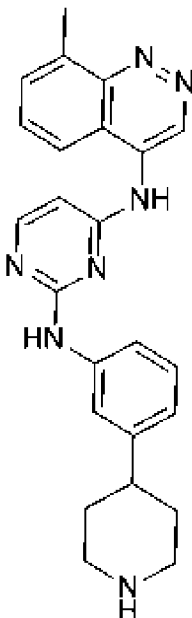
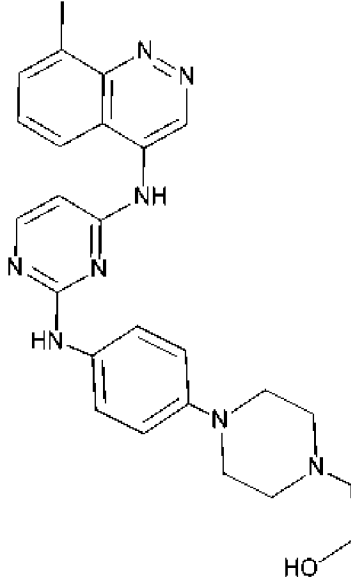
EX-26		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(¹H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,49 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,33 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,23 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,72-7,67 (m, 4H), 7,14 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,70 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,36-2,33 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), LCMS (M-H): 439,2, HPLC: 99,25%.
EX-27		N2-(4-(8-Метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(¹H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,56 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 8,19 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,51 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,73 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,67 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,66-1,63 (m,

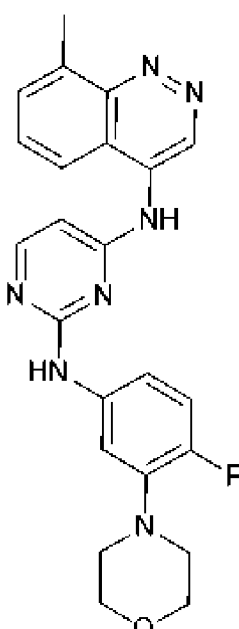
			2H). LCMS (M+H): 453,37, HPLC: 99,00%,
EX-28		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,55 (s, 1H), 9,83 (d, J=9,2 Гц, 2H), 8,36-8,29 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=5,6 Гц, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,81 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,39-2,32 (m, 8H), 2,15 (s, 3H). 2,15 (s, 3H). LCMS (M+H): 509,15, HPLC: 95,32%,
EX-29		N2-(4-Хлорфенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,28 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,44 6561(s, 1H), 8,31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,60-6,59 (m, 1H), 2,86 (s, 3H).

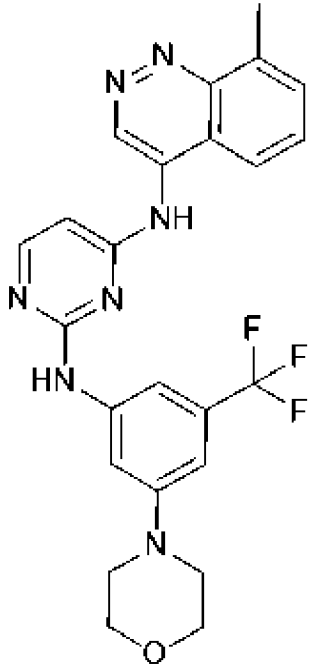
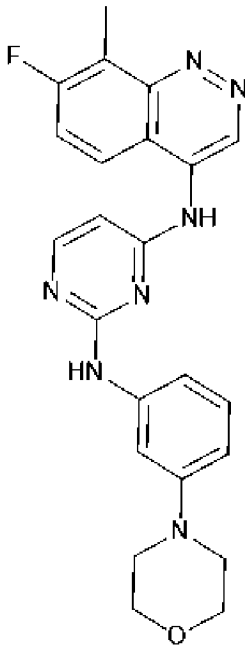
			LCMS (M+H): 363,18, HPLC: 97,78%,
EX-31		N4-(8- Метилциннолин -4-ил)-N2-(3- (пиперазин-1- илметил)фенил) пиридин-2,4- диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,54 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,34 (t, J=8,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,18 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,61-2,62 (m, 4H), 2,23-2,26 (m, 4H). LCMS (M+H): 427,3, HPLC: 95,47%.
EX-32		5-Фтор-N4-(8- метилциннолин -4-ил)-N2-(4-(4- метилпиперазин -1- ил)фенил)пири мидин-2,4- диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 9,85 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,24 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,32 (s, 2H), 6,69 (d, J=6,5 Гц, 2H), 2,99 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,43 (t, J=5,5 Гц,

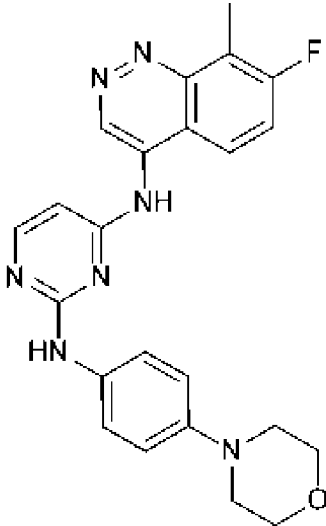
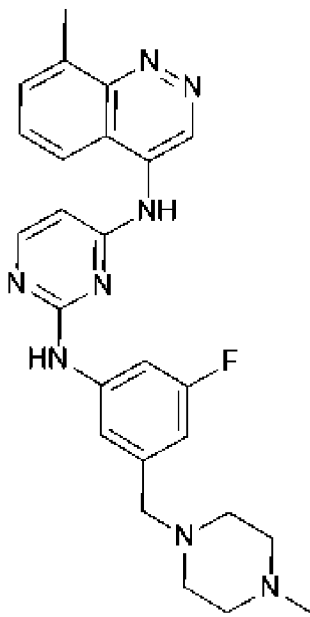
			4H), 2,21 (s, 3H). LCMS (M+H): 445,2, HPLC: 98,32%.
EX-33		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(¹H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,35 (s, 1H), 9,69 (bs, 1H), 9,07 (bs, 1H), 8,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 4H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,05 (t, J=4,5 Гц, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,45 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,20 (s, 3H). LCMS (M-H): 425,2, чистота согласно HPLC: 99,36%.
EX-34		N2-(3-Хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	¹H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,14 (s, 1H), 10,11 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 8,29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,63-7,47 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,42

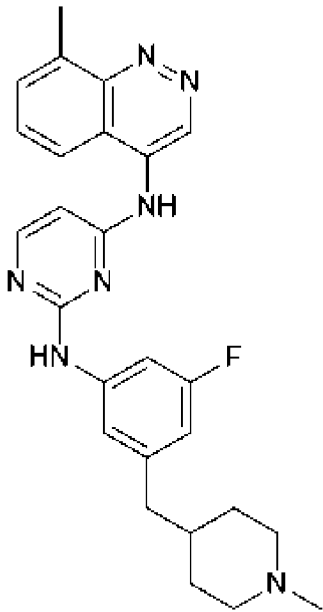
			(s, 1H), 2,89-2,87 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,49-2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H). LCMS: [M-H]⁺, 459. HPLC: 95,21%.
EX-35		3-((4-((8-Метилциннолин-2-ил)амино)пиридин-2-ил)амино)бензолсульфонамид	(1H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,64 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,39-8,37 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 2H), 7,98 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,77-7,76 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 4H), 6,85 (d, J=5,5 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H), LCMS (M+H): 408,1, HPLC: 98,03%.

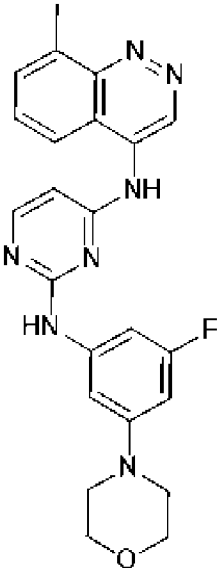
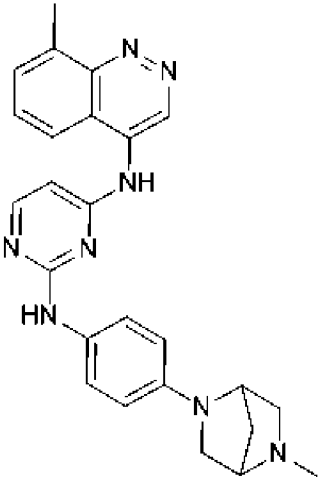
EX-36		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(3-(пиперидин-4-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,49 (s, 1H), 9,79 (bs, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,26 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,16 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,73 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,53-2,49 (m, 4H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 2H), LCMS (M-H): 410,3, HPLC: 95,43%.
EX-37		2-(4-(4-((8-Метилциннолин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,47 (s, 1H), 9,68 (bs, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,84 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,63 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,54-

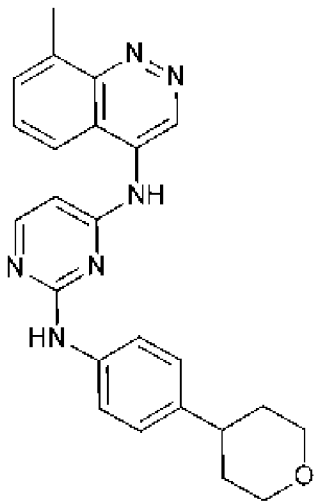
			3,53 (m, 2H), 3,05 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,57-2,54 (m, 4H), 2,49-2,42 (m, 2H), LCMS (M+H): 457,34, HPLC: 97,82%.
EX-38		N2-(4-Фтор-3-морфолинофенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,49 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,34 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,74 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3,65-3,64 (m, 4H), 2,91 (s, 3H) 2,88-2,72 (m, 4H), LCMS (M+H): 432,14, HPLC: 97,80%.

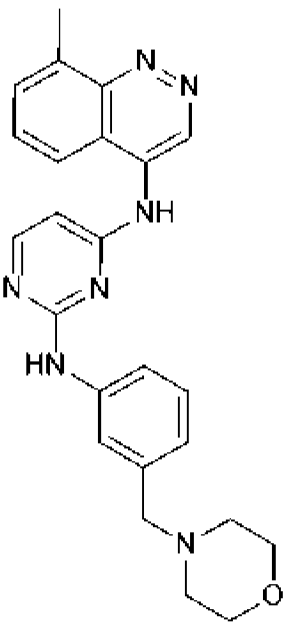
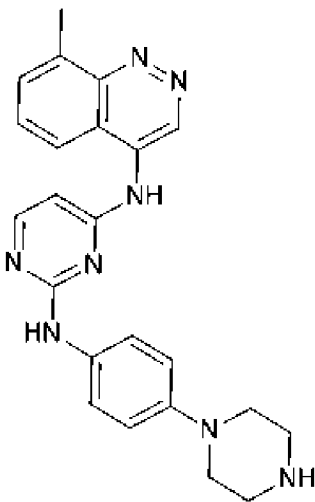
EX-39		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолино-5-(трифторметил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,52 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,35-8,31 (m, 2H), 7,74 (d, J=5,6 Гц, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,80-6,78 (m, 2H), 3,67 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3,04-3,03 (m, 4H), 2,92 (s, 3H). LCMS (M+H): 482,16, HPLC: 97,12%.
EX-40		N4-(7-Фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,55 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,27 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,80 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,10 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,57-6,54 (m, 1H), 3,66 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,98 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,79 (s, 3H). LCMS (M+H): 432,32,

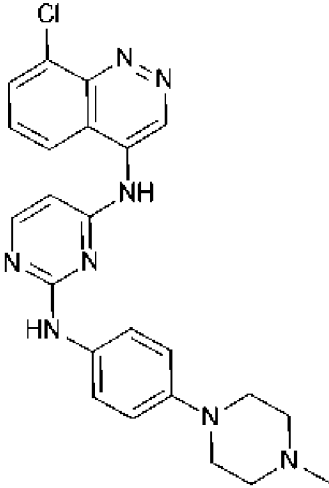
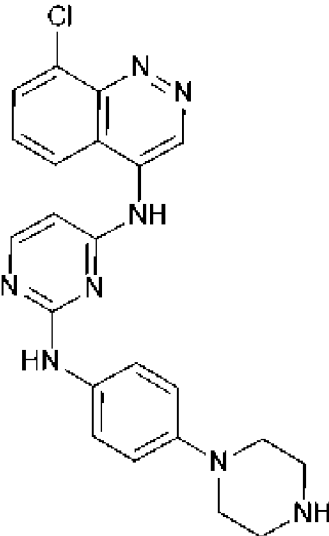
			HPLC: 98,02%.
EX-41		N4-(7-Фтор-8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,58 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,21 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,78 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,67 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,74 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3,07 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,79 (s, 3H). LCMS (M+H): 432,39, HPLC: 95,36%.
EX-42		N2-(3-Фтор-5-метилпиперазин-1-ил)метилфенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,51 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,35-8,28 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 6,77 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,64 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,33-2,32 (m, 8H), 2,12 (s, 3H), LCMS (M+H): 459,27,

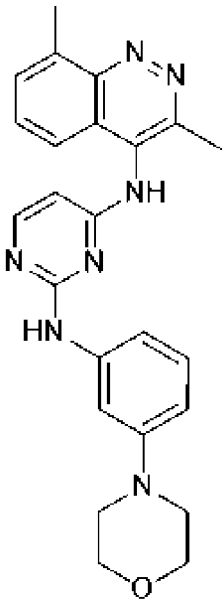
			HPLC: 96,41%.
EX-43		N2-(3-Фтор-5- ((1- метилпипериди н-4- ил)метил)фенил)-N4-(8- метилциннолин -4- ил)пиримидин- 2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO- d₆, 400 МГц): δ 10,48 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,34-8,29 (m, 2H), 7,75 (d, J=5,2 Гц, 2H), 7,56 (d, J=12,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,77 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,54 (d, J=8,8 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,70- 1,72 (m, 2H), 1,50- 1,47 (m, 2H), 1,33- 1,23 (m, 1H), 1,17- 1,11 (m, 2H). LCMS (M+H): 458,39, чистота согласно HPLC: 98,45%.

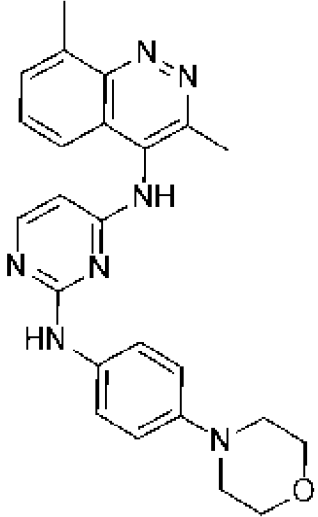
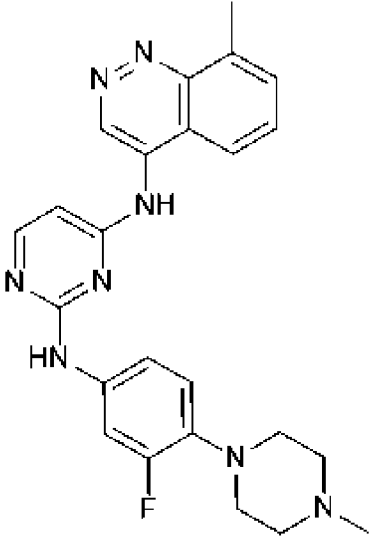
EX-44		N2-(3-Фтор-5-морфолинофенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,27 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,30 (d, J= 8,0 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,22 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,61-6,59 (m, 1H), 6,31 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,63-3,62 (m, 4H), 2,98-2,96 (m, 4H), 2,86 (s, 3H). LCMS (M+H): 432,1, HPLC: 96,27%.
EX-45		N2-(4-(5-Метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,46 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,33 (d, J= 9,2 Гц, 1H), 8,12 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,49 (d, J=9,2 Гц, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,76-2,73 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H),

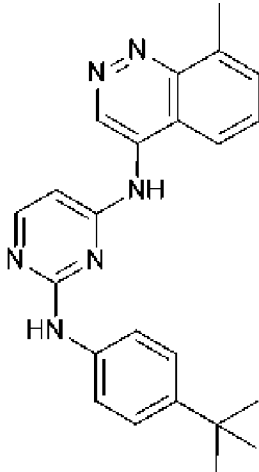
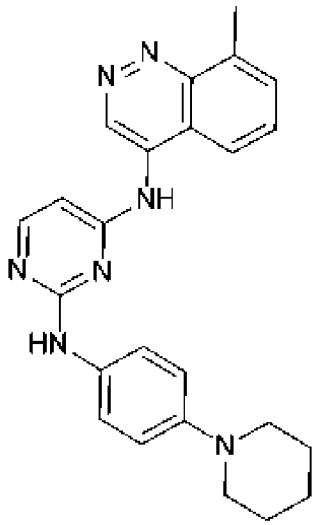
			2,23 (s, 3H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H). LCMS (M+H): 439,38, HPLC: 95,02%.
EX-46		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)фенил)пири-мидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,56 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,35 (t, J= 5,2 Гц, 1H), 8,24 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,74 (d, J=5,6 Гц, 2H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,13 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,73 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 4H). LCMS (M+H): 413,26, HPLC: 98,96%.

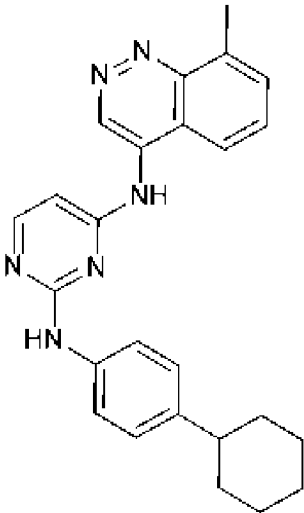
EX-47		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(3-(морфолинометил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,39 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,32 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 4H), 7,17 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,64-6,62 (m, 1H), 3,50 (t, J= 4,4 Гц, 4H), 3,39 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,32-2,30 (m, 4H), LCMS (M+H): 428,2, HPLC: 96,47%.
EX-48		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,36 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,32 (d, J= 6,6 Гц, 1H), 8,06 (d, J= 6,0 Гц, 1H), 7,62-7,57 (m, 4H), 6,82 (t, J=6,8 Гц, 2H), 6,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,36-3,20 (m, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,82-2,81 (m, 2H). LCMS (M-H):

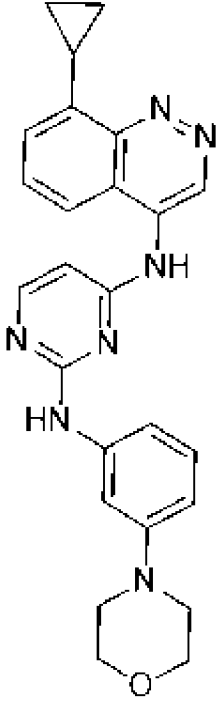
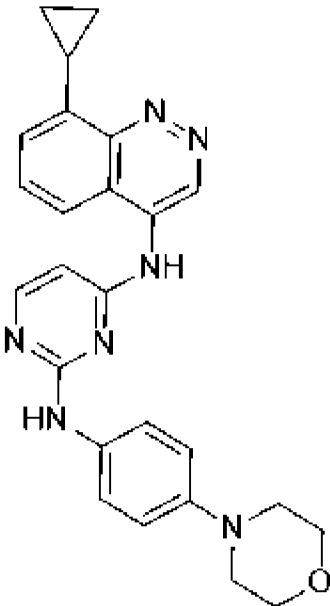
			411,2, HPLC: 98,03%.
EX-49		N4-(8-Хлорциннолин-4-ил)-N2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пири-мидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,69 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,51 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,23 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,81 (t J=8,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,87 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,70 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3,06 (t, J=4,5 Гц, 4H), 2,46 (t, J=5,5 Гц, 4H), 2,22 (s, 3H). LCMS (M+H): 447,2, HPLC: 95,47%.
EX-50		N4-(8-Хлорциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)пири-мидин-2,4-диамин	(1H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,66 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,52 (t, J=4,0 Гц, 1H), 8,22 (d, J=5,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,80 (t J=9,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,85 (d, J=9,0 Гц, 2H), 6,69 (d,

			$J=6,0$ Гц, 1H), 2,97 (t, $J=4,5$ Гц, 4H), 2,83 (t, $J=4,0$ Гц, 4H). LCMS (M+H): 433,1, HPLC: 95,29%.
EX-51		N4-(3,8-Диметилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин	(^1H ЯМР DMSO-d_6, 400 МГц): δ 9,65 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,09 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,02 (br s, 1H), 6,82-6,74 (m, 2H), 6,37 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,32 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,58 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,75-2,71 (m, 7H). LCMS: масса/заряд: 428,18 [M+H]$^+$, RT: 1,4 мин; HPLC: 98,15%.

EX-52		N4-(3,8-Диметилциннолин-4-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин	(¹H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 9,54 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 2H), 7,09 (br s, 2H), 6,50 (d, J=8 Гц, 2H), 6,25 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,70 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,91 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,74 (s, 3H). LCMS: масса/заряд: 428,19 [M+H]⁺, RT: 1,36 мин; HPLC: 96,45%.
EX-53		N2-(3-Фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(¹H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,56 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,26 (t, J=5,5 Гц, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,36 (d, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (t, J=9,5 Гц, 1H), 6,75 (d, J=6,0 Гц, 1H), 2,95-2,93 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,50-2,46 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), LCMS (M+H):

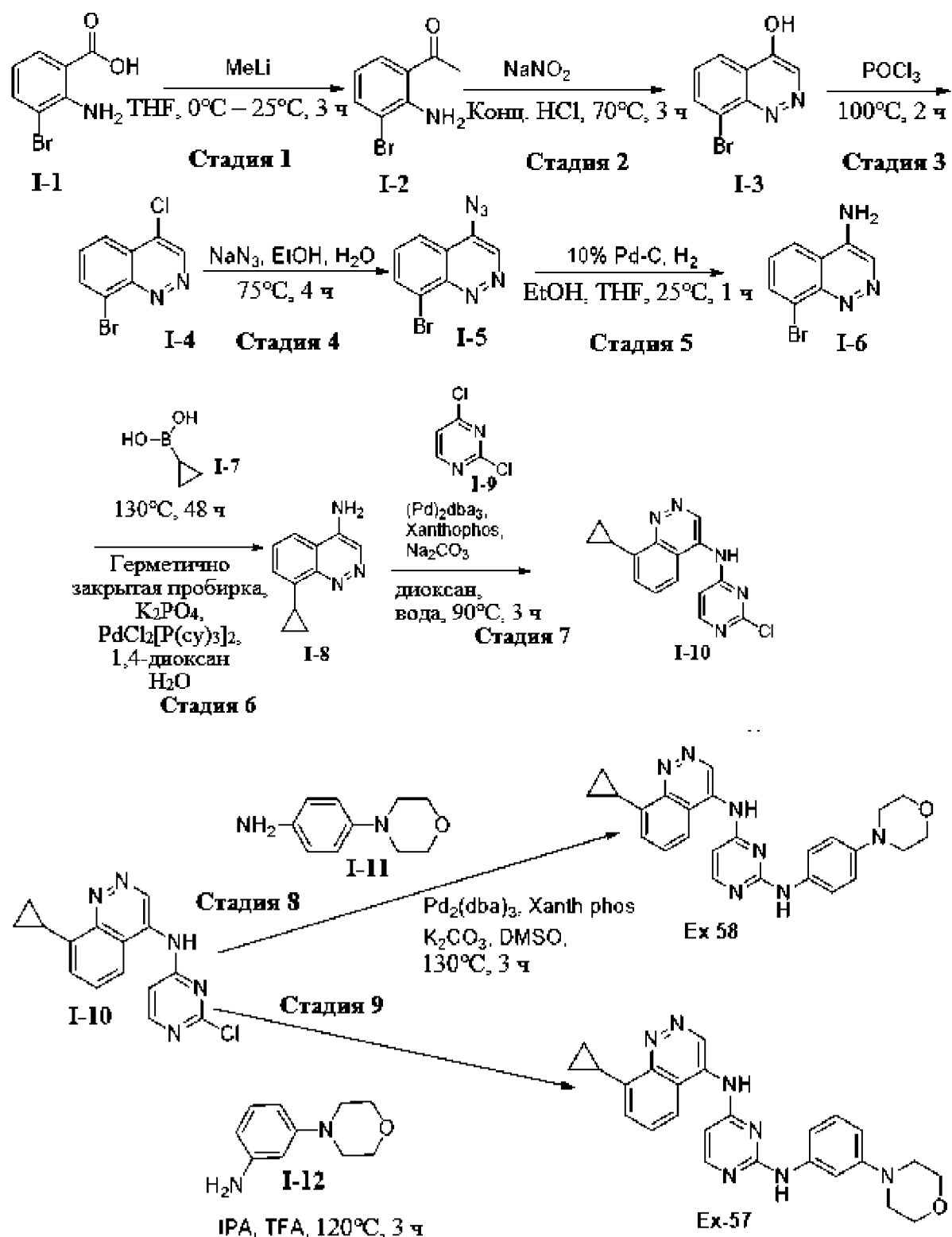
			445,2, HPLC: 96,02%.
EX-54		N2-(4-(трет-Бутил)фенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамин	(¹H ЯМР DMSO-d₆, 500 МГц): δ 10,48 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,24 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,58 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,28 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,77 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,27 (s, 9H). LCMS (M-H): 429,2, HPLC: 96,28%.
EX-55		N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамин	(¹H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,55 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,20 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,54 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,85 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,68 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,06-0283 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 1,67-1,60 (m, 4H), 1,55-1,49 (m, 2H). LCMS (M+H):

			412,31, HPLC P: 93,28%.
EX-56		N2-(4- Циклогексилфе нил)-N4-(8- метилциннолин -4- ил)пиримидин- 2,4-диамин	(¹H ЯМР DMSO- d₆, 400 МГц): δ 10,56 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 8,24 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,76-7,74 (m, 2H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,73 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,9 (s, 3H), 2,44-2,32 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 5H), 1,42-1,23 (m, 5H). LCMS (M+H): 411,12, HPLC: 98,16%, выход: 8%.

EX-57		N4-(8- Циклопропилци ннолин-4-ил)- N2-(3- морфолинофени л)пиримидин- 2,4-диамин (1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,50 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,28-8,25 (m, 2H), 7,74 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,67 (t, J=4,0 Гц, 4H), 3,48-3,45 (m, 1H), 2,98-2,97 (m, 4H), 1,23-1,18 (m, 2H), 0,97-0,94 (m, 2H). LCMS (M+H): 440,45, HPLC: 97,15%.
EX-58		N4-(8- Циклопропилци ннолин-4-ил)- N2-(4- морфолинофени л)пиримидин- 2,4-диамин (1H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц): δ 10,25 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,24 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,23 (d, J=6,4 Гц, 1H), 6,83 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,47(s, 1H), 3,73 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,01 (t, J=4,4 Гц, 4H), 1,16-1,13 (m, 2H), 0,90-0,88 (m, 2H) LCMS (M+H): 440,46 HPLC: 98,98%.

Синтез определенных иллюстративных соединений

Схема 1



1) Синтез 1-(2-амино-3-бромфенил)этан-1-она (I-2)

[00698] В суспензию 2-амино-3-бромбензойной кислоты (1) (20 г, 93 ммоль) в THF (400 мл) добавляли MeLi (1,6 М в диэтиловом эфире) (203 мл, 325,58 ммоль) при 0°C, полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 3 ч, затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония (2000 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×500 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (150 мл), соевым раствором (150 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом

с получением неочищенного соединения, которое растирали с н-пентаном (2×100 мл) с получением соединения (I-2), которое характеризовалось значением LCMS (M+1): 214.

2) Синтез 8-бромциннолин-4-ола (I-3)

[00699] В перемешиваемый раствор 1-(2-амино-3-бромфенил)этан-1-она (2) (14 г, 93,9 ммоль) в конц. HCl (140 мл) по каплям добавляли раствор NaNO₂ (7,77 г 112,68 ммоль) в воде (10,5 мл) при -5°C и перемешивали в течение 3 ч при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и остаток промывали диэтиловым эфиром (100 мл). Фильтрат нейтрализовали нас. бикарбонатом натрия до р^H=7, и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением соединения (I-3), которое характеризовалось значением LCMS (M+H): 224,88.

3) Синтез 8-бром-4-хлорциннолина (I-4)

[00700] Соединение 8-бромциннолин-4-ола (I-3) (10,5 г, 46,69 ммоль) перемещали в 250-мл двугорлую RBF, и по каплям добавляли POCl₃ (100 мл) при к. т., и обеспечивали перемешивание при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и избыток POCl₃ отгоняли, остаток выливали в ледяную воду (250 мл) и нейтрализовали нас. раствором бикарбоната натрия до р^H=7, осажденное твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением соединения (I-4), которое характеризовалось значением LCMS (M+H): 243,25.

4) Синтез 4-азидо-8-бромциннолина (I-5)

[00701] В перемешиваемый раствор 8-бром-4-хлорциннолина (4) (8 г, 32,6 ммоль) в этаноле (80 мл), воде (16 мл) добавляли NaN₃ (4,50 г, 65,3 ммоль) и перемешивали при 75°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (100 мл), осажденное твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением соединения (I-5), которое характеризовалось значением LCMS (M+2H): 252,02.

5) Синтез 8-бромциннолин-4-амина (I-6)

[00702] В перемешиваемый раствор 4-азидо-8-бромциннолина (I-5) (2,5 г, 9,96 ммоль) в смеси этанола, THF (50, 100 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (0,400 г) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в атмосфере газообразного водорода в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, остаток промывали метанолом (2×200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, перегоняли совместно с толуолом (2×500 мл) и растирали с простым эфиром (2×50 мл) с получением соединения (I-6), которое характеризовалось значением LCMS (M+2H): 226,10.

6) Синтез 8-циклопропилциннолин-4-амина (I-8)

[00703] Смесь 8-бромциннолин-4-амина (I-6) (1,5 г, 6,72 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (I-7) (0,867 г, 10,08 ммоль) и K₃PO₄ (4,98 г, 23,52 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл), воде (15 мл) дегазировали в течение 10 мин и добавляли PdCl₂[P(cy)₃]₂ (2,5 г, 3,36 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 48 ч в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры, концентрировали под вакуумом и разбавляли водой (50 мл), осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**8**), которое характеризовалось значением **LCMS (M+H): 186,07**.

7) Синтез N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-циклопропилциннолин-4-амин (**I-10**)

[00704] Смесь 8-циклопропилциннолин-4-амин (**I-8**) (1,5 г, 10,2 ммоль), 2,4-дихлоридпиримидина (**I-9**) (1,92 г, 10,2 ммоль) и Na_2CO_3 (2,16 г, 20,4 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл), воде (5 мл) дегазировали в течение 10 мин и добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,933 г, 1,02 ммоль) Xantphos (0,59 г, 1,02 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом и разбавляли водой (50 мл), осажденное твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом (2×50 мл) и высушивали под вакуумом с получением соединения (**I-10**), которое характеризовалось значением **LCMS (M+H): 298,20**. Полученное таким образом неочищенное вещество применяли на следующей стадии без очистки.

Синтез N4-(8-циклопропилциннолин-4-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамина (**Ex-58**)

[00705] В смесь N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-циклопропилциннолин-4-амин (0,5 г, 1,68 ммоль (**I-10**), 4-морфолиноанилина (**I-11**) (0,3 г, 1,68 ммоль) и карбоната калия (0,695 г, 5,04 ммоль) в дегазированном (10 мин) DMSO (10 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,103 г, 0,168 ммоль) и Xantphos (0,1 г, 0,168 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 130°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл), осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения (**Ex-58**), которое характеризовалось следующими значениями:

[00706] (1H ЯМР DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 10,25 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,24 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,23 (d, J=6,4 Гц, 1H), 6,83 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,47(s, 1H), 3,73 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,01 (t, J=4,4 Гц, 4H), 1,16-1,13 (m, 2H), 0,90-0,88 (m, 2H); **LCMS (M+H): 440,46; HPLC: 98,98%**.

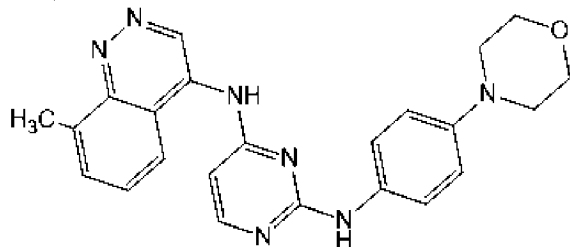
Получение N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамина (**Ex-57**)

[00707] В перемешиваемый раствор N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-циклопропилциннолин-4-амин (**I-10**) (0,2 г, 0,673 ммоль), 3-морфолиноанилина (**I-12**) (0,119 г, 0,673 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли TFA (0,518 мл, 6,73 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом и осажденное твердое вещество очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения (**Ex-57**), которое характеризовалось следующим образом:

[00708] (1H ЯМР DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 10,50 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,39 (s, 1H),

8,28-8,25 (m, 2H), 7,74 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,67 (t, J=4,0 Гц, 4H), 3,48-3,45 (m, 1H), 2,98-2,97 (m, 4H), 1,23-1,18 (m, 2H), 0,97-0,94 (m, 2H); LCMS (M+H): 440,45; HPLC: 97,15%.

Синтез N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(4-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамина (Ex-10)



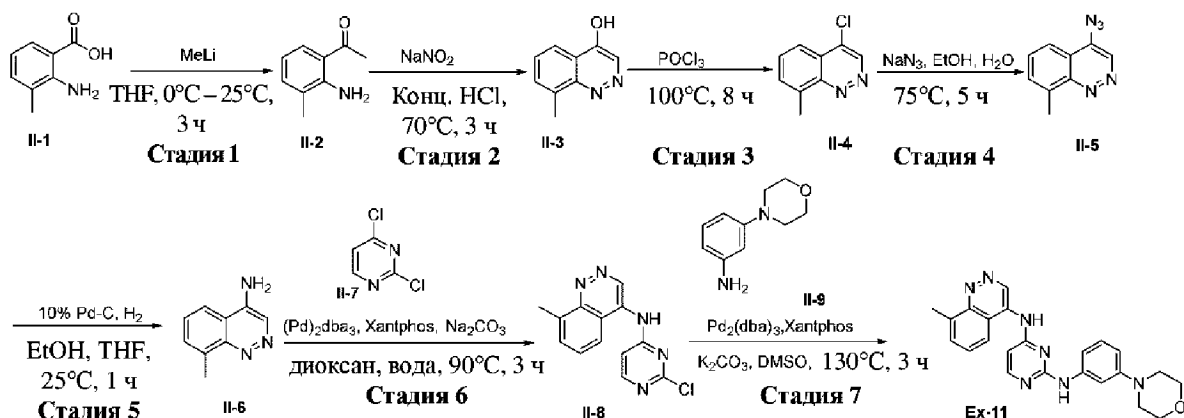
Ex-10

[00709] Перемешиваемый раствор N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-метилциннолин-4-амина (**B7**) (20 г, 73,80 ммоль), 4-морфолиноанилина (13,13 г, 73,80 ммоль) и карбоната калия (30,55 г, 221,40 ммоль) в DMSO (250 мл) дегазировали в течение 20 мин, затем добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,75 г, 7,380 ммоль), Xantphos (4,26 г, 7,380 ммоль), перемешивали в течение 3 ч при 130°C. Реакционную смесь охлаждали и остаток разбавляли водой (750 мл). Полученное осажденное твердое вещество фильтровали, высушивали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии путем применения метанола и дихлорметана с получением соединения **Ex-10**, которое растирали со смесью (1:1) простой эфир (2×250 мл) : DCM (2×250 мл), ACN (2×250 мл), пентаном (2 X 250 мл) и гексаном (2 X 250 мл), затем высушивали. Очищенный материал анализировали с получением следующих данных:

[00710] (1H ЯМР DMSO- d_6 , 400 МГц): δ 10,56 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,36 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,21 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,59 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,88 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,70 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,76 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3,05 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,91 (s, 3H), LCMS (M+H): 414,21, HPLC Чистота: 98,73%.

Синтез N4-(8-метилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамина (Ex-11)

Схема 2



1) Синтез 1-(2-амино-3-метилфенил)этан-1-она (II-2)

[00711] MeLi (1,6 М в диэтиловом эфире) (2,48 л, 3973,5 ммоль) добавляли в суспензию 2-амино-3-метилбензойной кислоты (**II-1**) (150 г, 993,37 ммоль) в THF (2,5 л) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (2000 мл) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 л). Объединенные органические слои промывали водой (1,0 л) и соевым раствором (1,0 л), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое растирали с н-пентаном (2×500 мл) с получением указанного в заголовке соединения (**II-2**). **¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц):** δ 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,59 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,41 (bs, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). **LCMS (M+H):** 150,1.

2) Синтез 8-метилциннолин-4-ола (**II-3**)

[00712] NaNO₂ (70 г, 1014,7 ммоль) в воде (95 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 1-(2-амино-3-метилфенил)этан-1-она (**II-2**) (126 г, 845,6 ммоль) в концентрированной HCl (1,26 л) при -5°C и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и остаток промывали диэтиловым эфиром (1,5 мкл). Фильтрат нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия (до pH=7) и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**II-3**). **(¹H ЯМР CDCl₃, 500 МГц):** δ 10,06 (bs, 1H), 8,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 2,56 (s, 3H). **LCMS (M+H):** 161,1.

3) Синтез 4-хлор-8-метилциннолина (**II-4**)

[00713] POCl₃ (380 мл) добавляли к соединению (**II-3**) (38 г, 187,0 ммоль) при комнатной температуре и обеспечивали перемешивание при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток POCl₃ отгоняли. Остаток выливали в ледяную воду (750 мл) и нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия (до pH=7). Осажденное твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**II-4**). **¹H ЯМР CDCl₃, 400 МГц):** δ 9,35 (s, 1H), 8,05 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 3,05 (s, 3H). **LCMS (M+H):** 179,1.

4) Синтез 4-азидо-8-метилциннолина (**II-5**)

[00714] NaN₃ (54,77 г, 842,69 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор соединения (**II-4**) (30 г, 168,5 ммоль) в этаноле (400 мл) и воде (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой (500 мл) и осажденное твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**II-5**). **¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц):** δ 9,23 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 3,02 (s, 3H). **LCMS (M+H):** 186,1.

5) Синтез 8-метилциннолин-4-амин (**II-6**)

[00715] 10% Pd/C (влажность 50%) (5,0 г) добавляли в перемешиваемый раствор 4-азидо-8-метилциннолина (**II-5**) (25 г, 135,13 ммоль) в этаноле (750 мл) и THF (500 мл) и

обеспечивали перемешивание реакционной смеси в атмосфере водорода в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита и остаток промывали метанолом (2×1,0 л). Фильтрат концентрировали под вакуумом, перегоняли совместно с толуолом (2×500 мл) и растирали с простым эфиром (2×500 мл) с получением указанного в заголовке соединения **II-6**. **¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц):** δ 8,63 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,45 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (bs, 2H), 2,76 (s, 3H). **LCMS (M+H):** 160,1.

б) Синтез N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-метилциннолин-4-амин (II-8)

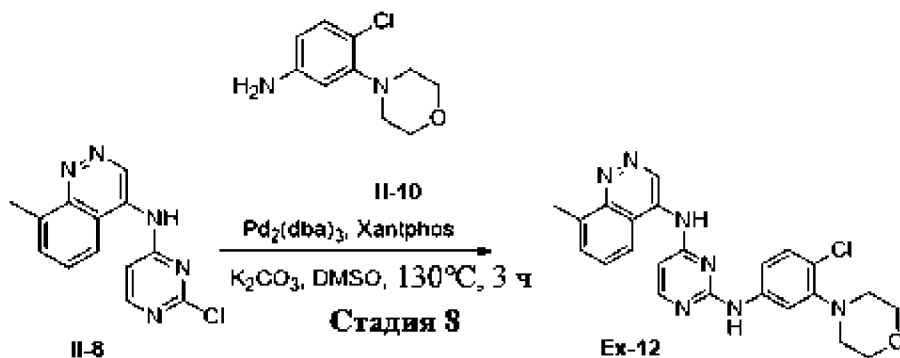
[00716] Смесь 8-метилциннолин-4-амин (**II-6**) (21 г, 132,02 ммоль), 2,4-дихлорпиримидина (**II-7**) (14,66 г, 199,05 ммоль) и Na₂CO₃ (42,80 г, 396,60 ммоль) в 1,4-диоксане (800 мл) и воде (200 мл) дегазировали в течение 20 мин. Pd₂(dba)₃ (12,0 г, 13,20 ммоль) и Xantphos (7,64 г, 13,202 ммоль) добавляли в реакционную смесь, которую затем перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом и разбавляли водой (500 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали этилацетатом (2×750 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**II-8**). **¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц):** δ 10,50 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,19 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,90 (s, 3H). **LCMS (M+H):** 272,0.

7) N4-(8-Метилциннолин-4-ил)-N2-(3-морфолинофенил)пиримидин-2,4-диамин (Ex-11)

[00717] Смесь N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-метилциннолин-4-амин (**II-8**) (15,0 г, 55,35 ммоль), 3-морфолиноанилина (**II-9**) (10,85 г, 55,35 ммоль) (13,13 г, 73,80 ммоль) и карбоната калия (23,0 г, 166,05 ммоль) в DMSO (250 мл) дегазировали в течение 20 мин. Pd₂(dba)₃ (5,10 г, 5,535 ммоль) и Xantphos (2,95 г, 5,535 ммоль) добавляли в реакционную смесь, которую затем перемешивали в течение 3 ч при 130°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (500 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 меш диоксид кремния) с применением смеси 1-5% метанол/дихлорметан в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения **Ex-11**. **(¹H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц):** δ 10,51 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,35 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,70 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,56 (dd, J₁=2,0 Гц, J₂=8,0 Гц, 1H), 3,67 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,98 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,91 (s, 3H). **LCMS (M+H):** 414,23. **HPLC:** 98,87%.

Синтез N2-(3-хлор-4-морфолинофенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (Ex-12)

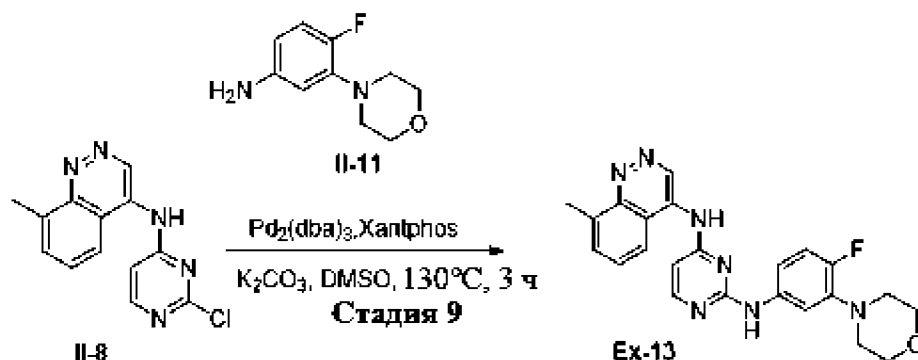
Схема 3



[00718] Смесь N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-метилциннолин-4-амин (**II-8**) (15,0 г, 55,35 ммоль), 4-хлор-3-морфолиноанилина (**II-10**) (11,7 г, 55,35 ммоль) и карбоната калия (23,0 г, 166,05 ммоль) в DMSO (250 мл) дегазировали в течение 20 мин. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,10 г, 5,535 ммоль) и Xantphos (2,95 г, 5,54 ммоль) добавляли в реакционную смесь, которую затем перемешивали в течение 3 ч при 130°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (500 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 меш диоксид кремния) с применением смеси 1-5% метанол/дихлорметан в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (**Ex-12**). (^1H ЯМР $\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 10,55 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,35 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,28 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75-7,74 (m, 2H), 7,63 (dd, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=2,4$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,74 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,92-2,91 (m, 4H), 2,90 (s, 3H). LCMS ($M+H$): 448,18. HPLC: 97,58%.

Синтез N2-(3-фтор-4-морфолинофенил)-N4-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (Ex-13)

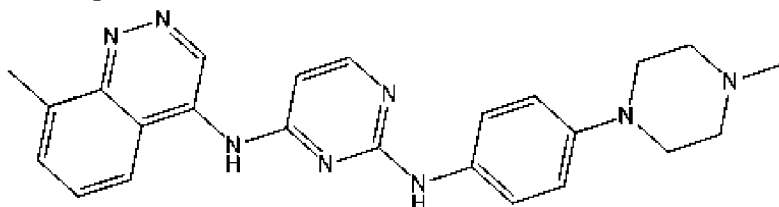
Схема 4



[00719] Смесь N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-метилциннолин-4-амин (**II-8**) (15,0 г, 55,35 ммоль) с 3-фтор-4-морфолиноанилином (**II-11**) (10,8 г, 55,35 ммоль) и карбонатом калия (23,0 г, 166,05 ммоль) в DMSO (250 мл) дегазировали в течение 20 мин. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,10 г, 5,535 ммоль) и Xantphos (2,95 г, 5,535 ммоль) добавляли в реакционную смесь, которую затем перемешивали в течение 3 ч при 130°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (500 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который

очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 меш диоксид кремния) с применением смеси 5-10% метанол/дихлорметан в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (**Ex-13**). (**¹H ЯМР DMSO-d₆, 400 МГц**): δ 10,54 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,35 (t, J=5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,76-7,72 (m, 3H), 7,39 (dd, J₁=2,0 Гц, J₂=1,6 Гц 1H), 6,98 (t, J=9,2 Гц, 1H), 6,76 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,74 (t, J=5,2 Гц, 4H), 2,95-2,94 (m, 4H), 2,92 (s, 3H). **LCMS (M+H)**: 432,23. **HPLC**: 96,01%.

Синтез N⁴-(8-метилциннолин-4-ил)-N²-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)пиримидин-2,4-диамина (Ex-33)



Ex-33

[00720] В перемешиваемый раствор N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-метилциннолин-4-амина (1,0 г, 3,69 ммоль) (**B7**), 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (0,705 г, 3,69 ммоль) в IPA (40 мл) добавляли TFA (1,68 мл, 11,07 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество, образованное таким образом, фильтровали, и промывали эфиром (25 мл), и высушивали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое затем очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **Ex-33**, которое анализировали: **¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц)**: δ 10,35 (s, 1H), 9,69 (bs, 1H), 9,07 (bs, 1H), 8,33 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,64-7,57 (m, 4H), 6,84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,05 (t, J=4,5 Гц, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,45 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,20 (s, 3H), **LCMS: масса/заряд: 425,2 [M-H]⁺**, RT: 1,895 минуты, **чистота согласно HPLC**: 99,36%.

[00721] **Методика препаративной HPLC, применяемая при вышеуказанном синтезе**

Подвижная фаза А: 0,1% FA в H₂O (водн.), подвижная фаза В: ACN,

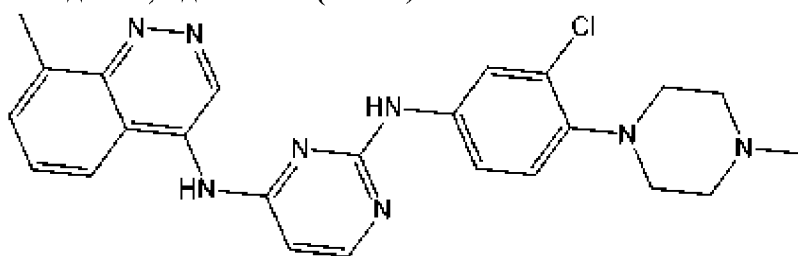
колонка: X-SELECT-C18 (150×30);

способ: 0/5, 1/5, 8/40, 10/50, 10,1/98, 13/98, 13,1/5, 16/5;

расход: 22 мл/мин; разбавитель:

растворимость: ACN+THF+вода+МЕОН; и температура: температура окружающей среды.

Синтез N²-(3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N⁴-(8-метилциннолин-4-ил)пиримидин-2,4-диамина (Ex-34)



, Ex-34

[00722] В перемешиваемый **раствор** N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-метилциннолин-4-амин (0,2 г, 0,74 ммоль) (**B7**), 3-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (0,168 г, 0,740 ммоль) в IPA (10 мл) добавляли TFA (0,26 мл, 2,22 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Осажденное твердое вещество, полученное таким образом, фильтровали, промывали эфиром (25 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения **Ex-34**, которое анализировали с помощью ЯМР, LC/MS и HPLC с получением следующих данных: **¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц):** δ 10,14 (s, 1H), 10,11 (bs, 1H), 9,11 (bs, 1H), 8,29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,66-7,63 (m, 1H), 7,63-7,47 (m, 3H), 7,03 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 2,89-2,87 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,49-2,46 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), **LCMS: масса/заряд: 459,1 [M-H]⁺**, RT: 1,58 минуты, **чистота согласно HPLC: 95,21%**.

[00723] **Способ препаративной HPLC, применяемый при вышеуказанном синтезе**

Подвижная фаза А: 0,1% FA в H₂O (водн.), подвижная фаза В: ACN, колонка: KROMOSIL-C18 (150×25 мм); способ: 0/10, /33, 7,1/98, 9/98, 9,1/10, 11/10; расход: 20 мл/мин; растворимость: ACN+THF+вода+МЕОН; и температура: температура окружающей среды.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

[00724] **Выбранные** соединения по настоящему изобретению анализировали в отношении активности.

[00725] Определения **активности** и селективности проводили с помощью "Biochemical Kinase Profiling Service SelectScreen™" от Thermo Fisher Scientific с применением их "Eu Kinase Binding Assay Screening LanthaScreen™" (www.thermofisher.com/selectscreen).

[00726] Теория анализа

[00727] Принцип анализа связывания с киназой с использованием Eu LanthaScreen показан на **ФИГ. 4**. Связывание конъюгата или "химического индикатора" Alexa Fluor™ с киназой выявляли путем добавления Eu-меченного антитела к метке. Связывание химического индикатора и антитела с киназой приводит к высокому уровню FRET, при этом замещение химического индикатора ингибитором киназы приводит к потере FRET. Данный анализ проводят путем смешивания тестируемого соединения с реагентами и считывания, при этом стадия проявления не требуется.

[00728] Химические индикаторы для киназы от Life **Technologies** основаны на конкурирующих с АТФ ингибиторах киназы, что делает их подходящими для обнаружения любых соединений, которые связываются с сайтом АТФ. Ингибиторы, которые связываются с сайтом АТФ, включают как ингибиторы киназы I типа, которые

связываются только с сайтом АТФ, так и ингибиторы типа II (например, Gleeves®/иматиниб, сорафениб, BIRB-796), которые связываются как с сайтом АТФ, так и вторым сайтом, часто называемым аллостерическим сайтом.

[00729] Для проведения данного анализа применяют следующий протокол

[00730] Тестируемые **соединения** подвергают скринингу в 1% DMSO (конечная концентрация) в лунке. Для 10-точечных титрований выполняют 3-кратные последовательные разведения исходного концентрации (см. **таблицу 2** ниже).

Таблица 2. Подробности протокола анализа киназы

Киназа	Конц. киназы, нМ	Антитело	Конц. антитела, нМ	Химический индикатор*	Концентрация химического индикатора, нМ	Kd химического индикатора, нМ	Известный ингибитор	IC ₅₀ нМ
TGF- β 1 (ALK-5)	5	EU-антитело к GST	2	Химический индикатор 178	10	30	Дазатиниб	36,8
ACVR1 (ALK-2)	5	EU-антитело к GST	2	Химический индикатор 236	100	76	Стауроспорин	48,1
ACVR1 (ALK-2) R206H	5	EU-антитело к GST	2	Химический индикатор 236	100	44	Стауроспорин	33,8

*Химические индикаторы получены от ThermoFisher

[00731] Все смеси киназа/антитело разбавляют до рабочей концентрации 2X в указанном буфере для киназы. Меченный AlexaFluor химический индикатор 4X получают в буфере для киназы.

[00732] **Протокол анализа**

Белый 384-луночный планшет малого объема со штрих-кодом (№ по каталогу Greiner 784207)

1. 160 нл - тестируемое соединение 100X в 100% DMSO
2. 3,84 мкл - буфер для киназы

3. 8,0 мкл - смесь киназа/антитело 2X
4. 4,0 мкл - химический индикатор 4X
5. 30-секундное встряхивание планшета
6. 60-минутная инкубация при комнатной температуре
7. Считывание на флуоресцентном планшет-ридере и анализ данных

[00733] Следующие контрольные образцы получали для каждой отдельной киназы и размещали на том же планшете, что и киназу.

[00734] **Контроль с 0% замещением:** максимальное соотношение значений излучения устанавливается по контрольным лункам с 0% замещением, которые не содержат известного ингибитора в реакционной смеси и следовательно не проявляют замещения химического индикатора.

[00735] **Контроль со 100% замещением:** минимальное соотношение значений излучения устанавливается по контрольным лункам со 100% замещением, которые содержат наивысшую концентрацию известного ингибитора, применяемого в этом анализе.

[00736] **Протокол для контроля с известным ингибитором:** стандартную кривую для контроля с известным ингибитором, 10-точечное титрование, получали для каждой отдельной киназы в том же планшете, что и киназы, для обеспечения замещения ингибитором в пределах ожидаемого диапазона IC₅₀, определенного ранее.

[00737] Данные анализа связывания с киназой с использованием Eu LanthaScreen анализировали с применением уравнений в таблице 3 для каждого набора единиц данных.

Таблица 3. Следующие уравнения применяют для каждого набора единиц данных

Значение	Уравнение
Соотношение значений излучения (ER)	$\frac{\text{Излучение AF647 (665 нм)}}{\text{Излучение европия (615 нм)}}$
% замещения	$\left\{ \frac{\text{ER}_{\text{контр. с 0\% замещения}} - \text{ER}_{\text{образца}}}{\text{ER}_{\text{контр. с 0\% замещения}} - \text{ER}_{\text{контр. со 100\% замещения}}} \right\} \times 100$
Разница между точками данных (только одна точка)	$\left \% \text{ Замещения}_{\text{точка 1}} - \% \text{ Замещения}_{\text{точка 2}} \right $
Интерференция тестируемого соединения	Для каждой длины волны излучения интерференция флуоресценции помечается для лунки с соединением, которая более чем на 20% выходит за пределы диапазона контрольных значений

Значение	Уравнение
Z (с применением значений ER)	$1 - \left\{ \frac{3 * \text{Ст. ОТКЛ. контр. с 0\% замещения} + 3 * \text{Ст. ОТКЛ. контр. со 100\% замещения}}{\text{Ср. знач. контр. с 0\% замещения} - \text{Ср. знач. контр. со 100\% замещения}} \right\}$

[00738] Полученные данные строили на графике с применением программного обеспечения для построения графиков XLfit от IDBS. Кривая доза-ответ представляет собой кривую, соответствующую модели номер 205. Если нижняя точка кривой не соответствует значению в пределах от -20% до 20% ингибирования, она устанавливается как 0% ингибирование. Если верхняя точка кривой не соответствует значению в пределах от 70% до 130% ингибирования, она устанавливается как 100% ингибирование.

[00739] TGF-бета (также называемый TGF- β 1) представляет собой многофункциональный, высоко консервативный цитокин с множеством ключевых функций в развитии, росте клеток, апоптозе, а также играет ключевую роль в ответе, предусматривающем восстановление ткани, и действует как сильный иммуномодулятор. Передача сигнала TGF- β запускается тогда, когда активированный гомодимер TGF- β связывается с рецептором 2 TGF- β , что, в свою очередь, приводит к привлечению и фосфорилированию рецептора 1 TGF- β (ALK5). Активированный рецептор 1 TGF- β фосфорилирует молекулы передачи сигнала SMAD2 и SMAD3. Они связываются с общим медиатором SMAD4 и перемещаются в ядро, где они связываются с короткими консервативными последовательностями ДНК, называемыми SMAD-связывающим элементом, и индуцируют транскрипцию различных генов-мишеней. Для тестирования способности соединений по настоящему изобретению ингибировать канонический TGF- β 1-индуцированный путь передачи сигнала SMAD в клеточном окружении создавали стабильный клеточный репортер с применением следующего протокола.

[00740] Определенные иллюстративные соединения также или в качестве альтернативы анализировали с применением клеточного репортерного анализа RDSR.

[00741] **Краткий обзор и план.** Репортерную клеточную линию RD SMAD (RDSR) создавали путем обеспечения стабильной интеграции клеточной репортерной плазмиды SMAD (Promega, pGL4.48[luc2P/SBE/Hygro]) в линию клеток рабдомиосаркомы человека RD (ATCC, CCL-136). Как только запускается передача сигнала SMAD с помощью, например, добавления TGF- β 1, активированные рецептором SMAD связываются со SMAD-связывающими элементами (SBE), что приводит к экспрессии внутриклеточной люциферазы. Для определения способности соединений ингибировать TGF-бета-индуцированную передачу сигнала SMAD применяли репортерную систему RDSR.

Способы.

[00742] Линию рабдомиосаркомы RD (ATCC, CCL-136) трансфицировали репортерным вектором SMAD (Promega, E3671) и поликлональную стабильную клеточную линию отбирали с применением гигромицина В. Трансфицированный вектор

содержит три копии SMAD-связывающего элемента (SBE), который управляет транскрипцией репортерного гена люциферазы luc2P (*Photinus pyralis*). luc2P представляет собой полученную путем синтеза последовательность люциферазы с оптимизацией, представляющей собой гуманизированный кодон, которая сконструирована для высокой экспрессии и сниженной аномальной транскрипции. Ген luc2P содержит hPEST, последовательность, дестабилизирующую белок, которая обеспечивает более быстрый ответ уровней белка luc2P, чем таковых luc2, на индукцию транскрипции. Внутриклеточную люциферазу количественно определяют путем добавления равного объема (100 мкл) субстрата ONE-GLO (Promega, E6120) и считывания в течение десяти минут на планшет-ридере Envision. Стабильную клеточную линию RDSR тестировали путем оценивания ответа на TGF- β 1 человека (R&D Systems, 7754-BH-005), а также миостатина человека (R&D Systems, 788-G8-010/CF) в зависимости от концентрации через двадцать четыре часа после стимуляции. IL-1 человека применяли в качестве отрицательного контроля и он не показал ответа (данные не показаны). Для оценки соединения справочные лекарственные средства галунисертиб и вактосертиб были включены в качестве положительных контролей. Все из подвергаемых тестированию справочных лекарственных средств и соединений по настоящему изобретению инкубировали с клетками в течение одного часа при 37°C, затем стимулировали с помощью 200 пг/мл rhTGF-бета1 в течение двадцати четырех часов. Активность репортера определяли с помощью добавления субстрата ONE-GLO (Promega) и импульсов люминесценции, считанных на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer). С применением этого способа определяли, что контрольное соединение, представляющее собой вактосертиб, обладало активностью приблизительно 7,9 нМ, и контрольное соединение, представляющее собой галунисертиб, обладало активностью приблизительно 365 нМ. Активность соединений по настоящему изобретению, определенная с применением этого способа, приведена в третьей колонке таблицы 1 ниже. Соединения по настоящему изобретению в общем обладали активностью в диапазоне от галунисертиба до вактосертиба.

[00743] С применением процедур выше выбранные соединения по настоящему изобретению анализировали в отношении активности и селективности. Данные касательно ингибирования киназы *in vitro* для ALK-5 и ALK-2 показаны ниже в **таблице 4**. Данные касательно ингибирования выражены в виде IC₅₀ (нМ). Соединения, раскрытые в данном документе, являются селективными ингибиторами ALK-5. Селективность в отношении ALK-5 выражена в виде IC₅₀ для ALK2/IC₅₀ для ALK5.

Ключ для разъяснения значений активности, указанных в таблице 4:

активность IC₅₀ для ALK5, (нМ):

≤ 10 =[+++]; $10 < \text{IC}_{50} \text{ для Alk5 (нМ)} < 100$ =[++]; $100 \leq \text{IC}_{50} \text{ для Alk5 (нМ)}$ =[+];

селективность (нМ) ALK2/ALK5:

≤ 10 =[+]; $10 < \text{ALK2/ALK5} < 100$ =[++]; $100 \leq \text{ALK2/ALK5}$ =[+++];

ингибирование TGF β -R1 (активность RD-SMAD, нМ):

≤ 100 =[+++]; $100 < \text{активность RD-SMAD} < 1000$ =[++]; $1000 \leq \text{активность в отношении RD-SMAD}$ =[+].

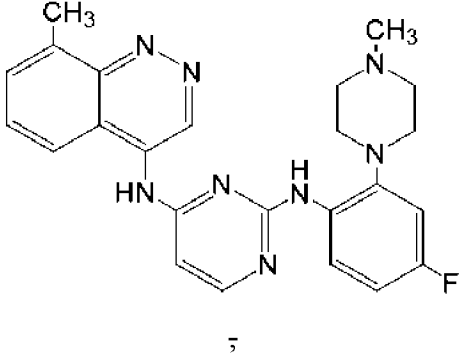
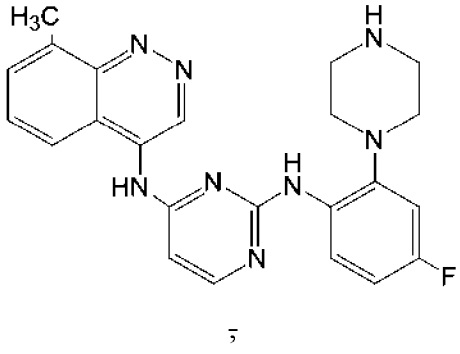
ТАБЛИЦА 4. Данные анализа выбранных соединений по настоящему изобретению

№ иллюстр. соед.	Ингибирование киназы: ALK5 IC ₅₀ (нМ)	Селективность в отношении киназы: IC ₅₀ для ALK2/ IC ₅₀ для ALK5	Активность в отношении репортера RD-SMAD (нМ)
EX-01	(+++)	(++)	(+++)
EX-02	(+++)	(++)	(+++)
EX-03	(+++)	(++)	(++)
EX-04	(+++)	(+)	(+++)
EX-05	(+++)	(++)	(++)
EX-06	(+++)	(+)	(+++)
EX-07	(+++)	(++)	(+++)
EX-08	(+++)	(++)	(+++)
EX-09	(++)	(+)	(++)
EX-10	(+++)	(++)	(+++)
EX-11	(+++)	(++)	(+++)
EX-12	(+++)	(++)	(+++)
EX-13	(+++)	(++)	(+++)
EX-15	(+++)	(++)	(+++)
EX-16	(++)	(++)	(++)
EX-17	(+++)	(++)	(+++)
EX-20	(+++)	(++)	(+++)
EX-21	(++)	(++)	(++)
EX-22	(+++)	(+++)	(+++)
EX-23	(+++)	(++)	(+++)
EX-24	(+++)	(++)	(+++)
EX-25	(+++)	(++)	(+++)
EX-26	(+++)	(++)	(+++)
EX-27	(+++)	(++)	(+++)
EX-28	(+++)	(++)	(+++)
EX-33	(+++)	(++)	(+++)
EX-34	(+++)	(++)	(+++)

EX-35	(+++)	(+)	(+++)
EX-36	(+++)	(+)	(+++)
EX-37	(+++)	(++)	(+++)
EX-38	(++)	(++)	(+++)
EX-39	(+++)	(+)	(++)
EX-40	(+++)	(++)	(+++)
EX-41	(+++)	(++)	(+++)
EX-42	(+++)	(+)	(++)
EX-43	(+++)	(+)	(++)
EX-44	(+++)	(++)	(+++)
EX-45	(+++)	(++)	(+++)
EX-46	(+++)	(++)	(+++)
EX-47	(+++)	(++)	(+++)
EX-48	(+++)	(++)	(+++)
EX-49	(+++)	(++)	(+++)
EX-50	(+++)	(++)	(++)
EX-51	(+++)	(+)	(++)
EX-52	(+++)	(+)	(++)
EX-53	(+++)	(++)	(+++)
EX-54	(++)	(++)	(++)
EX-55	(+++)	(++)	(+++)
EX-56	(+++)	(+++)	(++)
EX-29	(+++)	(++)	(+++)
EX-31	(+++)	(+)	(+++)
EX-32	(++)	(++)	(++)
EX-57	(+++)	(++)	(+++)
EX-58	(+++)	(++)	(+++)

[00744] Следующие примеры, которые предложены в качестве сравнения с соединениями по настоящему изобретению, синтезировали с применением описанных процедур и анализировали в соответствии с процедурами, описанными в данном документе.

Таблица 5. Выбранные результаты анализа соединений сравнения

Условное обозначение соединения сравнения	Структура	IC50 для ALK-5 нМ	Сел. относительно ALK-2	Активность в отношении репортера RD-SMAD (нМ)
Cf-A	 <chem>Cc1ccc2nc3c(ncn3c2Nc4ccc(F)cc4N5CCNCC5)c5ccccc51</chem>	(+)	(+)	(+)
Cf-B	 <chem>Cc1ccc2nc3c(ncn3c2Nc4ccc(F)cc4N5CCNCC5)c5ccccc51</chem>	(+)	(+)	(+)

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫБРАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Пример А. Тканевые исследования на фибробластах - анализ трансформации фибробластов в миофибробласты (FMT)

[00745] Идиопатический пневмофиброз (IPF) представляет собой заболевание органов дыхательной системы, характеризующееся аномальной активацией фибробластов и прогрессирующим фиброзирующим ремоделированием легких. Несмотря на то, что точные патофизиологические механизмы IPF остаются неизвестными, считается, что TGF- β 1 выполняет функцию основного стимулирующего фактора заболевания за счет опосредования трансформации фибробластов в миофибробласты (FMT). Считается, что TGF- β 1-индуцированные миофибробласты играют основную роль в фиброзе из-за избыточного отложения внеклеточной матрицы. Для тестирования способности соединений по настоящему изобретению ингибировать TGF- β 1-зависимый переход фибробластов в миофибробласты в соответствующей модели заболевания IPF проводили исследование с применением анализа FMT, используя фибробласты легкого от пациентов с IPF. В данной модели переход фибробластов в миофибробласты определяли по экспрессии биомаркера, альфа-актина гладких мышц (SMA).

[00746] **Процедура.** Общая процедура анализа проиллюстрирована на **ФИГ. 1**, на

которой изображен обычный коммерческий анализ данного типа, проводимый в Charles River Laboratories. Первичные бронхиальные фибробласты человека, полученные от пациентов с IPF (3 клеточные линии, донор 1, IPF05, донор 2, IPF06, и донор 3, IPF08), высевали в нулевой день и среды обновляли на второй день. На пятый день аликвоты иллюстративных соединений **EX-10** и **EX-11** и контролей галунисертиба, вактосертиба и нинтеданиба добавляли при различных разбавлениях (см. **ФИГ. 3**, кривые доза-ответ, созданные путем восьмиточечных разбавлений концентраций в полулогарифмическом формате, начиная с 10 мкМ). Каждое условие концентрации лекарственного средства оценивали в двух биологических повторностях. Через один час после добавления соединений клетки стимулировали с помощью 1,25 нг/мл TGF- β 1 и после этого культивировали в течение 72 часов. По истечении 72 часов клетки фиксировали с применением формальдегида. Результаты получали с применением визуализации с высоким содержанием после окрашивания клеток с применением ядерного красителя DAPI, а также с применением оценки экспрессии альфа-SMA. Следующие контрольные образцы анализировали параллельно с процедурами определения, проводимыми с применением соединений **EX-10** и **EX-11**: 1 мкМ селективного ингибитора ALK5 **SB525334** (доступного от Sigma-Aldrich), а также одобренного для IPF лекарственного средства нинтеданиба (восьмиточечная полулогарифмическая кривая, начальная концентрация 10 мкМ). В качестве отрицательного контрольного образца применяли 0,1% DMSO, соответствующий концентрации DMSO в обработанных лунках. Следующие расчеты, применяемые для определения количества клеток, а также процента ингибирования экспрессии альфа-SMA, представлены в **таблице 6** ниже.

Таблица 6. Расчеты, применяемые в анализе подавления фиброза

Значение	Уравнение
Нормализация данных касательно необработанных значений α SMA (DxA) к ингибированию в процентах (PIN), по принципу планшет к планшету	$PIN = 100 - \frac{\mu_p - X_i}{\mu_p - \mu_n} \times 100$ • μ_p представляет собой среднее значение αSMA положительного контроля (TGF-β1+1 мкМ SB525334) • μ_n представляет собой среднее значение αSMA контроля со средой-носителей (TGF-β1+0,1% DMSO) • X_i представляет собой значение αSMA соединения

Значение	Уравнение
Анализ % оставшихся клеток	$\frac{X_i}{\mu_n} \times 100$ • μ_n представляет собой среднее количество ядер контроля со средой-носителем (TGF-β1+0,1% DMSO) • X_i представляет собой количество ядер соединения Флуоресценцию DAPI применяли для основанного на НСА количественного определения количества визуализированных клеток, по принципу планшет к планшету

[00747] Результаты таких анализов показаны в таблице 7 ниже, и выбранные нормализованные данные для **Ex 11** показаны на **ФИГ. 3** (расчеты для нормализации см. выше). Тестируемые соединения **EX-10** и **EX-11** показали высокую эффективность путем индуцирования полного ингибирования (макс. PIN более 75) опосредованной TGF- β 1 экспрессии альфа-SMA у по меньшей мере двух доноров. Одно из соединений (**Ex-11**) показало полное зависимое от концентрации ингибирование опосредованной TGF- β экспрессии альфа-SMA у всех троих доноров (графически представлено в виде нормализованных данных ингибирования в процентах (PIN) и оставшихся клеток (%) на **ФИГ. 3**). Эти данные указывают на то, что протестированные соединения блокируют FMT, который вовлечен в патогенез заболевания, и, следовательно, имеют потенциал для применения в качестве терапевтического средства при IPF.

Таблица 7. Результаты исследования роста IPF

IPF05					
Соединение	LogM, IC50 для αSMA	Макс. PIN (%)	Потенциально токсичный (потеря ядер >25%)	Коэффицие нт ранговой корреляции Спирмена	Аналитиче ское окно
EX-10	-6,8	106,4	>-5,5	0,9	12,6
EX-11	-7,2	107,2	>-6,0		
Галунисертиб	-5,7	100,8	-		
Вактосертиб	-7,4	32,7	>-7,0		
Нинтеданиб	-6,5	92,1	>-6,0		
IPF06					
Соединение	LogM, IC50 для	Макс. PIN (%)	Потенциально токсичный	Коэффицие нт ранговой	Аналитиче ское окно

	α SMA		(потеря ядер >25%)	корреляции Спирмена	
EX-10	-6,7	110,3	-	0,9	6,7
EX-11	-7,0	112,9	>-5,5		
Галунисертиб	-5,9	104,4	>-5,5		
Вактосертиб	-7,0	112,1	>-6,0		
Нинтеданиб	-6,3	86,8	>-5,5		
IPF08					
Соединение	LogM, IC50 для α SMA	Макс. PIN (%)	Потенциально токсичный (потеря ядер >25%)	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	Аналитическое окно
EX-10	-7,0	100,3	>-5,5	0,9	27,2
EX-11	-7,3	103,7	>-6,0		
Галунисертиб	-5,9	99,6	-		
Вактосертиб	-7,1	104,0	>-6,5		
Нинтеданиб	-6,4	88,2	>-5,5		

Пример В. Исследование ксенотрансплантата A549

[00748] Для тестирования соединений в отношении целевой активности *in vivo* (ингибирования ALK5/TGF- β R1) проводили исследование с применением мышинной модели ксенотрансплантата A549. Применяли данную модель, поскольку ожидается, что ингибитор ALK5 снижает количество ключевых TGF- β -сигнальных молекул фосфо-SMAD2 в клетках A549 ксенотрансплантата. Опосредованное TGF- β фосфорилирование в клетках A549 происходит при четырехста шестьдесят пятом и четырехста шестьдесят седьмом аминокислотным остатках (оба являются сериновыми остатками).

[00749] Самкам бестимусных голых мышей возрастом восемь недель (Charles River) вводили с помощью инъекции примерно четыре миллиона клеток A549 (ATCC, CCL-185). Используемые клетки собирали и ресуспендировали в среде RPMI без добавок (феноловый красный не добавляли) и Matrigel (Fisher Scientific) в отношении один к одному. Инъекция предусматривала введение двухсот микролитров образца в заднюю часть правого бока каждой мыши. Полученные опухоли измеряли каждые три дня с помощью штангенциркуля, и когда опухоли достигали среднего размера, составляющего сто тридцать миллиметров кубических, мышей рандомизировали на группы по три.

[00750] Все соединения ресуспендировали в 1-метил-2-пирролидиноне (10%) и 20% Solutol в воде (90%). Галунисертиб включали в качестве положительного контроля и вводили трем мышам в дозе семьдесят пять миллиграммов на килограмм. Перед

введением субъекту суспензии лекарственных средств подвергали воздействию ультразвука в течение пятнадцати минут для создания мелкодисперсной суспензии. Мышам осуществляли введение (посредством зондового питания) при уровнях доз, составляющих сто мг/кг, семьдесят пять мг/кг, пятьдесят мг/кг и десять мг/кг, при этом было по три мыши в каждой группе. Контрольную группу со средой-носителем, содержащую три мыши, применяли для установления исходного уровня фосфо-SMAD2 в ксенотрансплантате опухоли. Через три часа после введения лекарственных средств опухоли собирали и хранили при минус восьмидесяти градусах Цельсия до последующей обработки. Уровни фосфо-SMAD2 определяли с применением гранул с антителами к фосфо-SMAD2 (Ser 465/467) BioPlex Pro от Biorad, и данный сигнал нормализовали с применением уровней GAPDH от каждого образца (гранулы для GAPDH Milliplex MAP, Sigma/Millipore). Опухоли обрабатывали в соответствии с инструкциями к набору и гранулы анализировали с применением инструмента MagPix от Luminox.

[00751] Все протестированные соединения (**Ex-10**, **Ex-11**, **Ex-12** и **Ex-13**) снижали уровни фосфо-SMAD2 (p-SMAD2) дозозависимым образом. Все указанные уровни pSMAD2 нормализовали к обнаруженному значению GAPDH.

[00752] На **ФИГ. 2А** показано количество p-SMAD2, наблюдаемое в обработанных образцах, выраженное в виде процента от уровней p-SMAD2, наблюдаемых в группе только со средой-носителем. В таблице 8 ниже представлена величина ингибирования p-SMAD2 в виде процента от уровня p-SMAD2, наблюдаемого в группе со средой-носителем, например, наблюдаемое значение p-SMAD2 на уровне, составляющем 80% от наблюдаемого в случае со средой-носителем, равняется 20% ингибированию p-SMAD2. В контексте таблицы 8, как можно видеть, у образцов, которым вводили дозу в семьдесят пять миллиграмм на килограмм (75 мг/кг) **Ex-11**, проявлялось 92,5% ингибирование на основе средних уровней p-SMAD2, наблюдаемых в контрольной группе только со средой-носителем, например, в контексте **ФИГ. 2А** наблюдаемый уровень p-SMAD2 в группе с введением дозы в 75 мг/кг **Ex-11** составлял 7,5% от уровней p-SMAD2, наблюдаемых в группе только со средой-носителем. Снова в контексте таблицы 8, в группе с введением дозы **Ex-12** на уровне 100 мг/кг уровни p-SMAD2 были ингибированы на 55,5%, например, в контексте **ФИГ. 2А** наблюдаемое количество p-SMAD2 составляло 45,5% от уровней p-SMAD2, наблюдаемых в группе со средой-носителем.

Таблица 8. Ингибирования p-SMAD2 в процентах по сравнению с контрольным образцом со средой-носителем (100% ингибирование составляет 0 наблюдаемого p-SMAD2 относительно среды-носителя)

Количество тестируемого иллюстративного соедин.	10 мг/кг	50 мг/кг	75 мг/кг	100 мг/кг
Ex-10	33,5%	78,3%	74,8%	84,8%

Ex-11	32,6%	87,6%	92,5%	90,1%
Ex-12	19,9%	35,8%	40,1%	55,5%
Ex-13	37,9%	76,3%	76,8%	75,7%

[00753] Как можно видеть по данным, представленным в таблице 8 и на **ФИГ. 2А**, введение выбранных соединений по настоящему изобретению обеспечивало подавление экспрессии p-SMAD2 в ксенотрансплантатных опухолях, что считается показателем подавления в них передачи сигнала TGFβ-R1, что указывает на то, что соединения будут применимыми в лечении заболевания.

[00754] На **ФИГ. 2В** и **2С** показана концентрация каждого соединения при разных дозировках в плазме крови (**ФИГ. 2В**) и в опухоли (**ФИГ. 2С**) соответственно. Все соединения показали общую тенденцию дозозависимого увеличения измеренной концентрации по отношению к увеличению дозировки. Концентрации лекарственных средств в плазме крови и опухоли также хорошо коррелируют друг с другом.

[00755] На **ФИГ. 2D - F** показано взаимоотношение PK/PD для Ex-10 (**ФИГ. 2D**), Ex-11 (**ФИГ. 2E**) и Ex-13 (**ФИГ. 2F**) соответственно. В общем PK в плазме крови и PK в опухоли зеркально симметричны, а PK и PD в опухоли (уровни p-SMAD2) показывают обратную корреляцию.

Пример С. Исследование дифференциации T_{reg} in vitro

[00756] Эффект EX-11 в отношении дифференциации Treg оценивали с применением наивных CD4⁺CD45RA⁺ Т-клеток человека от Lonza. Наивные CD4⁺/CD45RA⁺ Т-клетки обрабатывали с помощью EX-11, CD3/CD28 (STEMCELL Technologies) и 10 нг/мл IL-2 (Thermo Fisher Scientific) при 5 нг/мл TGFβ (R&D Systems) или без него в среде для размножения Т-клеток ImmunoCult™-XF в течение 5 дней. Проводили проточную цитометрию с применением набора для окрашивания на основе антител к FoxP3 человека (BD biosciences) с оценкой частоты встречаемости CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg-клеток.

[00757] Обработанные с помощью TGFβ наивные CD4⁺CD45RA⁺ Т-клетки показали 573% увеличение частоты встречаемости Treg по сравнению с необработанными TGFβ клетками. На **ФИГ. 5** показано, что EX-11 уменьшал частоту встречаемости Treg дозозависимым образом (на 480, 342 и 126% при 30, 300 и 3000 нМ соответственно; **ФИГ. 5**).

Пример D. Динамический PK/PD-анализ p-SMAD2 в мышинной модели ксенотрансплантата A549

[00758] Способность EX-10 и EX-11 подавлять передачу сигнала TGF-бета со временем была продемонстрирована с применением исследования ксенотрансплантата, проведенного способом, аналогичным описанному в примере В. Соответственно, проводили динамическое двадцатичетырехчасовое однократное исследование с применением Ex-10 и Ex-11 в мышинной модели ксенотрансплантата A549. В данном исследовании p-SMAD2 (Ser465/Ser467) и ген "домашнего хозяйства" (GAPDH) измеряли

в шести временных точках от нуля (определено с применением животных, обработанных средой-носителем) до двадцати четырех часов после введения однократной дозы лекарственного средства, составляющей семьдесят пять миллиграмм на килограмм на субъекта (три субъекта на группу введения).

[00759] Для данного исследования получали ксенотрансплантаты и имплантировали мышам следующим образом. Самкам бестимусных голых мышей возрастом пять недель (приобретенным у Charles River) вводили с помощью инъекции примерно 3,2 миллиона клеток A549 (ATCC, CCL-185). Клетки собирали и ресуспендировали в среде RPMI без добавок (феноловый красный не добавляли) и Matrigel (Corning 356237) в отношении один к одному, и двести микролитров суспензии клеток вводили с помощью инъекции в заднюю часть правого бока каждой мыши. Опухоли измеряли каждые три дня с помощью штангенциркуля, и когда опухоли достигали среднего размера, составляющего девяносто миллиметров кубических, мышей рандомизировали на группы по три. Каждое из тестируемых соединений (Ex-10 и Ex-11) ресуспендировали в 1-метил-2-пирролидиноне (Sigma, 494496) (10%) и 20% Solutol (Sigma 42966) в воде (90%). Перед введением испытуемым субъектам суспензии лекарственных средств подвергали воздействию ультразвука в течение пятнадцати минут для создания мелкодисперсной суспензии. Субъектам вводили (посредством зондового питания) суспензию. Контрольную группу со средой-носителей, содержащую три мыши, применяли для установления исходного фосфо-SMAD-2 и такового в нулевой момент времени в ксенотрансплантате опухоли. Тестируемые соединения вводили соответствующим группам субъектов при семидесяти пяти миллиграммах на килограмм. Образцы получали после введения тестируемых соединений через 20 минут, один час, два часа, четыре часа и двадцать четыре часа. Опухоли собирали, быстро замораживали и сохраняли при минус восьмидесяти градусах Цельсия до последующей обработки. Плазму крови забирали у всех животных путем забора цельной крови с помощью пункции сердца, затем центрифугирования в пробирках, содержащих EDTA (пробирки BD, Microtainer, 365974). Группа из трех мышей, получавших только среду-носитель, служила только нулевой временной точкой для обеих групп с лекарственными средствами. Уровни фосфо-SMAD-2 определяли с применением набора для фосфо-Smad2 (Ser465/Ser467) Bio-Plex Pro™ (BioRad 171V50019M). Уровни фосфо-SMAD-2 нормализовали к уровням GAPDH (MILLIPLEX MAP GAPDH Total Magnetic Bead MAPmate™, Millipore 46-667MAG) для каждого образца. Все аналиты анализировали в нескольких повторностях с помощью набора реагентов для оценки клеточной передачи сигнала Bio-Plex Pro (BioRad 171304006M). Замороженные образцы опухолей (от пятнадцати до тридцати миллиграмм) лизировали в 100 мкл лизирующего буфера, обрабатывали в пробирке для шаровой мельницы и центрифугировали. Полученный лизат применяли при разбавлении 1:50 для анализа в соответствии с инструкциями изготовителя. Суспензию с шаровой мельницы анализировали с применением системы Luminex (MAGPIX).

[00760] Как видно на **ФИГ. 6А**, Ex-10 и Ex-11 постепенно снижали уровни р-

SMAD2 после введения лекарственных средств, и максимальное ингибирование достигалось от 2 часов до 4 часов после введения лекарственных средств. Через 4 часа после введения лекарственных средств Ex-10 и Ex-11 приводили к 74,3% и 92,3% ингибированию p-SMAD2 по сравнению с группой со средой-носителем соответственно. Через 24 часа после введения лекарственных средств, уровни p-SMAD2 снова поднимались до исходных уровней до введения лекарственных средств для обоих соединений.

[00761] На ФИГ. 6В и 6С показано взаимоотношение PK/PD для Ex-10 (ФИГ. 6В) и Ex-11 (ФИГ. 6С). В целом, PK в плазме крови и PK в опухоли зеркально симметричны, а PK и PD в опухоли (уровни p-SMAD2) демонстрировали обратную корреляцию. Пик концентрации Ex-10 в плазме крови и опухоли приходился на период от 20 минут до 1 часа после введения лекарственных средств и оставался высоким до 4 часов после введения лекарственных средств. Такие кинетические закономерности соответствовали максимальному ингибированию p-SMAD2 в опухоли во время этого отрезка времени. Через 24 часа после введения лекарственного средства Ex-10 полностью выводился из системы, приводя к восстановлению p-SMAD2 в опухоли до исходного уровня (ФИГ. 6В). Подобную тенденцию наблюдали для Ex-11, где концентрация лекарственного средства в плазме крови и опухоли вследствие введения лекарственного средства увеличивалась и достигала максимума через около 4 часа после введения лекарственного средства. Ex-11 выводился из системы через 24 часа после введения лекарственного средства, приводя к восстановлению уровня p-SMAD2 в опухоли (ФИГ. 6С).

Пример Е. Исследование выживаемости с использованием ES-2 (ксенотрансплантата рака яичника)

[00762] Рак яичника все еще ассоциирован с плохим прогнозом и остается среди ведущих причин смертей, связанных с онкологией, у женщин. Высокие уровни повторного проявления, резистентность к химиотерапии и недостаточный результат подчеркивают потребность в улучшенных видах терапии, которые обусловлены пониманием сложной и многофакторной этиологии злокачественных опухолей яичника. Передача сигнала TGF- β 1 в пределах микроокружения опухоли регулирует важные стадии в прогрессировании рака яичника, такие как эпителиально-мезенхимальный переход, диссеминация и метастазирование. Было показано, что ингибирование пути передачи сигнала TGF- β 1 имеет потенциал в качестве фармацевтической мишени при злокачественных опухолях яичника. Мышиную модель на основе ксенотрансплантата рака яичника из ES-2 применяли для тестирования эффективности EX-11 при раке яичника, которую измеряли по улучшению выживаемости.

[00763] Самкам бестимусных голых мышей возрастом шестнадцать недель вводили инъекцию двух миллионов клеток ES-2-luc. Применяемые клетки собирали и ресуспендировали в четырехстах микролитрах PBS и имплантировали посредством i. p.-инъекции. Через пять дней после имплантации клеток мышей рандомизировали и распределяли по десять животных на группу в тестируемую группу или контрольную

группу со средой-носителем. Рандомизацию проводили на основе веса. Наличие биолюминесценции было проверено у исследуемых животных с подтверждением прогрессирования заболевания перед введением доз, которое начиналось на пятый день.

[00764] Все соединения растворяли в TWEEN20 (10%) в воде и вводили посредством зондового питания. Вактосертиб был включен в качестве положительного контроля ингибирования передачи сигнала TGF- β 1 и для тестирования сравнительной эффективности с соединением-конкурентом. Вактосертиб вводили в дозе двадцать пять миллиграмм на килограмм один раз в сутки, при этом вводили среду-носитель во время второго введения дозы для соответствия введению доз BID в отношении объема среды-носителя и обработки группы EX-11 (таблица 9). Перед введением суспензии лекарственных средств подвергали воздействию ультразвука в течение пятнадцати минут для создания мелкодисперсной суспензии. Мышам вводили дозу EX-11 на уровне, составляющем сто и пятьдесят мг/кг дважды в сутки.

[00765] Смертность регистрировали у животных, обнаруженных мертвыми в клетке, и у животных, умерщвленных на основании гуманной конечной точки по трем основным критериям - потеря подвижности и реакции, истощение с резко выраженным накоплением свободной жидкости в брюшной полости и осязаемое снижение температуры тела (животные были оценены как холодные на ощупь при удерживании в перчатках).

[00766] В день 22 исследования оставшихся выживших животных в группе со средой-носителем признали умирающими и исследование прекращали на основании гуманной конечной точки. Через два часа после последнего введения лекарственных средств животных умерщвляли, ткани собирали и сохраняли при минус восьмидесяти градусах Цельсия до последующей обработки.

Таблица 9. Группы исследования и режим дозирования для исследования выживаемости с использованием ES-2

Группа	№	Обработка	Введение дозы	Продукт	Объем введения дозы (мл/кг)	Уровень дозы (мг/кг)	ROA	Частота и продолжительность введения доз
1	10	Среда-носитель	До обеда	Среда-носитель	10		P.O.	BIDx22
			После обеда	Среда-носитель	10		P.O.	BIDx22
2	10	Вактосертиб	До обеда	Вактосертиб	10	25 мг/кг	P.O.	QD x 22 (5 дней/неделя)

			После обеда	Среда- носитель	10		P.O.	QDx22
3	10	EX-11	150	EX-11	10	150 мг/кг	P.O.	BIDx22

[00767] Результаты исследования выживаемости обобщены на **ФИГ. 7**. В общем выживаемость животных, обработанных с помощью EX-11, была значительно большей по сравнению с животными, обработанными средой-носителем. Эффект в отношении выживаемости был ассоциирован с задержкой визуального наблюдения прогрессирования заболевания, что проявляется улучшением подвижности и видимым истощением мышечной и жировой массы.

Пример F. Анализ жизнеспособности клеток FOXL2

[00768] EX-11 подвергали анализу на жизнеспособность клеток в клеточных линиях KGN и COV434. Клетки KGN получали из FOXL2^{C134W} AGCT 69-летней женщины с рецидивирующей метастатической GCT. Клетки COV434 получали из FOXL2WT JGCT 27-летней женщины с рецидивирующей метастатической GCT. Клетки высевали в трех повторностях в 96-луночные культуральные планшеты и обрабатывали с помощью девяти 3-кратных разбавлений EX-11 или DMSO в течение 6 дней (KGN) или 3 дней (Cov434), которые представляли собой 3 стадии удвоения клеток соответственно. Жизнеспособность оценивали с помощью Cell Titer Glo (Promega).

[00769] На **ФИГ. 8** показано, что клетки KGN, экспрессирующие FOXL2^{C134W}, были в > 70 раз более чувствительными к лечению с помощью EX-11, чем клетки COV434, экспрессирующие FOXL2 дикого типа. Значение IC₅₀ EX-11 в клетках KGN составляло 140 нМ, в то же время значение IC₅₀ EX-11 в клетках COV434 составляло более 10000 нМ. Эти данные показывают, что EX-11 может подавлять обусловленный FOXL2^{C134W} рост.

Пример G. Анализ pSmad2 Luminex в клеточной линии KGN

[00770] Клетки KGN инкубировали с тремя 10-кратными разбавлениями EX-11 или DMSO в течение 2 часов. Клетки собирали и лизировали, и концентрацию белка количественно определяли с помощью BCA. 10 мкг общего белка добавляли в аналитический планшет, предоставленный в наборе Milliplex TGFβ 6-plex с гранулами к GAPDH MapMate, и следовали инструкции изготовителя. Данные собирали на MagPix Xmap (Luminex).

[00771] На **ФИГ. 9** показано дозозависимое уменьшение pSmad2, с 17, 74 и 97% ингибированием пути, наблюдаемым при 10, 100 и 1000 нМ EX-11 соответственно. Эти данные показывают целевое ингибирование с помощью EX-11 и корреляцию между ингибированием пути TGFβ и гибелью клеток (из примера F, IC₅₀=140 нМ).

Пример H. Индуцированная TGFβ пролиферация в клеточной линии KGN

[00772] Клетки KGN и COV434 высевали в трех повторностях в 96-луночные культуральные планшеты и инкубировали в присутствии или в отсутствие TGFβ (1 нг/мл) в течение 6 или 7 дней соответственно. Пролиферацию измеряли с помощью Cell Titer

Glo.

[00773] На **ФИГ. 10** показано, что пролиферация клеток KGN (мутантных по FoxL2) была значительно увеличенной вследствие стимуляции с помощью TGFβ. Изменения в линии COV434 с FoxL2 дикого типа не наблюдались. Эти данные указывают на то, что путь передачи сигнала TGFβ увеличивает онкогенный потенциал мутации C134W FoxL2, и вмешательство с помощью EX-11 может обеспечить пользу.

Пример I. Анализ ТМА

[00774] Приобретали пять следующих друг за другом срезов микромассивов ткани со следующими показаниями: NSCLC (US Biolabs), мезотелиома (US Biolabs), типы рака яичника (US Biolabs и US BioMax), молочной железы (US Biolabs) и поджелудочной железы (US BioMax). Три среза с каждым показанием нагревали в печи, удаляли парафин и подвергали демаскировке антигена. Затем серийные срезы инкубировали в течение ночи при 4°C с антителами к биомаркерам пути TGFβ: pSmad2 (CST), αVβ6 (ProteinTech) и αSMA (CST). Затем срезы промывали и окрашивали конъюгированным с AF-647 вторичным антителом в течение 1 часа при комнатной температуре, промывали, окрашивали с помощью DAPI и покрывали покровным стеклом. Срезы визуализировали на слайд-сканере Olympus VS200 и MFI образца каждого пациента количественно определяли для каждой мишени на программном обеспечении CellSens.

[00775] В таблицах 10 и 11 показаны результаты анализа ТМА. "X" в таблице 10 означает, что маркер сверхэкспрессировался в срезах опухоли по сравнению с нормальной тканью при указанном показании. При раке молочной железы был показан высокий pSmad2 и αVβ6 во всех подтипах, что указывает на высокий уровень передачи сигнала TGFβ. При типах рака желудка и поджелудочной железы был показан высокий αSMA, что указывает на большой стромальный/фиброзный компонент в образцах. При AGCT был показан высокий pSmad2 и αSMA, а также высокая корреляция (r^2) между всеми тремя биомаркерами, что указывает на высокий уровень передачи сигнала TGFβ и высокий уровень фиброза.

Таблица 10. Сигнал биомаркера

		pSmad2	αVβ6	αSMA
Яичника	Серозный	X	X	
	Эндометриальный		X	
	Муцинозный			
	AGCT	X		X
	Другой			
Желудка	Диффузный			X

	Интестинальный			X
Молочной железы	ER +	X	X	
	PR +	X	X	
	HER2 +	X	X	
	TNBC	X	X	
Поджелудочной железы				X
Мезотелиома		X	X	

Таблица 11. Корреляция биомаркеров ("+" представляет собой $\leq 0,1$; "++" представляет собой $> 0,1 \leq 0,5$; и "+++" представляет собой $> 0,5$)

		pSmad2/αVβ6	pSmad2/αSMA	αSMA/αVβ6
Яичника	Серозный	++	+	+
	Эндометриальный	++	++	+
	Муцинозный	+	++	+
	AGCT	+++	++	+++
	Другой	++	+	+
Желудка	Диффузный	++	++	+
	Интестинальный	++	++	+
Молочной железы	ER +	++	+	+
	PR +	+++	+	+
	HER2 +	+	+	+
	TNBC	++	++	
Поджелудочной железы		++	++	+
Мезотелиома		++	+	+

Пример J. Анализ подавления гена CAF в первичном фибробласте легкого

[00776] Первичные дермальные фибробласты человека (ATCC) разделяли на четыре группы: DMSO -TGF β , DMSO +TGF β (1 нг/мл), 30 нМ EX-11 +TGF β (1 нг/мл) и 300 нМ EX-11 +TGF β (1 нг/мл). Клетки обрабатывали в течение 24 часов, затем

экстрагировали mRNA, определяли ее количество и подвергали обратной транскрипции. Проводили qPCR на следующие гены ассоциированных с раком фибробластов (CAF): ACTA2, FAP, ITGB1, CD9, TAGLN, ANTXR1, SOC1, Lamp5, Col1A2 и TGFβ1, с применением системы TaqMan в Quant Studio.

[00777] Как показано на **ФИГ. 11**, все гены, за исключением CD9, соответствовали одной тенденции. Наблюдали положительную регуляцию экспрессии генов при стимуляции с помощью TGFβ, которая дозозависимо реверсировалась (и в некоторых случаях уменьшалась по сравнению с исходным уровнем) с помощью EX-11. TAGLN, Lamp5 и TGFβ1 характеризовались наивысшей кратностью изменения экспрессии при стимуляции с помощью TGFβ (приблизительно в 2-3 раза); при этом все возвращались к исходному уровню с помощью 300 нМ EX-11. У FAP, SDC1 и Col1A2 экспрессия уменьшалась на приблизительно 20-30% от исходного уровня с помощью 300 нМ EX-11.

Пример К. Сингенная модель TNBC из EMT6

[00778] Целью данного исследования была оценка доклинической терапевтической эффективности in vivo комбинирования EX-11 со средством терапии на основе антитела к PD-L1 и/или антитела к PD-1 для лечения опухолей EMT6, ортотопически имплантированных в жировую ткань молочных желез самок мышей Balb/C.

[00779] Мышам Balb/C (возрастом 7-9 недель) ортотопически инокулировали в жировую ткань правой молочной железы клетки рака молочной железы EMT6 ($2,5 \times 10^5$) в 0,1 мл PBS. Измерения опухоли проводили с помощью цифровых штангенциркулей. Как только средний размер опухоли достигал примерно 85 мм³ (день 11), 120 мышей рандомизировали на 8 групп лечения (15 мышей на группу). Мышей обрабатывали в соответствии с параметрами, указанными в таблице 12.

Таблица 12. Параметры обработки для сингенной модели TNBC из EMT6

Группа	Обработка	Количество	Путь введения	*Частота и продолжительность введения доз	Уровень дозы (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)
1	Среда-носитель	15	PO	VID x 21 день	Н. д.	10
2	Антитело к PDL-1	15	IP	BIW x 3 недели	10 (первая доза), 5 (все последующие дозы)	10
3	EX-11	15	PO	VID x 21 день	75	10
4	EX-11	15	PO	VID x 21 день	150	10
5	Антитело к PDL-1	15	IP	BIW x 3 недели	10 (первая доза), 5 (все последующие дозы)	10

					ие дозы)	
	EX-11		PO	BID x 21 день	75	10
6	Антитело к PDL-1	15	IP	BIW x 3 недели	10 (первая доза), 5 (все последующ ие дозы)	10
	EX-11		PO	BID x 21 день	150	10
7	Антитело к PD-1	15	IP	BIW x 3 недели	10	10
8	Антитело к PD-1	15	IP	BIW x 3 недели	10	10
	EX-11		PO	BID x 21 день	150	10

[00780] Ингибитор на основе антитела к PD-L1, применяемый в данном исследовании, являлся продуктом BioXcell (№ по кат.: BE0101, № клона: 10F.9G2). Средства-носитель для ингибитора на основе антитела к PD-L1 представляла собой PBS. Ингибитор на основе антитела к PD-1, применяемый в данном исследовании, являлся продуктом BioXcell (№ по кат.: BE0146, № клона: RMP1-14). Средства-носитель для ингибитора на основе антитела к PD-1 представляла собой PBS. Эти ингибиторы вводили с помощью внутрибрюшинной инъекции (i. p.), дважды в неделю (BIW) в течение 3 недель. Средства-носитель для EX-11 представляла собой NMP (10%) + 20% Solutol в WFI (вода для инъекций) (90%). Средства-носитель, применяемая для EX-11, также применялась для группы исследования "средства-носитель". EX-11 и средства-носитель доставляли посредством зондового питания (p. o.), дважды в сутки (BID) в течение 21 дня.

[00781] Значения веса тела и объема опухоли измеряли дважды в неделю. Значения объема опухоли измеряли в двух измерениях с применением штангенциркуля и объем выражали в мм³ с применением формулы: $V = (L \times W \times W) / 2$, где V представляет собой объем опухоли, L представляет собой длину опухоли (самое длинное измерение опухоли), и W представляет собой ширину опухоли (самое длинное измерение опухоли, перпендикулярное к L). Указанное ингибирование роста опухоли (TGI) представляло собой TGI в последний день исследования, и его выражали в виде среднего % Δ ингибирования и рассчитывали с применением следующей формулы: $[(C - C_0) - (T - T_0) / (C - C_0)] * 100\%$, где C означает объем опухоли в случае среды-носителя в последний день исследования, C₀ означает объем опухоли в случае среды-носителя в первый день введения доз, T означает объем опухоли в случае обработки в конкретный день введения доз, и T₀ означает объем опухоли в группе обработки в первый день введения доз.

[00782] Первая фаза исследования представляла собой фазу введения доз и заканчивалась в день 21, где 3 животных умерщвляли и плазму крови и образцы опухолей собирали для анализа биомаркеров. Оставшихся 12 животных отслеживали без введения

доз для определения средней выживаемости. Конечные точки в моменты до истечения 50 дней были следующими: 1) объем опухоли, превышающий 3000 мм³, 2) потеря веса тела более 20% в течение 3 последовательных дней с первого дня обработки, 3) мышь с изъязвлением опухоли, составляющим примерно 25% или больше поверхности опухоли, и 4) тяжелая дегидратация, гипотермия, аномальное/затрудненное дыхание, сонливость, очевидная боль, диарея, кожные поражения, неврологические симптомы, нарушенная подвижность (неспособность есть или пить) из-за значительной брюшной водянки и увеличенной брюшной полости, астазия, непрерывное положение на животе или на боку, признаки мышечной атрофии, паралитическая походка, клоническая судорога, тонические судороги, постоянное кровотечение из отверстий тела.

[00783] Индивидуальные кривые роста опухолей для каждой группы обработки показаны на **ФИГ. 13А - 13Н**. Антитело к PD-L1 или антитело к PD-1 в случае обработки одним средством не приводили к значимому подавлению роста опухоли (TGI) по сравнению со средой-носителем. EX-11 при 75 мг/кг в случае обработки одним средством не приводило к значимому TGI, но 150 мг/кг EX-11 в случае обработки одним средством приводило к значимому TGI, составляющему 37% ($p=0,04$) (**ФИГ. 12I**). Комбинация антитела к PD-L1 и EX-11 при 75 мг/кг приводила к значимому TGI, а комбинация антитела к PD-L1 и EX-11 при 150 мг/кг приводила к значимому подавлению роста опухоли, составляющему 65% ($p < 0,0001$) (**ФИГ. 12I**), и приводила к значимому повышению средней выживаемости по сравнению с таковой для среды-носителя, составляющему 17% ($p=0,0136$) (**ФИГ. 12J** и таблица 13). Комбинация антитела к PD-1 и EX-11 при 150 мг/кг приводила к значимому TGI, составляющему 34% по сравнению со средой-носителем ($p=0,049$), но которое не было значимым при сравнении с EX-11 в случае обработки одним средством (**ФИГ. 12K**). Однако, комбинация антитела к PD-1 и EX-11 при 150 мг/кг приводила к значимому повышению средней выживаемости по сравнению со средой-носителем на 26% ($p=0,0011$) и по сравнению антителом к PD-1 в случае обработки одним средством на 38% ($p=0,00256$), как показано на **ФИГ. 12L** и в **таблице 13**. Опухоли во всех группах, получавших обработку с помощью EX-11, были значительно более податливыми, чем опухоли в группах, получавших среду-носитель, антитело к PD-L1 в виде одного средства или антитело к PD-1 в виде одного средства, что указывает на уменьшение внутриопухолевого давления. Это количественно определяли путем измерения величины сжатия опухоли, достигаемой вдоль длинной оси опухоли, по сравнению с первоначальным несжатым измеренным значением, как показано на **ФИГ. 12M**. Фигуры создавали в GraphPad Prism.

Таблица 13. Среднее количество дней выживания мышей в различных группах обработки

Группа	Среднее выживание (дни)
Среда-носитель	23

PD-L1	25
EX-11, 150 мг/кг	25
EX-11+PD-L1	29 (16% увеличение по сравнению с aPD-L1) (p=0,0136)
PD-1	21
EX-11, 150 мг/кг+PD-1	29 (38% увеличение по сравнению с aPD-1) (p=0,0025)

Пример L. Сингенная модель TNBC 4T1

[00784] Целью данного исследования была оценка преคลินิกческой терапевтической эффективности *in vivo* комбинирования EX-11 со средством терапии на основе антитела к PD-1 для лечения опухолей 4T1, экспрессирующих люциферазу (4T1-luc), имплантированных в гомологичную область в жировую подушку молочной железы самок мышей Balb/C.

[00785] Самок мышей Balb/C (возрастом 6-8 недель) в гомологичной области в жировой подушке правой молочной железы инокулировали клетками рака молочной железы 4T1 (3×10^5) в 0,1 мл PBS. Измерения опухоли проводили с помощью цифровых штангенциркулей. Как только средний размер опухоли достигал примерно 90 мм³ (день 11), 60 мышей рандомизировали на 6 групп лечения (10 мышей на группу). Мышей обрабатывали в соответствии с параметрами, указанными в таблице 14.

Таблица 14. Параметры обработки для сингенной модели TNBC из 4T1

Группа	Обработка	Количество	Путь введения	*Частота и продолжительность введения дозы	Уровень дозы (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)
1	Средо-носитель	10	PO	ВІD x 21 день (с интервалом 12 ч)	Н. д.	10
2	Антитело к PD1	10	IP	ВІW x 3 недели	10	10
3	EX-11	10	PO	ВІD x 21 день (с интервалом 12 ч)	75	10
4	EX-11	10	PO	ВІD x 21 день (с интервалом 12 ч)	150	10
5	Антитело к PD1	10	IP	ВІW x 3 недели	10	10
	EX-11		PO	ВІD x 21 день (с интервалом 12 ч)	75	10

6	Антитело к PD1	10	IP	BIW x 3 недели	10	10
	EX-11		PO	BID x 21 день (с интервалом 12 ч)	150	10

[00786] Ингибитор на основе антитела к PD-1, применяемый в данном исследовании, являлся продуктом BioXcell (№ по кат.: BE0146, № клона: RMP1-14). Среда-носитель для ингибитора на основе антитела к PD-1 представляла собой PBS. Лекарственное средство вводили с помощью внутривенной инъекции (i. p.), дважды в неделю (BIW) в течение 3 недель. Среда-носитель для EX-11 представляла собой NMP (10%) + 20% Solutol в WFI (вода для инъекций) (90%). Среда-носитель, применяемая для EX-11, также применялась для группы исследования "среда-носитель". EX-11 и среду-носитель доставляли посредством зондового питания (p. o.), дважды в сутки (BID) в течение 21 дня.

[00787] Значения веса тела и объема опухоли измеряли дважды в неделю. Значения объема опухоли измеряли в двух измерениях с применением штангенциркуля и объем выражали в мм³ с применением формулы: $V=(L \times W \times W)/2$, где V представляет собой объем опухоли, L представляет собой длину опухоли (самое длинное измерение опухоли), и W представляет собой ширину опухоли (самое длинное измерение опухоли, перпендикулярное к L). Указанное подавление роста опухоли (TGI) представляло собой таковое в последний день исследования, и его выражали в виде среднего % Δ подавления, рассчитанного с применением следующей формулы: $[(C-C_0)-(T-T_0)/(C-C_0)] \times 100\%$, где C означает объем опухоли в случае среды-носителя в последний день исследования, C₀ означает объем опухоли в случае среды-носителя в первый день введения доз, T означает объем опухоли в случае обработки в конкретный день введения доз, и T₀ означает объем опухоли в группе обработки в первый день введения доз.

[00788] Фаза введения доз исследования составляла 21 день. В конце исследования животным вводили с помощью инъекции люцеферин, затем умерщвляли. Для оценки метастазирования проводили визуализацию ткани легкого и печени ex vivo. Конечные точки в моменты до истечения 21 дней были следующими: 1) объем опухоли, превышающий 2000 мм³, 2) потеря веса тела более 20% в течение 3 последовательных дней с первого дня обработки, 3) мышшь с изъятием опухоли, составляющим примерно 25% или больше поверхности опухоли, и 4) тяжелая дегидратация, гипотермия, аномальное/затрудненное дыхание, сонливость, очевидная боль, диарея, кожные поражения, неврологические симптомы, нарушенная подвижность (неспособность есть или пить) из-за значительной брюшной водянки и увеличенной брюшной полости, астазия, непрерывное положение на животе или на боку, признаки мышечной атрофии, паралитическая походка, клоническая судорога, тонические судороги, постоянное кровотечение из отверстий тела.

[00789] Индивидуальные кривые роста опухолей для каждой группы обработки

показаны на **ФИГ. 13А - 13F**. Антитело к PD-1 в случае обработки одним средством не приводило к значимому подавлению роста опухоли (TGI) по сравнению со средой-носителем. EX-11 при 75 мг/кг в случае обработки одним средством не приводил к значимому TGI, но EX-11 при 150 мг/кг в случае обработки одним средством приводил к значимому TGI, составляющему 38% ($p=0,0254$). Комбинация антитела к PD-1 и EX-11 при 75 мг/кг не приводила к значимому TGI по сравнению со средой-носителем, но комбинация антитела к PD-1 и EX-11 при 150 мг/кг приводила к значимому TGI, составляющему 50% по сравнению со средой-носителем ($p=0,0002$).

[00790] Как показано на **ФИГ. 13G**, анализ легкого *ex vivo* показал значимое снижение люминесценции по сравнению с таковым для среды-носителя в случае антитела к PD-1 при обработке одним средством и комбинации антитела к PD-1 и EX-11 при 150 мг/кг ($p=0,0014$ и $0,0056$ соответственно). Как показано на **ФИГ. 13H**, анализ печени *ex vivo* показал значимое снижение люминесценции по сравнению с таковым для среды-носителя в случае антитела к PD-1 при обработке одним средством ($p=0,0322$) и более сильное снижение люминесценции по сравнению с таковым для среды-носителя в случае EX-11 при 150 мг/кг в виде одного средства ($p=0,004$). Комбинация антитела к PD-1 и EX-11 при 75 мг/кг, но не при 150 мг/кг, также показала значимое снижение люминесценции по сравнению с таковым для среды-носителя ($p=0,0208$). Фигуры создавали в GraphPad Prism.

Пример М. Сингенное исследование меланомы из Cloudman S91

[00791] Целью данного исследования была оценка преคลินิกической терапевтической эффективности *in vivo* EX-11 +/- средство терапии на основе антитела к PD-1 для лечения подкожной модели меланомы Cloudman S91 у мышей DBA/2.

[00792] Самок мышей DBA/2 (возрастом 7-9 недель) подкожно инокулировали в область правого бока клетками меланомы Cloudman S91 (2×10^5) в 0,1 мл PBS. Как только средний размер опухоли достигал примерно 100 мм^3 (день 19), 60 мышей рандомизировали на 6 групп лечения (10 мышей на группу). Мышей обрабатывали в соответствии с параметрами, указанными в таблице 15.

Таблица 15. Параметры обработки для сингенного исследования меланомы Cloudman S91

Группа	Обработка	Количество	Путь введения	*Частота и продолжительность введения доз	Уровень дозы (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)	Раствор дозы (мг/мл)
1	Среда-носитель	10	РО	ВИД x 21 день (с интервалом 12 ч)	Н. д.	10	0
2	Антитело к PD1	10	IP	ВИВ x 3 недели	10	10	1

3	EX-11	10	PO	BID x 21 день (с интервалом 12 ч)	75	10	7,5
4	EX-11	10	PO	BID x 21 день (с интервалом 12 ч)	150	10	15
5	Антитело к PD1	10	IP	BIW x 3 недели	10	10	1
	EX-11		PO	BID x 21 день (с интервалом 12 ч)	75	10	7,5
6	Антитело к PD1	10	IP	BIW x 3 недели	10	10	1
	EX-11		PO	BID x 21 день (с интервалом 12 ч)	150	10	15

[00793] Ингибитор на основе антитела к PD-1, применяемый в данном исследовании, являлся продуктом Crownbio/OEM (№ по кат.: CVP033, № партии: 0920L765). Среда-носитель для ингибитора на основе антитела к BD-1 представляла собой PBS. Лекарственное средство вводили с помощью внутривенной инъекции (i. p.), дважды в неделю (BIW) в течение 3 недель. Среда-носитель для EX-11 представляла собой 10% Tween-20, 90% ddH₂O. Среда-носитель, применяемая для EX-11, также применялась для группы исследования "среда-носитель". EX-11 и среду-носитель доставляли посредством зондового питания (p. o.), дважды в сутки (BID) в течение 21 дня.

[00794] Значения веса тела и объема опухоли измеряли 3 раза в неделю. Значения объема опухоли измеряли в двух измерениях с применением штангенциркуля и объем выражали в мм³ с применением формулы: $V = (L \times W \times W) / 2$, где V представляет собой объем опухоли, L представляет собой длину опухоли (самое длинное измерение опухоли), и W представляет собой ширину опухоли (самое длинное измерение опухоли, перпендикулярное к L).

[00795] Исследование прекращали через 50 дней после инокуляции. Статистический анализ отличия среднего значения объема опухолей и общей выживаемости среди групп проводили в GraphPad Prism. Конечные точки в моменты до истечения 50 дней были следующими: 1) объем опухоли, превышающий 3000 мм³, 2) потеря веса тела более 20% в течение 3 последовательных дней с первого дня обработки, 3) мышь с изъятием опухоли, составляющим примерно 25% или больше поверхности опухоли, и 4) тяжелая дегидратация, гипотермия, аномальное/затрудненное дыхание,

сонливость, очевидная боль, диарея, кожные поражения, неврологические симптомы, нарушенная подвижность (неспособность есть или пить) из-за значительной брюшной водянки и увеличенной брюшной полости, астазия, непрерывное положение на животе или на боку, признаки мышечной атрофии, паралитическая походка, клоническая судорога, тонические судороги, постоянное кровотечение из отверстий тела.

[00796] Увеличение выживаемости было обнаружено в группе EX-11 (75 мг/кг) + антитело к PD-1 по сравнению с контрольным образцом со средой-носителем ($P=0,0055$) (ФИГ. 14А). Это также верно для группы EX-11 (150 мг/кг) + антитело к PD-1 по сравнению с контрольным образцом со средой-носителем ($P=0,0377$). Мыши, которые получали либо EX-11 отдельно, либо антитело к PD-1 отдельно, не проявляли увеличения выживаемости по сравнению с контрольным образцом со средой-носителем. В соответствии с такими результатами исследования подмножество мышей в группах EX-11+антитело к PD-1 отвечали на лечение, поскольку скорость роста их опухоли была снижена по сравнению с резистентными к обработке мышами в этих же группах (ФИГ. 14F и 14G). Скорость роста опухоли резистентных к обработке мышей была очень схожей со скоростью роста опухолей в группах, получавших среду-носитель, EX-11 отдельно и антитело к PD-1 отдельно. Фигуры создавали в GraphPad Prism.

Пример N. Модель кахексии

[00797] Передача сигнала TGF- β 1 регулирует прогрессирование рака яичника во время начального канцерогенеза, диссеминации опухоли и восстановления асцита через брюшную полость. Светлоклеточная карцинома представляет собой особенно агрессивный и резистентный к терапии подтип эпителиального рака яичника. Модель светлоклеточной карциномы из ES-2 in vivo применяли для тестирования эффективности EX-11 в снижении опухолевой нагрузки яичника, определяемой с помощью оценки объема свободной жидкости в брюшной полости. Поскольку передача сигнала ALK5 может регулировать рост и истощение мышц, тестировали эффективность EX-11 в предупреждении индуцированной раком яичника кахексии. Здоровье мышц оценивали с применением гистологической оценки ткани сердечной мышцы и путем сравнения общего веса задней конечности между разными группами обработки.

[00798] Самкам бестимусных голых мышей возрастом шестнадцать недель вводили инъекцию двух миллионов клеток ES-2-luc. Применяемые клетки собирали и ресуспендировали в четырехстах микролитрах PBS и имплантировали посредством i. p.-инъекции. Через пять дней после имплантации клеток мышей рандомизировали и распределяли по десять животных на группу в тестируемую группу или контрольную группу со средой-носителем. Рандомизацию проводили на основе веса. Наличие биолуминесценции было проверено у исследуемых животных с подтверждением прогрессирования заболевания перед введением доз, которое начиналось на пятый день.

[00799] Все соединения растворяли в TWEEN20 (10%) в воде и вводили посредством зондового питания. Перед введением суспензии лекарственных средств подвергали воздействию ультразвука в течение пятнадцати минут для создания

мелкодисперсной суспензии. Мышам вводили дозу EX-11 на уровне, составляющем сто и пятьдесят мг/кг дважды в сутки.

[00800] Смертность регистрировали у животных, обнаруженных мертвыми в клетке, и у животных, умерщвленных на основании гуманной конечной точки по трем основным критериям - потеря подвижности и реакции, истощение с резко выраженным накоплением свободной жидкости в брюшной полости и осязаемое снижение температуры тела (животные были оценены как холодные на ощупь при удерживании в перчатках).

[00801] В день 22 исследования оставшихся выживших животных в группе со средой-носителем признали умирающими и исследование прекращали на основании гуманной конечной точки. Через два часа после последнего введения лекарственного средства животных умерщвляли, свободную жидкость в брюшной полости собирали с применением 1-мл шприца, оснащенного иглой калибра 21G, и распределяли в предварительно взвешенные конические пробирки объемом пятнадцать миллилитров для оценки веса. Ткани собирали и фиксировали формалином для гистологической оценки, а также иллюстративные образцы быстро замораживали и сохраняли при минус восьмидесяти градусах Цельсия до последующей обработки. Всю правую заднюю конечность отделяли в тазобедренном суставе, кожу удаляли, и образцы замораживали и сохраняли для анализа веса. Однопометных животных без имплантатов применяли для сравнения с не болезненными тканями, такими как мышца и сердце.

[00802] **На ФИГ. 15A и 15B** обобщены результаты, которые указывают на то, что обработка с помощью EX-11 при 150 мг/кг может задерживать прогрессирование заболевания в модели светлоклеточной карциномы яичника с применением клеток ES-2-luc, имплантированных самкам бестимусных голых мышей. Сравнение объема свободной жидкости в брюшной полости, собранной у животных, обработанных с помощью EX-11 и среды-носителя, показывает снижение общего объема жидкости в обработанной с помощью EX-11 группе (**ФИГ. 15A**). Были зарегистрированы более высокие значения веса всей задней конечности для обработанной с помощью EX-11 группы по сравнению с животными, обработанными средой-носителем (**ФИГ. 15B**).

Пример О. Модель переносимости

[00803] Вактосертиб и PF-06952229 представляют собой два дополнительных низкомолекулярных ингибитора ALK5, которые являются конкурентами EX-11. Оба соединения в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний. Целью данного исследования была оценка преклинической переносимости EX-11 *in vivo* по сравнению с вактосертибом и PF-06952229 у бестимусных голых мышей и приблизительное определение предела безопасности каждого лекарственного средства.

[00804] Самок бестимусных голых мышей (возрастом 6-8 недель) рандомизировали в одну из 12 групп по варианту обработки (n=3 на группу) (таблица 16) и взвешивали перед введением доз. Мышам вводили дозы посредством зондового питания либо один раз в сутки (QD), либо дважды в сутки (BID) в течение пяти дней. Среда-носитель для EX-

11 и вактосертиба (Vacto) представляла собой 10% Tween-20, 90% ddH₂O. Среда-носитель для PF-06952229 (PF) представляла собой 10% DMSO, 40% PEG300, 5% Tween-80, 45% солевого раствора. Для группы со средой-носителем отдельно в данном исследовании применяли среду-носитель PF-06952229. В конце каждого дня в течение 10 дней мышей взвешивали и записывали симптомы токсичности (если они присутствовали). Количественное определение общей токсичности проводили на основе количества и тяжести симптомов для каждой когорты. Предел безопасности определяли в конце 10 дня на основе следующего уравнения: (максимальная переносимая доза)/(минимальная эффективная доза).

Таблица 16. Группа по варианту обработки исследования

Доза	EX-11 (BID)	Vacto (QD)	Vacto (BID)	PF (BID)
1000 мг/кг	X			
300 мг/кг	X	X	X	X
150 мг/кг		X	X	X
50 мг/кг		X	X	X
Среда-носитель				X

[00805] Никакой значительной потери веса не наблюдалось ни у одной мыши в любой группе, за исключением мыши № 3 в когорте с 300 мг/кг (BID) вактосертиба. У этой мыши проявлялась дозолимитирующая токсичность (DLT) к 4 дню с потерей 18% веса. Мышам обеспечивали перерыв в дозировании, и к 10 дню вес восстановился в пределах 5,5% от их первоначального веса. В группах с обработкой с помощью EX-11 не наблюдали выявляемой токсичности ни у одной мыши при дозе 300 или 1000 мг/кг (BID).

[00806] Минимальная эффективная доза EX-11 на основе предыдущих исследований с EX-11 составляла 150 мг/кг (BID). Это означает, что предел безопасности EX-11 составляет более чем 6,7-кратное увеличение ($1000/150=6,7$) минимальной эффективной дозы (MED) в данной модели или равняется ему.

[00807] В группах с обработкой вактосертибом мыши демонстрировали хорошие результаты при дозе 150 и 300 мг/кг (QD). Слабую, но переносимую токсичность наблюдали при дозе 150 мг/кг (BID). Мыши испытывали DLT при дозе 300 мг/кг (BID). Минимальная эффективная доза вактосертиба на основе исследований на животных находится в диапазоне от 25 до 40 мг/кг (QD), хотя людям в клинических испытаниях введение доз осуществляли BID при сопоставимых концентрациях в пересчете на мг/кг. Это означает, что предел безопасности для вактосертиба вероятно находится в диапазоне от 3,75- до 6-кратного увеличения ($150/40=3,75$) ($150/25=6$) MED в данной модели.

[00808] В группах с обработкой с помощью PF-06952229 мыши испытывали DLT при 150 мг/кг (BID) и выше. Было показано, что минимальная эффективная доза составляет 30 мг/кг (BID) в исследованиях на животных. Поскольку в исследовании авторов настоящего изобретения PF-06952229 переносился только при 50 мг/кг (BID), данные указывают на то, что предел безопасности для данного лекарственного средства

характеризуется примерно 1,7-кратным увеличением ($50/30=1,7$) по сравнению с MED в данной модели. Не наблюдали выявляемой токсичности в контрольной группе с обработкой средой-носителей.

[00809] Таким образом, предполагается, что EX-11 характеризуется большим пределом безопасности, чем как вактосертиб, так и PF-06952229, в пределах 5-дневного окна введения доз и 10-дневного периода наблюдения.

Пример Р. Анализ с использованием Nanostring

[00810] Цель данного исследования заключалась в том, чтобы определить дифференциальные паттерны экспрессии генов (DGE) в опухолях 4T1, EMT6 и S91, обработанных с помощью EX-11+ингибитор иммунных контрольных точек (ICI), EX-11 отдельно, ICI отдельно, или контроле со средой-носителем. Для цели данного исследования ICI=антитело к PD-1 или антитело к PD-L1, как указано.

[00811] Для анализов NanoString применяли опухоли из следующих трех сингенных моделей рака.

№ исследования	Клеточная линия	Мышиная модель
1	4T1 (трижды отрицательный рак молочной железы [TNBC])	Мыши Balb/c
2	EMT6 (TNBC)	Мыши C3H
3	S91 (меланома)	Мыши DBA/2

[00812] Выделяли РНК из замороженных опухолей от ≥ 3 мышей на группу с применением Direct-Zol RNA Miniprep (Zymo Research). Группы по варианту обработки и количество мышей/опухолей, применяемых для последующих процедур применения, указаны в таблице 17 (R=группа с клиническим ответом, NS=группа с отсутствием клинического ответа).

Таблица 17. Группы по варианту обработки и количество мышей для каждого исследования

Исследование	Группа	Мыши
4T1	Среда-носитель	9
	aPD-1	6
	EX-11	7
	EX-11+aPD-1	4
EMT6	Среда-носитель	3
	aPD-1	3
	EX-11	3
	aPD-L1	3
	EX-11+aPD-1	3

	EX11+aPD-L1	3
S91	Среда-носитель	9
	aPD-1	8
	EX-11	7
	EX-11+aPD-1 (NS)	12
	EX-11+aPD-1 (R)	5

[00813] Объединяли равные концентрации РНК каждой опухоли в пределах каждой группы. Двести нг РНК на группу применяли для последующих процедур применения. Три отдельные панели NanoString nCounter применяли согласно протоколу: 1) Fibrosis, 2) PanCancer Pathways, 3) Immunology. Файлы с необработанными данными RCC загружали в программное обеспечение nCounter 4.0, где количество единиц нормализовали к генам "домашнего хозяйства". Перечень генов в каждой панели объединяли в одну электронную таблицу для последующих анализов. Для генов, находящихся в панели ≥ 1 , применяли средние рассчитанные значения. Программное обеспечение RStudio применяли для создания тепловых карт сигнатур DGE в каждом исследовании для каждой группы. Ingenuity Pathway Analysis (IPA) применяли для определения путей передачи сигнала с нарушенной регуляцией в каждом исследовании для каждой группы.

[00814] В случае анализов с помощью RStudio тепловые карты обеспечивали получение заметных паттернов DGE в каждом исследовании и в каждой группе. Возможно, наиболее поразительным результатом был таковой в S91 при EX-11+антитело к PD-1 или антитело к PD-L1 (ICI) (группа с клиническим ответом) по сравнению с S91 при EX-11+ICI (группа с отсутствием клинического ответа). Группа с отсутствием клинического ответа была объединена в кластер рядом с контрольной группой со средой-носителем, при этом группа с клиническим ответом была объединена в кластер, расположенный более отдалено от группы с отсутствием клинического ответа и контрольной группы, чем от всех других групп в исследовании. Это указывает на то, что уменьшенная скорость роста опухоли в группе с клиническим ответом является результатом дифференциального паттерна экспрессии генов, индуцированного с помощью комбинации EX-11+ICI, при этом такой результат не наблюдается в группе с отсутствием клинического ответа по еще не ясным причинам.

[00815] В случае анализов IPA было определено, что путь представления антигена (APP) является путем передачи сигнала с наиболее нарушенной регуляцией при применении EX-11 отдельно и/или EX-11+ICI (в зависимости от исследования) по сравнению с группами со средой-носителем и/или ICI отдельно. Это являлось общей характерной особенностью во всех трех исследованиях. Эти данные указывают на то, что EX-11 положительно регулирует APP в опухолях и что добавление ICI часто усиливает данный эффект (**ФИГ. 16**).

[00816] Таким образом, эти результаты привели к формированию гипотезы, что положительная регуляция APP с помощью EX-11 увеличивает ответ на ICI с

обеспечением противоопухолевого иммунитета.

Пример Q. Исследование фиброза легкого, индуцированного блеомицином

[00817] Фиброз, образование из избытка соединительной ткани, вызывающее уплотнение стромы и образование рубцов, является отличительным признаком рака. Не более 20% типов рака связаны с хроническим связанным с воспалением фиброзом, включая гепатоцеллюлярный рак, типы рака желудка, пищевода, головы и шеи, толстой кишки, поджелудочной железы, шейки матки и вульвы. Вклад фиброза в раннее развитие рака остается неясным; однако, полагают, что при некоторых распространенных солидных опухолях фиброзные ткани выполняют роль барьера, предотвращающего проникание в опухолевую ткань терапевтических средств, наподобие средства химиотерапии или биологических препаратов. Кроме того, считается, что сильно фиброзная ткань участвует в исключении попадания иммунных клеток в ядро опухоли, что обеспечивает создание фенотипов "иммунного исключения" или "иммунной пустыни". Для оценки противофиброзных свойств Ex-11 использовали профилактическую модель фиброза легкого, индуцированного блеомицином, у самцов мышей C57BL/6 и оценивали различные конечные точки.

[00818] Все мыши в данном исследовании представляли собой самцов мышей C57BL/6 возрастом 8 недель, приобретенных у Taconic. В день -2 перед введением блеомицина всех животных взвешивали и распределяли на группы по 10 мышей в каждой (таблица 18) так, чтобы каждая группа животных содержала животных с аналогичными значениями веса тела.

Таблица 18. Группы обработки и параметры исследования

Группа	Количество	Название группы	Обработка (дни -1-21)	Параметры прижизненного исследования	Измерения и сбор для анализа
1	10	Не получавшие лечение	Среда-носитель	Значения веса тела 3х/неделя Ежедневное наблюдение	Значения веса тела
2	10	Блеомицин+среда-носитель	Среда-носитель		Значения веса легких
3	10	Блеомицин+Ex-11, 75 мг/кг (150 мг/кг в сутки)	PO, BID		Легкие, наполненные воздухом и фиксированные в формалине
4	10	Блеомицин+пирфенидон, 100 мг/кг	PO, BID		для H&E- и MT-окрашивания

		(200 мг/кг в сутки)			для оценки по шкале Эшкрофта, воспаления и фиброза
--	--	------------------------	--	--	--

[00819] В день 0 животных интратрахеально обрабатывали с помощью 1,5 Ед./кг блеомицина (номер по каталогу Blenoxane NDC 61703-323-22, Hospira Pharmaceutical), за исключением группы 1, которой вводили нормальный солевой раствор через ротоглотку, чтобы она служила в качестве здоровой не получавшей лечение контрольной группы. Средство профилактического лечения вводили с минус первого дня перед введением блеомицина до дня 21 после введения блеомицина. В день 21 вводили только утреннюю дозу. Животных брали для анализа в день 21 и измеряли вес легких. Значения веса тела всех мышей записывали по меньшей мере три раза в неделю, начиная со дня -2 и заканчивая в день сбора для анализа, день 21. Пирфенидон применяли в качестве положительного контрольного соединения, поскольку он представляет собой одобренное FDA лекарственное средство для лечения идиопатического пневмофиброза (IPF) у людей. Все соединения получали в 10% Tween-20 в воде; однородную суспензию составляли с применением магнитной мешалки.

[00820] Только одно животное в группе с пирфенидоном погибло во время исследования; все остальные животные выжили. В конце исследования все ткани легкого взвешивали и фиксировали для гистологического изучения, которое проводил подготовленный патоморфолог, которому не были известны группы обработки. В частности, целые легкие из каждой мыши заливали парафином в один блок. Два препарата на предметных стеклах из каждого блока разрезали до глубины главных бронхов (около центра каждой доли) и окрашивали либо гематоксилином и эозином (H&E), либо трихромом по Массону (MT). Сертифицированный ветеринар-патоморфолог оценивал стеклянные предметные стекла с применением световой микроскопии. Срезы легких оценивали по шкале баллов в соответствии со способами, описанными ниже, оценивая пять выбранных произвольным образом участков в каждой ткани. Получали срезы фиксированных легких и срезы соединительной ткани окрашивали с помощью H&E или MT. Применяли различные параметры оценивания патологии для определения среднего балла по шкале Эшкрофта, а также среднего уровня воспаления и отложения коллагена, свидетельствующего о фиброзе.

[00821] Параметры оценивания по шкале баллов фиксированных формалином срезов легких:

модифицированная шкала Эшворта: H&E-окрашенные срезы легких оценивали по шкале баллов в соответствии с модифицированной шкалой Эшкрофта. Баллы для пяти иллюстративных полей микроскопа с увеличением 200x на образец усредняли с получением среднего балла для каждого животного.

- 0 степень=нормальное легкое;
- 1 степень=минимально выявляемое утолщение альвеолярных стенок;
- 2 степень=слабое утолщение альвеолярных стенок;
- 3 степень=умеренное сплошное утолщение стенок с фиброзными узлами;
- 4 степень=утолщенная перегородка и сливающиеся фиброзные массы, составляющие в сумме менее 10% поля микроскопа;
- 5 степень=усиленный фиброз с четко выраженным повреждением структуры легкого и образованием фиброзных тяжей или небольших фиброзных масс в пределах 10-50% поля микроскопа;
- 6 степень=большие сплошные фиброзные массы, подтвержденные в пределах более 50% поля микроскопа;
- 7 степень=тяжелое искажение структуры и большие фиброзные участки;
- 8 степень=общее разрушение в результате фиброза легкого в пределах поля микроскопа.

Воспаление: данный признак включал инфильтрацию/агрегацию лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов. Инфильтраты из воспалительных клеток оценивали по шкале баллов в Н&Е-окрашенных срезах и классифицировали по степеням тяжести по шкале 0-5:

- 0=не присутствуют;
- 1=минимальные;
- 2=слабые;
- 3=умеренные;
- 4=выраженные;
- 5=тяжелые.

Увеличенный уровень коллагена (фиброз): данный признак оценивали по шкале баллов в МТ-окрашенных срезах в соответствии с масштабом и на основе относительного содержания отложений коллагена на уровне, выше исходного:

- 0=нормальные уровни коллагена;
- 1=минимально увеличенные (<10% пораженного легкого);
- 2=слабо увеличенные (10-25% пораженного легкого);
- 3=умеренно увеличенные (26-50% пораженного легкого);
- 4=выражено увеличенные (51-75% пораженного легкого);
- 5=тяжело увеличенные (>75% пораженного легкого).

[00822] Все животные достигали конца исследования в день 21, за исключением одного животного в группе 4 (группа с пирфенидоном). Вес тела всех исследуемых животных на протяжении всего исследования показан на **ФИГ 19А**. В данной модели не регистрировали тяжелой потери веса, составляющей более 5-10%, ни в одной из групп обработки, в том числе при введении доз Ex-11 при 75 мг/кг дважды в сутки. Наибольший процент изменения веса наблюдали в группе 4 в день 9 со средним значением, составляющим -1,2%. В общем во всех группах обработки наблюдалась хорошая

переносимость.

[00823] После завершения исследования определяли общий вес легких. Болезненные легкие весили значительно больше (группа 2), и при обработке животных с помощью Ex-11 или соединения-конкурента пирфенидона наблюдали значительное уменьшение веса легкого (**ФИГ. 18В**). При нормализации значений веса легких к общему весу животных (что также известно как индекс веса легких) отличие между группами с блеомицином/средой-носителем и с блеомицином/с Ex-11 было все еще статистически значимым (**ФИГ. 18С**).

[00824] На **ФИГ. 18D** показаны средние баллы при оценке всех доступных легких от исследуемых животных при оценке пяти выбранных произвольным образом участков ткани каждого легкого. Подготовленный патоморфолог определял балл Эшкрофта, а также среднее воспаление с применением H&E-окрашенной ткани. Средний значение фиброза/отложения коллагена определяли с применением окрашенной трихромом по Массону ткани с окрашиванием красным цветом кератиновых и мышечных волокон, синим или зеленым цветом - коллагена, светло-красным или розовым - цитоплазмы, и цветом от темно-коричневого до черного - ядер клеток. Отличие между группой 2 (блеомицин/среда-носитель) и группой 3 (блеомицин/Ex-11) показывает высоко статистически значимое снижение среднего балла при применении обычного однофакторного анализа ANOVA (балл Эшкрофта: скорректированное р-значение: 0,0002, среднее воспаление легкого: скорректированное р-значение: < 0,0001, среднее значение фиброза легкого/отложения коллагена: скорректированное р-значение: 0,0002). На **ФИГ. 19E-L** показаны иллюстративные изображения при увеличении 40X для каждой группы обработки при применении H&E- и MT-окрашивания соответственно.

Пример R. Экспрессия HLA в клеточной линии KGN

[00825] Клетки KGN обрабатывали с помощью 30 нМ EX-11, 300 нМ EX-11 или DMSO в отсутствие или в присутствии 1 нг/мл TGFβ в течение 72 часов. Затем клетки промывали, собирали и инкубировали в темноте при 4°C в течение 1 часа с антителом к пан-HLA I класса, конъюгированным с PE (№ по кат. BD Pharmingen 560168). Клетки промывали и анализировали с помощью проточной цитометрии на Attune NxT.

[00826] Как показано на **ФИГ. 19**, экспрессия HLA I класса была подавлена стимуляцией TGFβ, при этом подавление было обращено вспять с помощью обработки EX-11. В отсутствие TGFβ EX-11 дозозависимым образом увеличивало экспрессию HLA I класса не более чем в 2 раза.

Пример S. Иммунное фенотипирование TMA

[00827] Приобретали пять следующих друг за другом срезов микромассивов ткани со следующими показаниями: NSCLC (US Biolabs), мезотелиома, типы рака яичника, молочной железы и поджелудочной железы (US Biomax). Один срез с каждым показанием нагревали в печи, удаляли парафин и подвергали демаскировке антигена. Затем срезы двухкомпонентно окрашивали в течение ночи при 4°C следующими первичными антителами: CD8 (CST) и αSMA (CST). Срезы промывали, окрашивали конъюгированными

с AF-647 (CD8) или AF-488 (α SMA) вторичными антителами в течение 1 часа при комнатной температуре, промывали, окрашивали с помощью DAPI и покрывали покровным стеклом. Срезы визуализировали на слайд-сканере Olympus VS200 и образец каждого пациента оценивали и определяли в одну из четырех категорий: "Воспаленный" (сигнал CD8 по всем опухолевым и стромальным срезам), "Исключенный" (окрашивание CD8 ограничено стромальными срезами), "Пустыня" (окрашивание CD8 на уровне от очень слабого до его отсутствия) или "н. д." (невозможно оценить из-за потери образца или отсутствия опухолевой/стромальной ткани).

[00828] Как показано на **ФИГ. 20**, образцы клеток AGCT и Thesa характеризовались наиболее выраженным фенотипом "иммунной пустыни" (80%) и только одним воспаленным образцом, что указывает на то, что ингибирование пути TGF β может принести пользу при таких показаниях. Серозная аденокарцинома яичника и диффузный рак желудка характеризовались наивысшим процентом воспаленных образцов (50-60%). PR+ рак молочной железы характеризовался наивысшим процентом исключенных ядер (50%).

Пример Т. Двойная комбинация EX-11 и Абрахане в сингенной модели трижды отрицательного рака молочной железы EMT6

[00829] Целью данного исследования была преклиническая оценка того, увеличивается ли при объединении EX-11 с химиотерапевтическим средством подавление роста опухоли.

[00830] Самок мышей Balb/C (возрастом 6-8 недель) в гомологичной области в жировой подушке левой молочной железы инокулировали клетками рака молочной железы EMT6 ($1,0 \times 10^6$) в 0,1 мл PBS. Измерения опухоли проводили с помощью цифровых штангенциркулей. Как только средний размер опухоли достигал примерно 77 мм³ (день 6), 32 мышей рандомизировали на 4 групп лечения (8 мышей на группу). Мышей обрабатывали в соответствии с параметрами, указанными в таблице 19.

Таблица 19.

Группа	Обработка	Количество	Путь введения	*Частота и продолжительность введения доз	Уровень дозы (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)
1	Среда-носитель	8	PO	BID x 21 день	Н. д.	10
2	Абрахане	8	IP	Q7d x 3 недели	30	10
3	EX-11	8	PO	BID x 21 день	150	10
4	Абрахане	8	IP	Q7d x 3 недели	30	10
	EX-11	8	PO	BID x 21 день	150	10

[00831] Абрахане (продукт Bristol Myers Squibb) приобретали в Больнице Св. Йозефа (Фрайбург, Германия). Среда-носитель для Абрахане представляла собой 0,9%

NaCl. Среда-носитель для EX-11 представляла собой NMP (10%) + 20% Solutol в WFI (вода для инъекций) (90%). Среда-носитель, применяемая для EX-11, также применялась для группы исследования "среда-носитель". EX-11 и среду-носитель доставляли посредством зондового питания (р. о.), дважды в сутки (BID) в течение 21 дня.

[00832] Значения веса тела и объема опухоли измеряли дважды в неделю. Значения объема опухоли измеряли в двух измерениях с применением штангенциркуля и объем выражали в мм³ с применением формулы: $V=(L \times W \times W)/2$, где V представляет собой объем опухоли, L представляет собой длину опухоли (самое длинное измерение опухоли), и W представляет собой ширину опухоли (самое длинное измерение опухоли, перпендикулярное к L).

[00833] Первая фаза исследования представляла собой фазу введения доз, которая начиналась в день 6 и прекращалась в день 20 из-за излишнего количества смертей после введения третьей дозы Abрахане. Конечные точки в моменты до истечения 20 дней были следующими: 1) объем опухоли, превышающий 2000 мм³, 2) потеря веса тела более 20% в течение 3 последовательных дней с первого дня обработки, 3) мышь с изъязвлением опухоли, составляющим примерно 25% или больше поверхности опухоли, и 4) тяжелая дегидратация, гипотермия, аномальное/затрудненное дыхание, сонливость, очевидная боль, диарея, кожные поражения, неврологические симптомы, нарушенная подвижность (неспособность есть или пить) из-за значительной брюшной водянки и увеличенной брюшной полости, астазия, непрерывное положение на животе или на боку, признаки мышечной атрофии, паралитическая походка, клоническая судорога, тонические судороги, постоянное кровотечение из отверстий тела.

[00834] Индивидуальные кривые роста опухолей для каждой группы обработки показаны на **ФИГ. 17В - 17Е**. Abрахане и EX-11 в случае обработки одним средством не показали эффективности по сравнению со средой-носителем, как показано на **ФИГ. 17А**. Комбинация Abрахане и EX-11 приводила к получению меньшего среднего объема опухоли в последний день, как показано на **ФИГ. 17F**. Фигуры создавали в GraphPad Prism.

[00835] Данный эксперимент подлежит повторению с применением оптимизированной дозы Abрахане для снижения токсичности. Ожидается, что в повторном эксперименте с применением оптимизированной дозировки Abрахане будет наблюдаться значимый терапевтический эффект.

Пример U. Иммуногистохимическое исследование (ИНС)

[00836] В примерах K, L и M продемонстрировано, что при объединении с ингибитором иммунных контрольных точек (ICI) EX-11 обеспечивает как продление выживания, так и уменьшение скорости роста опухоли. EX-11 представляет собой ингибитор ALK5, который, как было предположено, влияет на многие процессы в микроокружении опухоли посредством отрицательной регуляции передачи сигнала TGF-β, в том числе на ремоделирование сосудистой сети и инфильтрацию лейкоцитов. Целью данного исследования было сравнение уровней CD31 и CD45 при различных условиях

обработки в опухолях 4T1, EMT6 и S91. CD31 является общепринятым маркером дифференциации клеток сосудов, и CD45 является общепринятым маркером лейкоцитов.

[00837] Для ИHC-анализов применяли опухоли из трех сингенных моделей рака:

1) пример L: 4T1 (трижды отрицательный рак молочной железы [TNBC]); мыши Balb/c;

2) пример K: EMT6 (TNBC); мыши Balb/C;

3) пример M: S91 (меланома); мыши DBA/2.

[00838] Опухоли фиксировали в формалине в течение 48 часов, затем хранили в 70% EtOH до заливания парафином. Получали 5-мкм срезы залитых блоков и помещали на стеклянные предметные стекла для ИHC-окрашивания. В таблице 20 проиллюстрированы опухоли, применяемые для ИHC-окрашивания (R=с клиническим ответом, NR=с отсутствием клинического ответа). В таблице 21 проиллюстрированы антитела, применяемые для каждого маркера.

Таблица 20.

Опухоль	Обработка	Количество
4T1	Среда-носитель	3
4T1	EX-11	3
4T1	Антитело к PD-1	3
4T1	Антитело к PD-1+EX-11	3
EMT6	Среда-носитель	3
EMT6	EX-11	3
EMT6	Антитело к PD-1	3
EMT6	Антитело к PD-1+EX-11	3
EMT6	Антитело к PD-1	3
EMT6	Антитело к PD-1+EX-11	3
S91	Среда-носитель	3
S91	EX-11	3
S91	Антитело к PD-1	3
S91	Антитело к PD-1+EX-11 (R)	3
S91	Антитело к PD-1+EX-11 (NR)	3

Таблица 21.

Антитело	Компания	Разбавитель	Коэффициент разбавления
Кроличье mAb к CD31 (PECAM-1)(D8V9E) XP* № 77699	CST	PBS, 5% козьей сыворотки, 0,2% Triton	200

Кроличье mAb к CD45 (D3F8Q) № 70257	CST	PBS, 5% козьей сыворотки, 0,2% Triton	400
-------------------------------------	-----	---------------------------------------	-----

[00839] Программное обеспечение Leica BioBiosystems Bond и исследовательское окрашивающее устройство Leica Bond Rx применяли согласно протоколу для окрашивания срезов тканей. Программное обеспечение и сканер Olympus VS200 ASW применяли для сканирования изображений. Изображения в ручном режиме оценивались вручную патоморфологом, не имеющим доступа к информации о лечении. Оценку по шкале баллов проводили с использованием виртуального изображения Olympus OlyVIA. Оценку по шкале баллов для CD45 осуществляли путем подсчета количества CD45-положительных клеток, деленного на общее количество жизнеспособных содержащих ядро клеток во всем(-ех) участке(-ах) опухоли. Плотность CD31 оценивали по шкале баллов путем подсчета общего количества CD31-положительных сосудов, деленного на общую площадь опухоли (мм²).

[00840] В опухолях EMT6 не наблюдали отличия в окрашивании по CD31 между группами (ФИГ. 21А). Однако, CD45 во всех группах с EX-11 был повышенным по сравнению с группами с антителом к PD-1 и со средой-носителем (ФИГ. 21А). В опухолях S91 CD31 в группах с антителом к PD-1+EX-11 был повышен по сравнению либо с лекарственным средством отдельно, либо с контролем со средой-носителем (ФИГ. 21С). В когорте с антителом к PD-1+EX-11 это не зависело от степени ответа. CD45 в опухолях с клиническим ответом (R) на антитело к PD-1+EX-11 был резко повышен по сравнению со всеми остальными группами, включая опухоли с отсутствием клинического ответа (NR) на антитело к PD-1+EX-11 (ФИГ. 21С).

[00841] Таким образом, эти данные указывают на то, что EX-11 обеспечивает увеличение инфильтрации CD45 в опухоль в контексте модели из EMT6. Эти данные также показывают, что увеличение инфильтрации лейкоцитов в опухолях (R) в отношении антитела к PD-1+EX-11 сильно ассоциировано с ослабленным ростом опухоли и улучшенной выживаемостью мышей в контексте модели S91.

Эквиваленты и объем

[00842] В формуле изобретения формы единственного числа могут означать один или более одного, если не указано или иначе не очевидно из контекста противоположное. Пункты формулы изобретения или варианты описания, которые включают "или" между одними или несколькими членами группы, считаются удовлетворяющими условие, если один, более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом являются релевантными в данном продукте или способе, если не указано или иное не следует из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых конкретно один член группы присутствует, используется или иным образом является релевантным в данном продукте или способе. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом являются релевантными в данном продукте или способе.

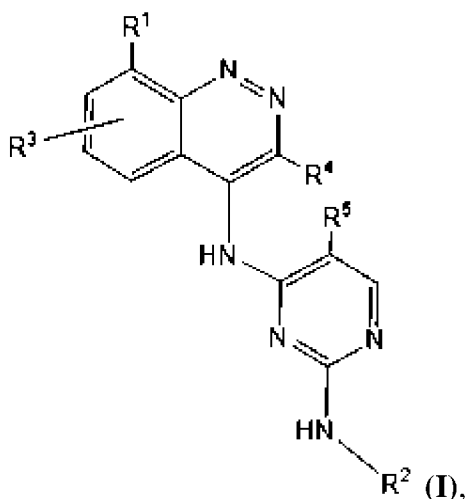
[00843] Кроме того, настоящее изобретение охватывает все вариации, комбинации

и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, условий и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения внесены в другой пункт формулы изобретения. Например, любой пункт формулы изобретения, который является зависимым от другого пункта формулы изобретения, может быть модифицирован с включением одного или нескольких ограничений, находящихся в любом другом пункте формулы изобретения, который является зависимым от того же основного пункта формулы изобретения. Когда элементы представлены в виде перечней, например, в формате групп Маркуша, каждая подгруппа элементов также раскрыта, и любой(-ые) элемент(-ы) могут быть удалены из группы. Следует понимать, что, в целом, где на настоящее изобретение или аспекты настоящего изобретения ссылаются как на содержащее/-ие конкретные элементы и/или признаки, то некоторые варианты осуществления настоящего изобретения или аспекты настоящего изобретения состоят или по сути состоят из таких элементов и/или признаков. Для простоты такие варианты осуществления не были изложены конкретно в тех же выражениях в данном документе. Также отмечено, что имеется ввиду, что термины "предусматривающий" и "содержащий" являются открытыми и позволяют включение дополнительных элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области, значения, которые выражены в виде диапазонов, могут предполагать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах изложенных диапазонов в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, вплоть до десятой части единицы нижнего предела диапазона, если контекст явно не предусматривает иное.

[00844] Специалист в данной области техники распознает или сможет установить с применением не более чем обычного экспериментирования много эквивалентов конкретных вариантов осуществления, описанных в данном документе. Объем вариантов осуществления настоящего изобретения, описанный в данном документе, не предназначен для ограничения вышеприведенным описанием, а скорее изложен в прилагаемой формуле изобретения. Специалисты обычной квалификации в данной области поймут, что можно вводить различные изменения и модификации в данное описание без отступления от сущности или объема настоящего изобретения, определенного в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ представляет собой C₁-C₅алкил, или C₃-C₅карбоцикл, или галоген;

R² представляет собой арил из по меньшей мере 6 атомов углерода или азотсодержащий гетероарил из по меньшей мере 6 атомов, необязательно замещенный одним или несколькими из

одного или нескольких атомов галогена;

C₁-C₆алкила, необязательно замещенного гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена, при этом если выбран представляющим собой алкил с длиной цепи, которая больше C₃, то алкил находится в положении при ариле или гетероариле R², которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R²;

сульфонамида;

моноциклического, бициклического или спироциклического карбоцикла, который необязательно замещен гидроксилом, одним или несколькими атомами галогена или одним или несколькими линейными, разветвленными или циклическими алкильными фрагментами из не более 6 атомов углерода, которые необязательно замещены гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный карбоцикл присоединен к арилу или гетероарилу R² с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует и выбран представляющим собой карбоцикл с большей длиной цепи, чем у циклопропила, то карбоцикл находится в положении при ариле или гетероариле R², которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R²; или

моноциклического, бициклического или спироциклического гетероцикла, который может содержать не более 3 гетероатомов, которые независимо выбраны из N и O, и который необязательно и независимо замещен одним или несколькими из C₁-C₆алкила или C₃-C₆карбоцикла, которые необязательно замещены гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный гетероцикл присоединен к арилу или

гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует, то указанный гетероцикл находится в положении при ариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с указанным арилом;

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl;

R^4 представляет собой -H или галоген или C_1 - C_3 алкил или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F; и

R^5 представляет собой -H или -F или C_1 - C_3 алкил или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F.

2. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил или C_3 - C_5 карбоцикл.

3. Соединение по п. 2, где R^1 представляет собой -CH₃.

4. Соединение по п. 2, где R^1 представляет собой циклопропил.

5. Соединение по п. 1, где R^1 представляет собой -Cl или -F.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^2 представляет собой фенил или пиридинил, необязательно замещенный одним или несколькими из

одного или нескольких атомов галогена;

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного гидроксилем или одним или несколькими атомами галогена, при этом если выбран представляющим собой алкил с длиной цепи, которая больше C_3 , то алкил находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R^2 ;

сульфонамида;

моноциклического, бициклического или спироциклического карбоцикла, который необязательно замещен гидроксилем, одним или несколькими атомами галогена или одним или несколькими линейными, разветвленными или циклическими алкильными фрагментами из не более 6 атомов углерода, которые необязательно замещены гидроксильными или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный карбоцикл присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует и выбран представляющим собой карбоцикл с большей длиной цепи, чем у циклопропила, то карбоцикл находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R^2 ; или

моноциклического, бициклического или спироциклического гетероцикла, который может содержать не более 3 гетероатомов, которые независимо выбраны из N и O, и который необязательно и независимо замещен одним или несколькими из C_1 - C_6 алкила или C_3 - C_6 карбоцикла, которые необязательно замещены гидроксильными или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный гетероцикл присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует, то указанный гетероцикл находится в положении при ариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с

указанным арилом.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^2 представляет собой фенил или пиридинил, замещенный одним или несколькими из

одного или нескольких атомов галогена;

C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена, при этом если выбран представляющим собой алкил с длиной цепи, которая больше C_3 , то алкил находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R^2 ;

сульфонамида;

моноциклического, бициклического или спироциклического карбоцикла, который необязательно замещен гидроксилом, одним или несколькими атомами галогена или одним или несколькими линейными, разветвленными или циклическими алкильными фрагментами из не более 6 атомов углерода, которые необязательно замещены гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный карбоцикл присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует и выбран представляющим собой карбоцикл с большей длиной цепи, чем у циклопропила, то карбоцикл находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R^2 ; или

моноциклического, бициклического или спироциклического гетероцикла, который может содержать не более 3 гетероатомов, которые независимо выбраны из N и O, и который необязательно и независимо замещен одним или несколькими из C_1 - C_6 алкила или C_3 - C_6 карбоцикла, которые необязательно замещены гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный гетероцикл присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует, то указанный гетероцикл находится в положении при ариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с указанным арилом.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^2 замещен одним или несколькими атомами галогена.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^2 замещен сульфонамидом.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^2 замещен C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена, при этом если выбран алкил с длиной цепи, которая больше C_3 , то алкил находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилом R^2 .

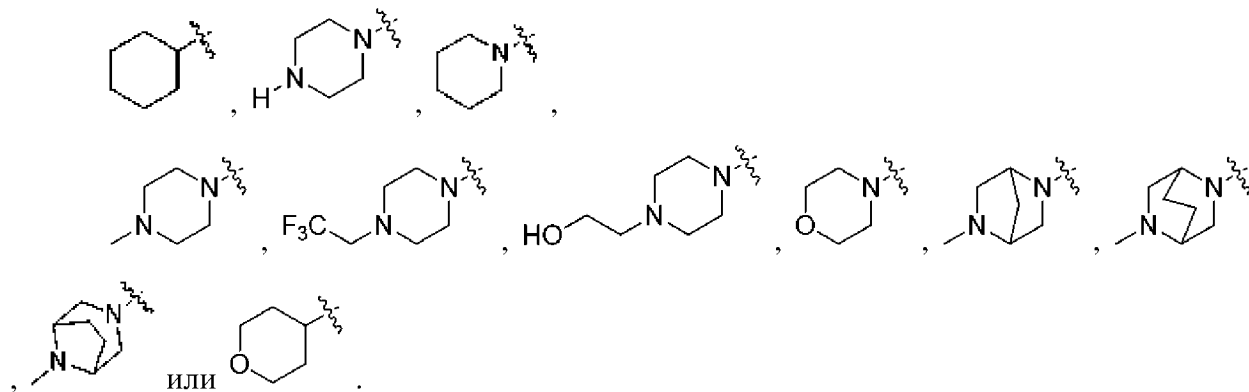
11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^2 замещен моноциклическим, бициклическим или спироциклическим карбоциклом, который необязательно замещен гидроксидом, одним или несколькими атомами галогена или одним или несколькими

линейными, разветвленными или циклическими алкильными фрагментами из не более 6 атомов углерода, которые необязательно замещены гидрокси или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный карбоцикл присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует и выбран представляющим собой карбоцикл с большей длиной цепи, чем у циклопропила, то карбоцикл находится в положении при ариле или гетероариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с арилом или гетероарилем R^2 .

12. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^2 замещен моноциклическим, бициклическим или спироциклическим гетероциклом, который может содержать не более 3 гетероатомов, которые независимо выбраны из N и O, и который необязательно и независимо замещен одним или несколькими из C_1 - C_6 алкила или C_3 - C_6 карбоцикла, которые необязательно замещены гидрокси или одним или несколькими атомами галогена, при этом указанный гетероцикл присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового или этиленового линкера, и при этом если он присутствует, то указанный гетероцикл находится в положении при ариле R^2 , которое представляет собой мета- или пара- по отношению к аминосвязи с указанным арилом.

13. Соединение по п. 12, где гетероцикл представляет собой пиперазинил, морфолинил, пиперидинил, диазабициклооктанил, диазабициклогептанил или оксанил, который необязательно и независимо замещен одним или несколькими C_1 - C_6 алкилами, которые необязательно замещены гидрокси или одним или несколькими атомами галогена.

14. Соединение по п. 13, где гетероцикл представляет собой



15. Соединение по любому из пп. 1-14, где карбоцикл или гетероцикл, присоединенный к арилу или гетероарилу R^2 , присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи или метиленового линкера.

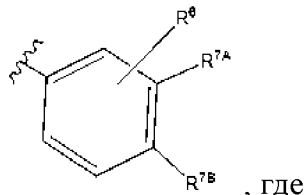
16. Соединение по п. 15, где карбоцикл или гетероцикл, присоединенный к арилу или гетероарилу R^2 , присоединен к арилу или гетероарилу R^2 с помощью одинарной связи.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где карбоцикл или гетероцикл, присоединенный к арилу или гетероарилу R^2 , присоединен к арилу или гетероарилу R^2 в

положении при R^2 , которое представляет собой мета- по отношению к аминосвязи, присоединенной к R^2 .

18. Соединение по любому из пп. 1-16, где карбоцикл или гетероцикл, присоединенный к арилу или гетероарилу R^2 , присоединен к арилу или гетероарилу R^2 в положении при R^2 , которое представляет собой пара- по отношению к аминосвязи, присоединенной к R^2 .

19. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^2 представляет собой

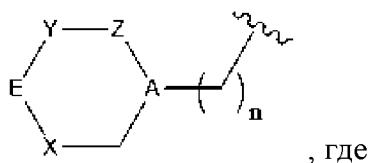


R^6 представляет собой -H, -F, -Cl или C_1 - C_3 алкил или циклопропил, который необязательно и независимо замещен одним или несколькими атомами галогена;

один из R^{7A} и R^{7B} представляет собой -H, а другой представляет собой галоген;

$-SO_2NR^{7F}_2$, при этом каждый R^{7F} независимо представляет собой -H или линейный или разветвленный алкил из не более 4 атомов углерода;

C_1 - C_6 алкил, который необязательно замещен одним или несколькими атомами галогена; или



A представляет собой $>N$ - или $>C(H)$ -;

E представляет собой -O-, $>N(R^8)$ или $>C(H)-R^{13}$;

R^8 представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, который необязательно замещен гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена;

R^{13} представляет собой -H или C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 карбоцикл, который необязательно замещен гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена; и

n равняется 0, 1 или 2, и

если E представляет собой $>N(R^8)$, то X, Y и Z определены следующим образом:

Z представляет собой $>CH_2$, и X и Y независимо представляют собой $>CH_2$ или $>C(CH_3)_2$, или X и Y одновременно представляют собой $>CH$ - и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика; или

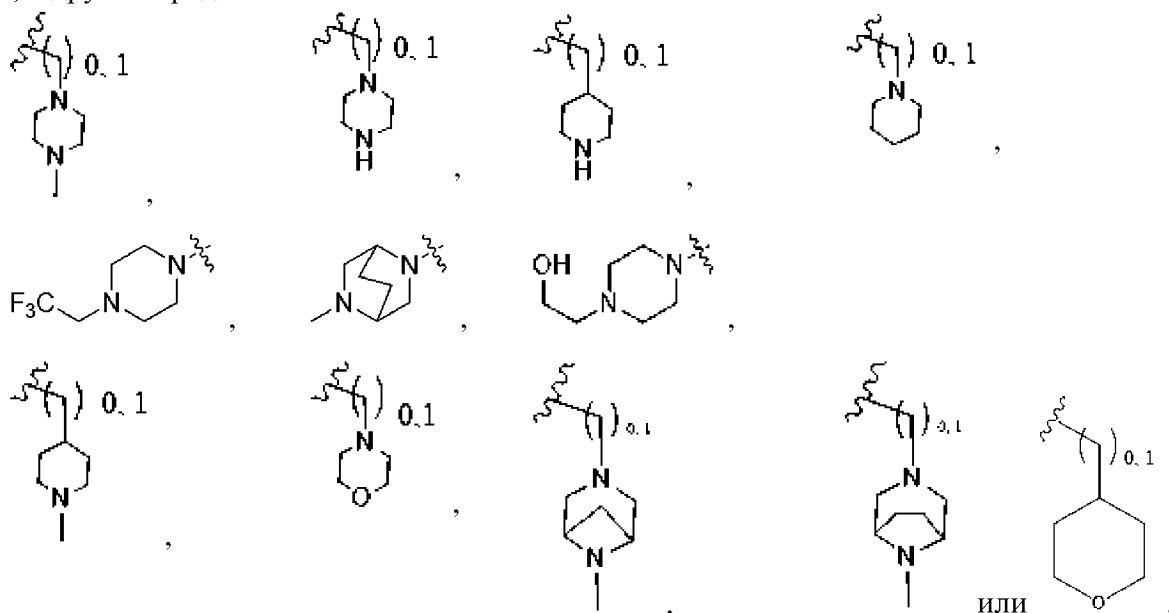
Y представляет собой $>CH_2$ или $>C(CH_3)_2$, и X и Z одновременно представляют собой $>CH$ - и соединены вместе посредством метиленового или этиленового мостика, и если E представляет собой -O- или $>C(H)-R^{13}$, то X, Y и Z представляют собой $>CH_2$.

20. Соединение по п. 19, где R^6 представляет собой -H, -F, -Cl, $-CH_3$ или $-CF_3$.

21. Соединение по п. 19 или 20, где n равняется 0 или 1.

22. Соединение по п. 21, где n равняется 0.

23. Соединение по любому из пп. 19-22, где один из R^{7A} и R^{7B} представляет собой -H, а другой представляет собой:



24. Соединение по любому из пп. 1-23, где R^3 представляет собой -H.

25. Соединение по любому из пп. 1-23, где R³ представляет собой -F или -Cl.

26. Соединение по любому из пп. 1-23, где R^3 представляет собой -F.

27. Соединение по любому из пп. 1-23, где R^3 представляет собой -Cl.

28. Соединение по любому из пп. 1-27, где R⁴ представляет собой C₁-C₃алкил или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F.

29. Соединение по любому из пп. 1-27, где R^4 представляет собой галоген.

30. Соединение по любому из пп. 1-27, где R^4 представляет собой $-CF_3$.

31. Соединение по любому из пп. 1-27, где R^4 представляет собой $-CH_3$.

32. Соединение по любому из пп. 1-27, где R^4 представляет собой -H.

33. Соединение по любому из пп. 1-27, где R^4 представляет собой -Cl.

34. Соединение по любому из пп. 1-27, где R^4 представляет собой -F.

35. Соединение по любому из пп. 1-34, где R⁵ представляет собой C₁-C₃алкил или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F.

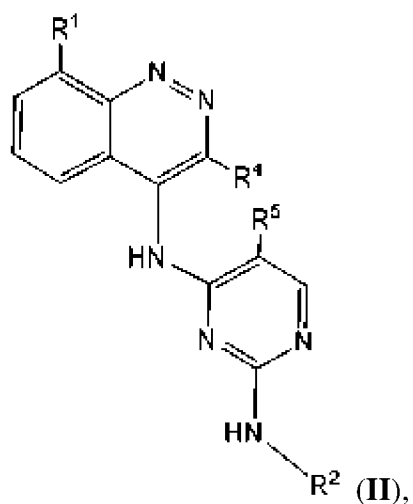
36. Соединение по любому из пп. 1-34, где R⁵ представляет собой -H.

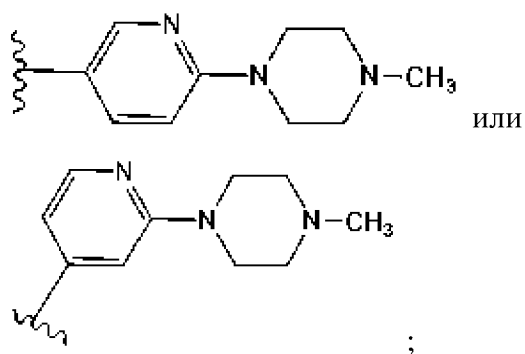
37. Соединение по любому из пп. 1-34, где R⁵ представляет собой -CH₃.

38. Соединение по любому из пп. 1-34, где R⁵ представляет собой -CF₃.

39. Соединение по любому из пп. 1-34, где R⁵ представляет собой -F или -Cl.

40. Соединение по п. 1 формулы (II),

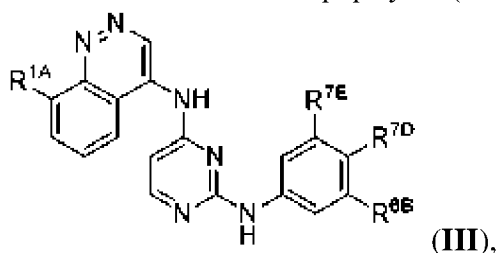




R^4 представляет собой -H или $-\text{CH}_3$; и

R^5 представляет собой -H или -F.

41. Соединение по п. 1 формулы (III),

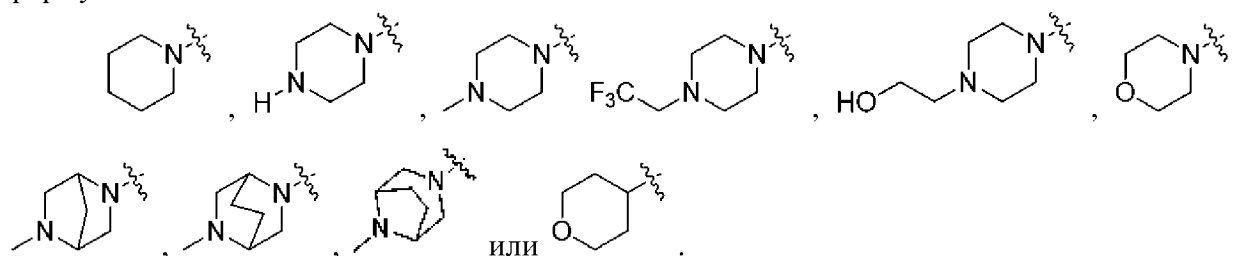


или его фармацевтически приемлемая соль, где

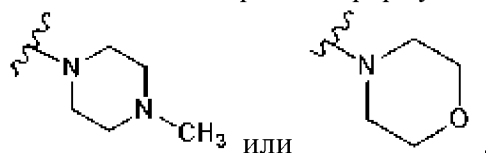
R^{1A} представляет собой метил или циклопропил;

R^{6B} представляет собой -H, -F или -Cl; и

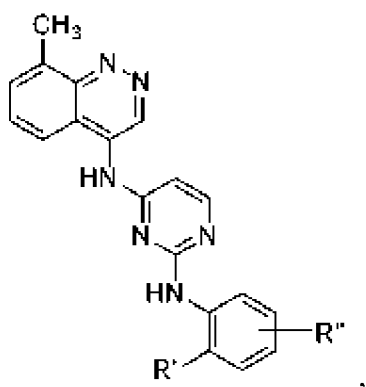
один из R^{7D} и R^{7E} представляет собой -H, а другой представляет собой гетероцикл формулы



42. Соединение по п. 41, где один из R^{7D} и R^{7E} представляет собой -H, а другой представляет собой гетероцикл формулы

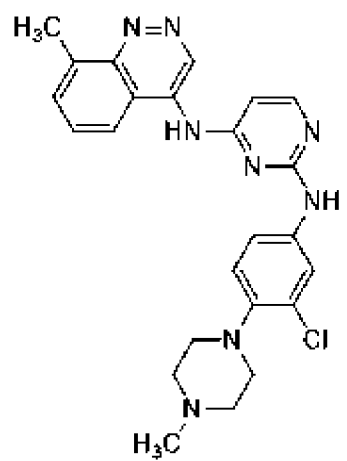
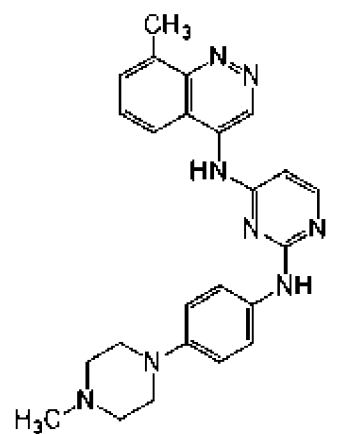
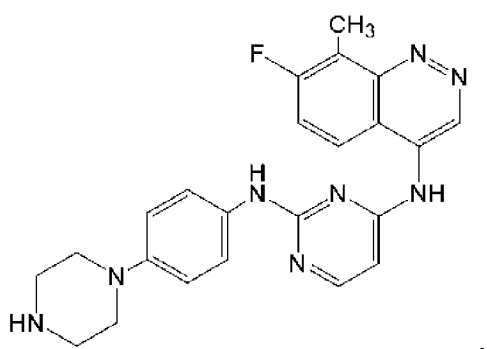
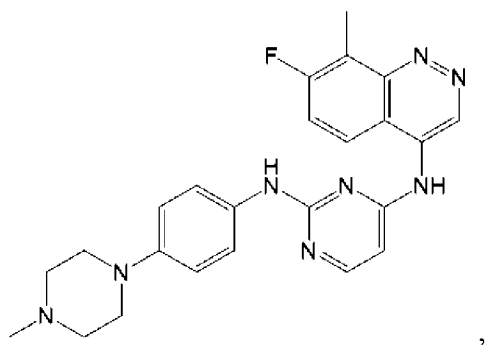


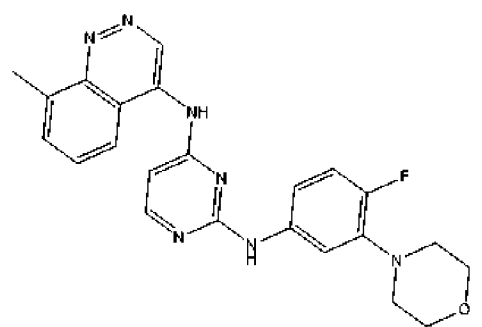
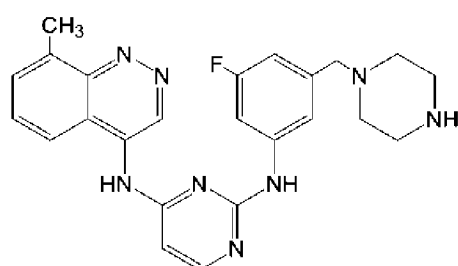
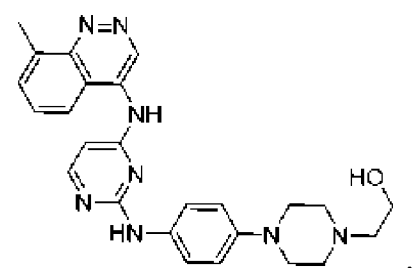
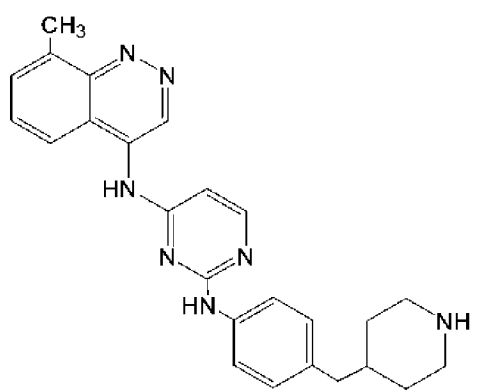
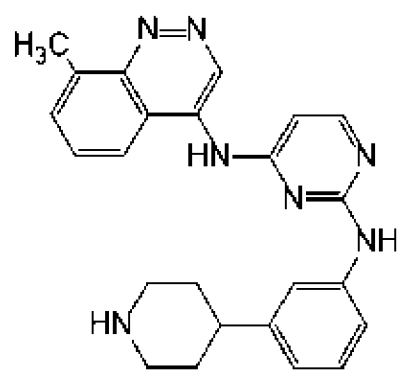
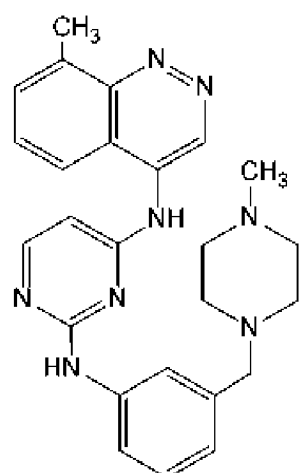
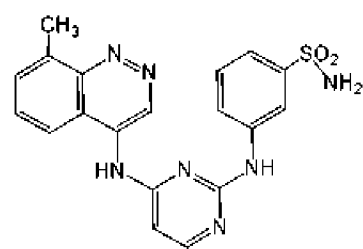
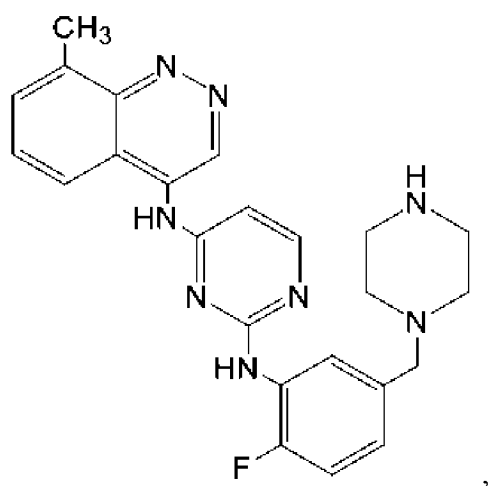
43. Соединение по п. 1, характеризующееся следующей структурой:

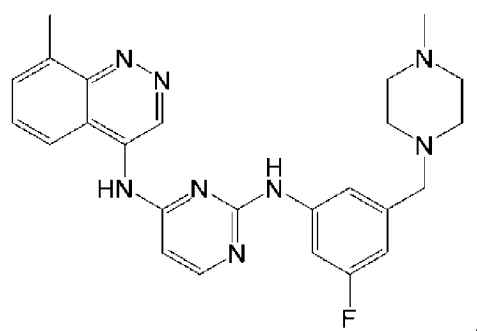
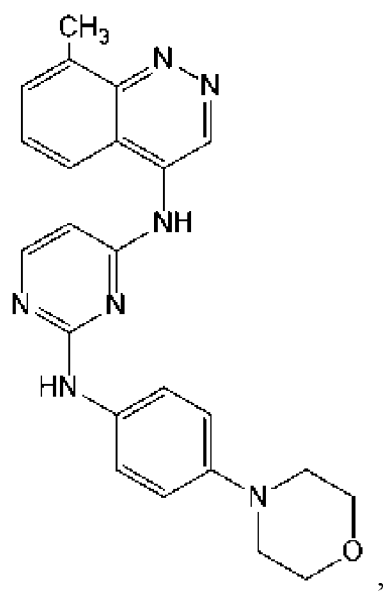
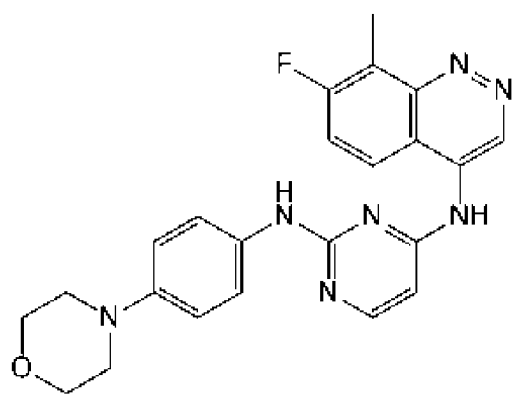
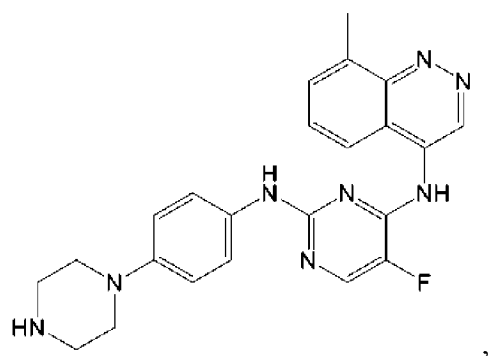
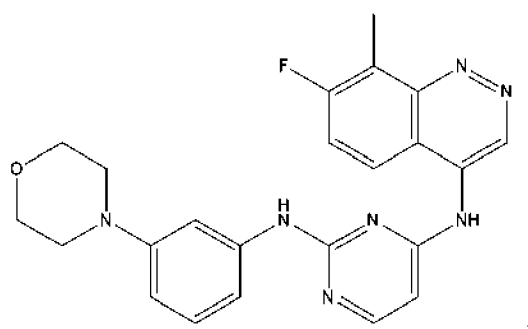
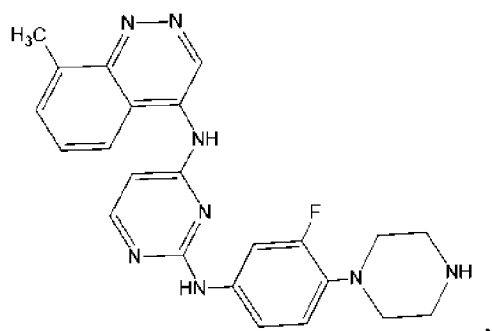
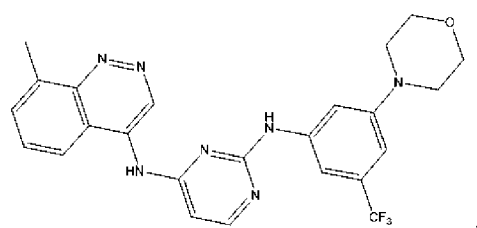
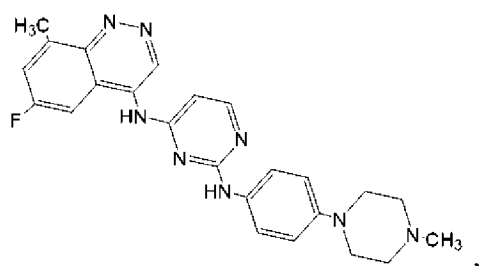


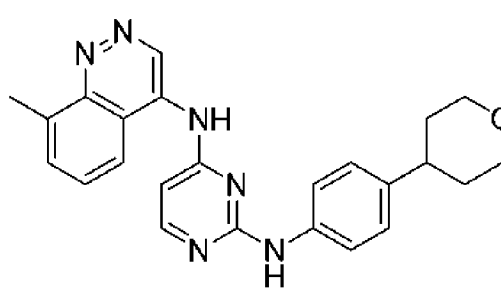
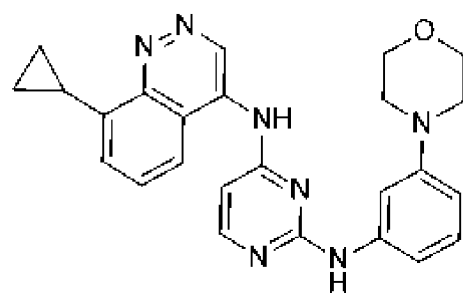
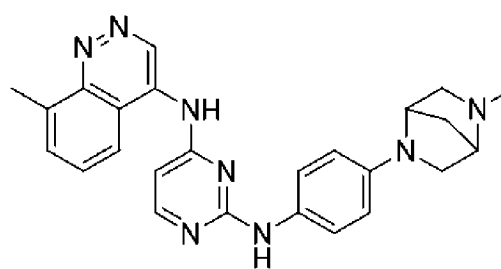
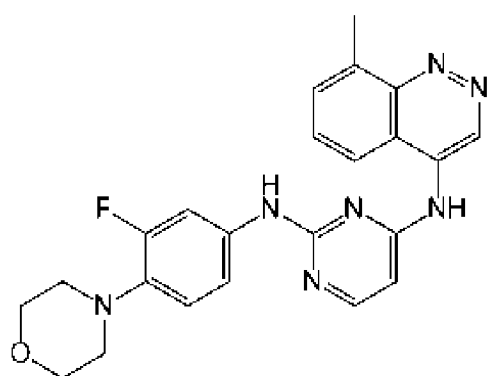
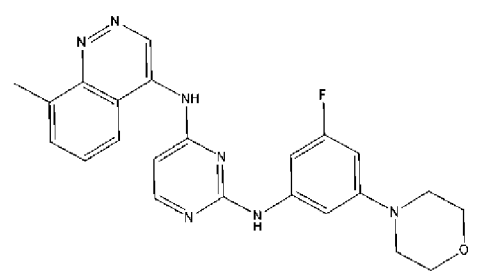
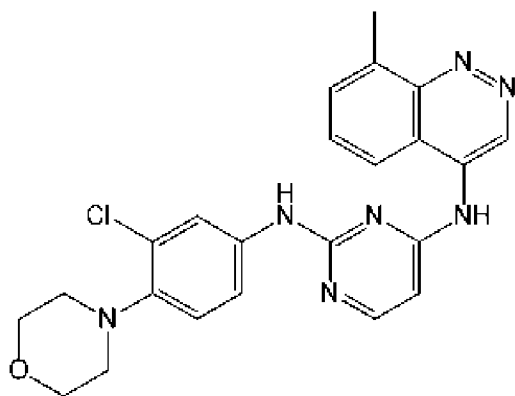
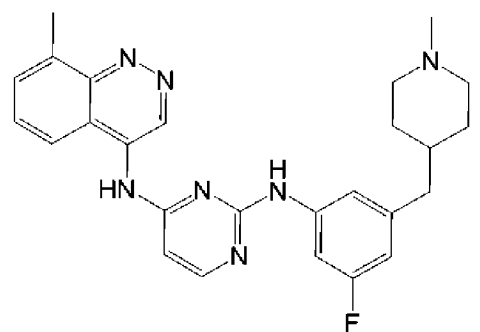
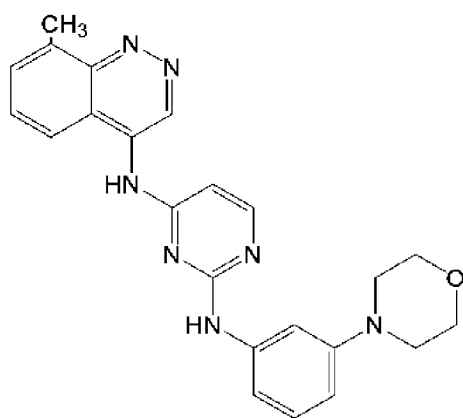
или его фармацевтически приемлемая соль, где R' представляет собой H или F; и R'' находится в мета- или пара-положении по отношению к аминосвязи и представляет собой морфолино или пиперазинил, необязательно N-замещенный с помощью $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

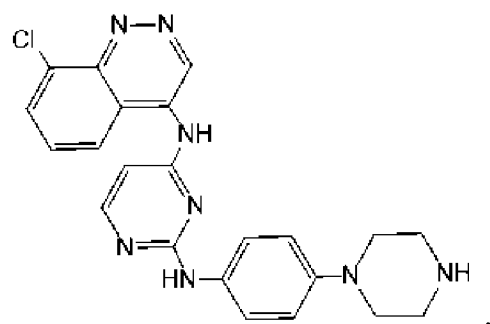
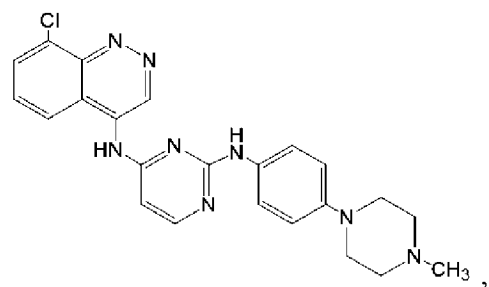
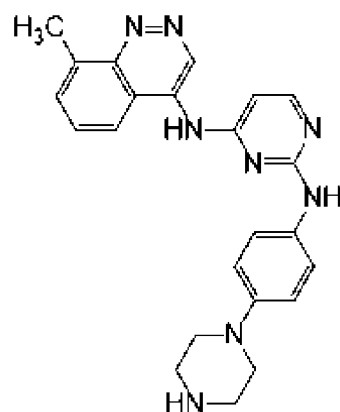
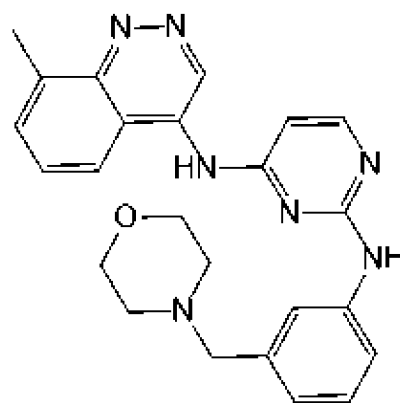
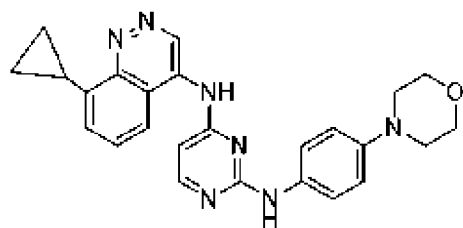
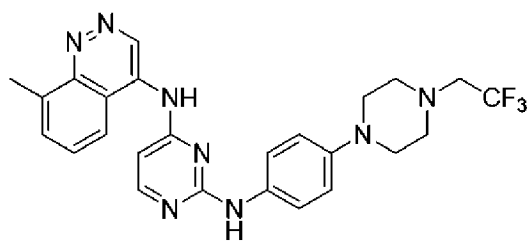
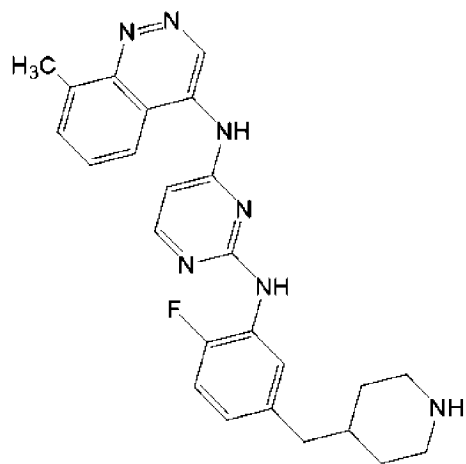
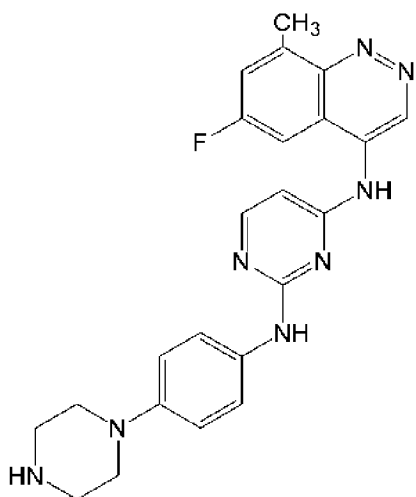
44. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, характеризующиеся структурой:

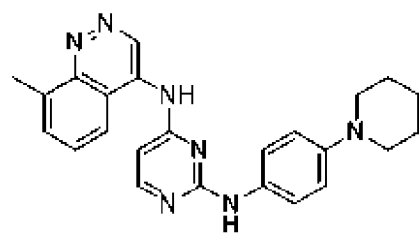
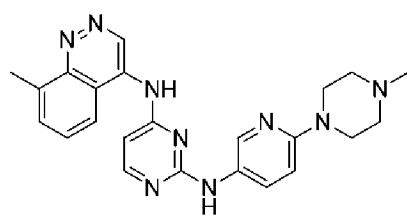
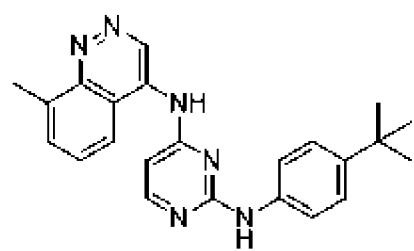
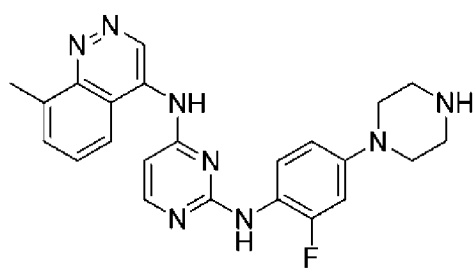
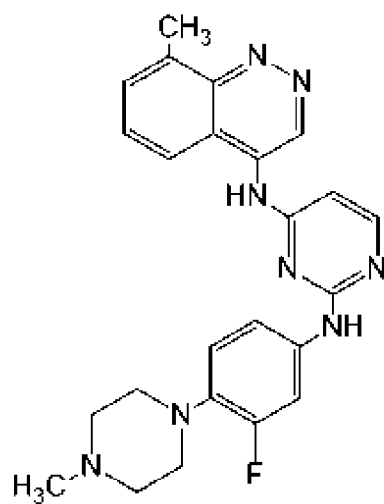
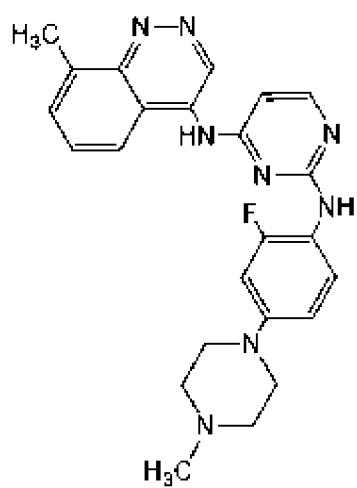
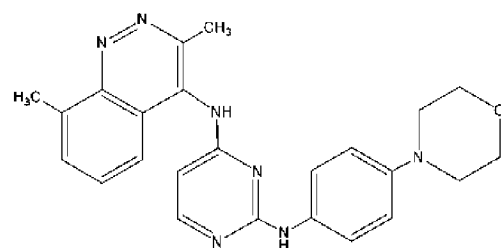
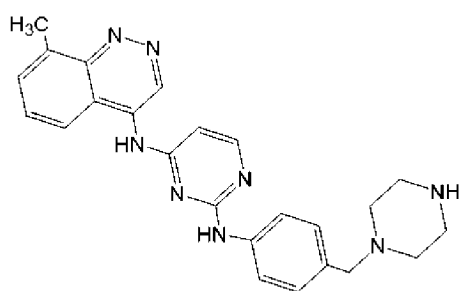
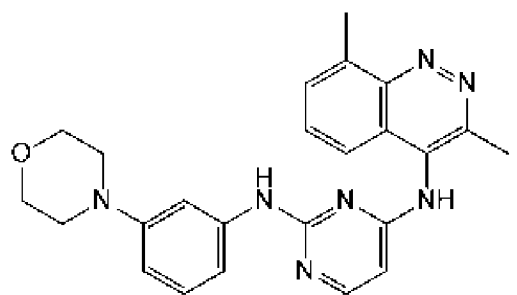
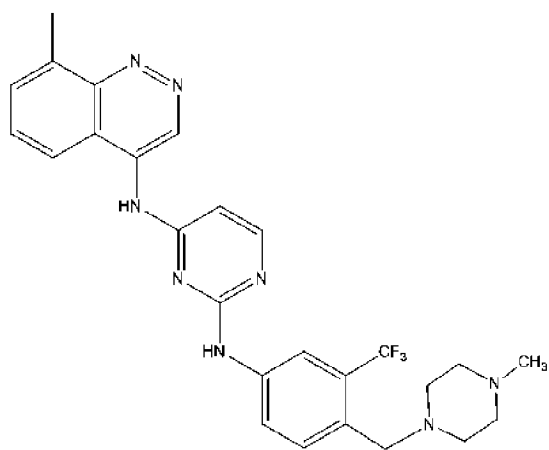


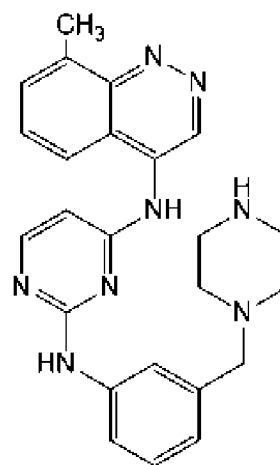
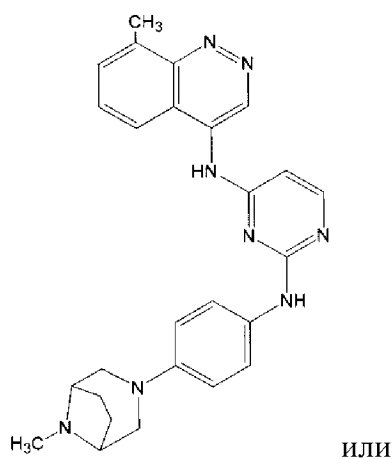
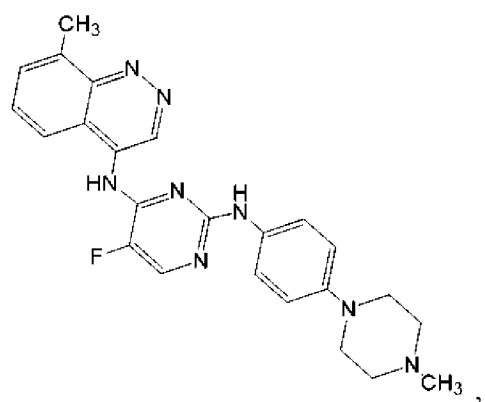
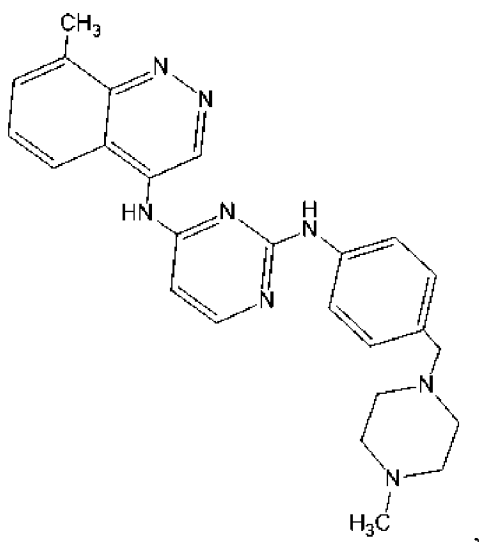
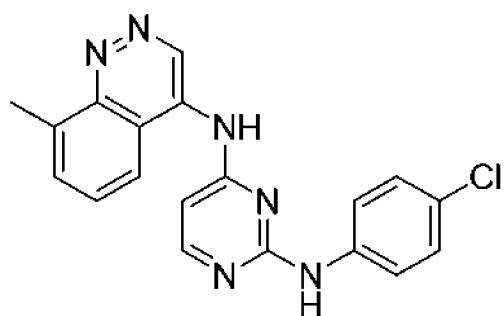
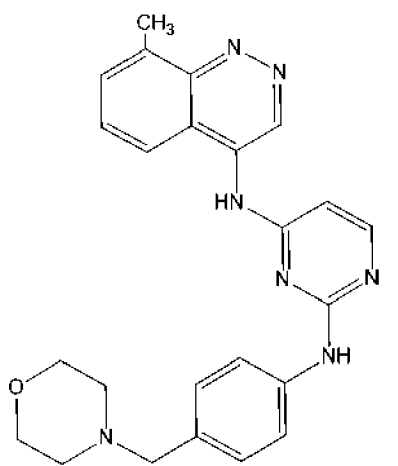
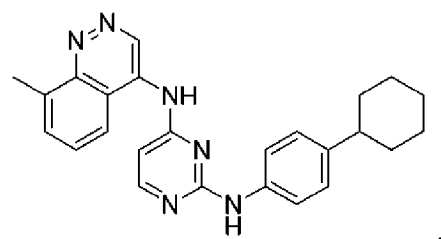
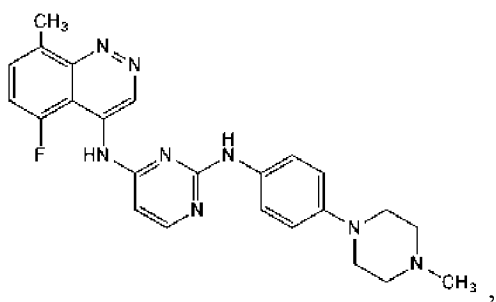






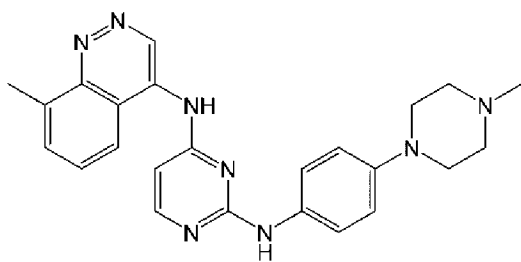






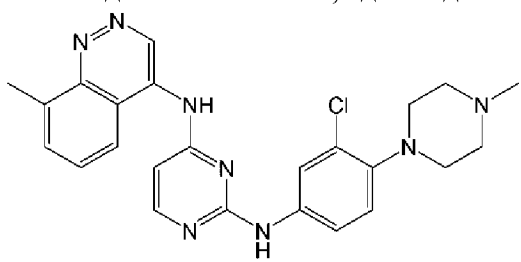
или

45. Соединение по п. 44, где соединение характеризуется следующей формулой:



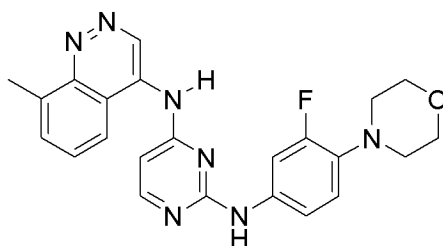
или его фармацевтически приемлемая соль.

46. Соединение по п. 44, где соединение характеризуется следующей формулой:



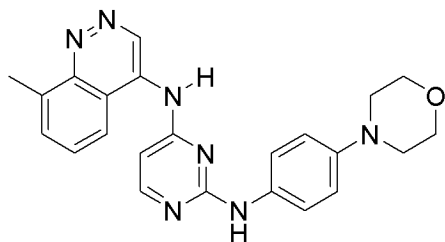
или его фармацевтически приемлемая соль.

47. Соединение по п. 44, где соединение характеризуется следующей формулой:



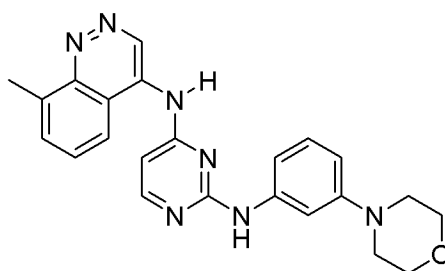
или его фармацевтически приемлемая соль.

48. Соединение по п. 44, где соединение характеризуется следующей формулой:



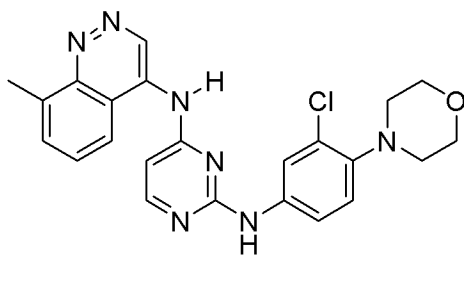
или его фармацевтически приемлемая соль.

49. Соединение по п. 44, где соединение характеризуется следующей формулой:



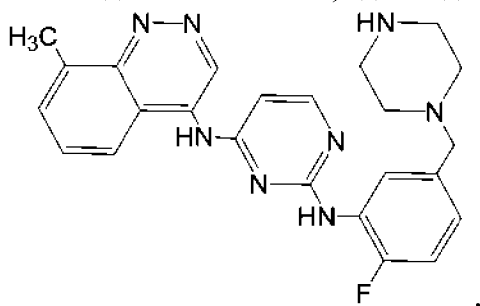
или его фармацевтически приемлемая соль.

50. Соединение по п. 44, где соединение характеризуется следующей формулой:



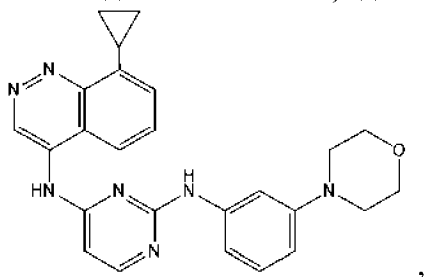
или его фармацевтически приемлемая соль.

51. Соединение по п. 44, где соединение характеризуется следующей формулой:



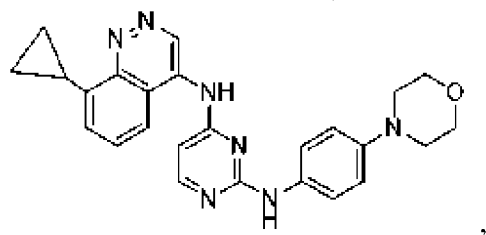
или его фармацевтически приемлемая соль.

52. Соединение по п. 44, где соединение характеризуется следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

53. Соединение по п. 44, где соединение характеризуется следующей формулой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

54. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

55. Фармацевтическая комбинация, содержащая соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию по п. 54 и по меньшей мере одно дополнительное терапевтическое средство.

56. Способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54.

57. Способ по п. 56, где пролиферативное заболевание представляет собой рак.

58. Способ по п. 57, где рак представляет собой гематологический рак.

59. Способ по п. 58, где рак представляет собой лейкоз.

60. Способ по п. 59, где рак представляет собой острый лейкоз.

61. Способ по п. 60, где острый лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз.

62. Способ по п. 59, где рак представляет собой хронический лейкоз.

63. Способ по п. 62, где хронический лейкоз представляет собой хронический миелоидный лейкоз или хронический лимфоцитарный лейкоз.

64. Способ по п. 58, где рак представляет собой лимфому.

65. Способ по п. 64, где рак представляет собой лимфому Ходжкина.

66. Способ по п. 64, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

67. Способ по п. 58, где рак представляет собой множественную миелому.

68. Способ по п. 57, где рак предусматривает солидную опухоль.

69. Способ по п. 57, где рак представляет собой рак легкого, рак головного мозга, рак щитовидной железы, анапластическую астроцитому, рак печени, рак поджелудочной железы, рак кожи, меланому, метастатическую меланому, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, гепатоцеллюлярный рак, рак яичника, ассоциированный с HPV рак, множественную миелому, миелодиспластический синдром, гематологический рак или миелофиброз.

70. Способ по п. 57, п. 68 или п. 69, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

71. Способ по п. 57, п. 68 или п. 69, где рак представляет собой нейробластому или глиобластому.

72. Способ по п. 57, п. 68 или п. 69, где рак представляет собой анапластический рак щитовидной железы (ATC).

73. Способ по п. 57, п. 68 или п. 69, где рак представляет собой карциному толстой кишки.

74. Способ по п. 57, п. 68 или п. 69, где рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (HCC).

75. Способ по п. 57, п. 68 или п. 69, где рак представляет собой карциному поджелудочной железы.

76. Способ по п. 57, п. 68 или п. 69, где рак представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или миелодиспластический синдром.

77. Способ по п. 57, п. 68 или п. 69, где рак представляет собой анапластическую астроцитому.

78. Способ по п. 57, п. 68 или п. 69, где рак представляет собой аденокарциному протоков поджелудочной железы.

79. Способ по п. 57 или п. 68, где рак представляет собой рак желудка, рак молочной железы, рак яичника, рак поджелудочной железы или мезотелиому.

80. Способ по п. 57 или п. 68, где рак представляет собой рак яичника.

81. Способ по п. 80, где рак яичника представляет собой гранулезоклеточную опухоль у взрослых.

82. Способ по п. 57, п. 68 или п. 69, где рак представляет собой ассоциированный с HPV рак, выбранный из рака шейки матки, рака ротоглотки, рака анального канала, рака вульвы/влагалища или рака полового члена.

83. Способ лечения фиброзирующего заболевания, нарушения или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54.

84. Способ по п. 83, где фиброзирующее заболевание, нарушение или состояние представляет собой фиброз легкого, фиброз печени, заболевание сердца, фиброз или рестеноз сердца, фиброз сосудов, фиброз почки, фиброз кожи, фиброз желудочно-кишечного тракта, фиброз костного мозга, артрофиброз, контрактуру Дюпюитрена, медиастинальный фиброз, болезнь Пейрони, ретроперитонеальный фиброз, системный склероз, аутоиммунный гепатит, неалкогольный стеатогепатит, муковисцидоз, бета-талассемию, актинический кератоз, гипертензию, хроническое заболевание почек, сердечную форму болезни Шагаса, синдром сухого глаза, язву, фиброз роговицы, влажную форму возрастной макулярной дегенерации сетчатки, хронические раны или псориаз.

85. Способ ингибирования роста опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, при включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54.

86. Способ ингибирования активности ALK-5 *in vivo* или *in vitro*, включающий контактирование ALK-5 с соединением по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией по п. 54.

87. Способ по п. 86, где ингибирование происходит у субъекта *in vivo*.

88. Способ по п. 86, где ингибирование происходит *in vitro*.

89. Способ лечения воспалительного заболевания, нарушения или состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54.

90. Способ по п. 89, где воспалительное заболевание, нарушение или состояние представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный стеатогепатит (ASH), неалкогольный стеатогепатит (NASH), первичный билиарный

холангит (РВС), первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, воспаление кожи или псориаз.

91. Способ по п. 89 или п. 90, где воспалительное заболевание, нарушение или состояние представляет собой аутоиммунное заболевание, нарушение или состояние.

92. Способ по п. 91, где аутоиммунное заболевание, нарушение или состояние представляет собой остеоартрит, ревматоидный артрит, боль, воспалительное заболевание кишечника, нарушение со стороны дыхательной системы или кожное нарушение.

93. Способ лечения кахексии у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54.

94. Способ стимулирования инфильтрации иммунных клеток в иммунное микроокружение опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54.

95. Способ ингибирования эпителиально-мезенхимального перехода в опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54.

96. Способ модулирования иммунного микроокружения опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54.

97. Способ увеличения сосудистой сети опухоли, или притока крови к опухоли, или того и другого у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54.

98. Способ ингибирования метастазирования рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54.

99. Способ лечения фиброзирующего, воспалительного или пролиферативного заболевания или состояния, которое является восприимчивым к ингибированию пути передачи сигнала $TGF\beta$, включающий введение субъекту, страдающему указанным фиброзирующим, воспалительным или пролиферативным заболеванием или состоянием, соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54 в количестве, эффективном для ингибирования передачи сигнала $TGF\beta$.

100. Способ по любому из пп. 56-87 и пп. 89-99, где субъект является человеком.

101. Способ по любому из пп. 56-84, пп. 89-92 и пп. 96-100, где рак, фиброзирующее заболевание, нарушение или состояние, воспалительное заболевание,

нарушение или состояние или пролиферативное заболевание, нарушение или состояние обусловлены передачей сигнала TGF- β , или в прогрессировании заболевания используется путь передачи сигнала TGF- β .

102. Способ по любому из пп. 56-84, пп. 89-92 и пп. 96-101, где при раке, фиброзирующем заболевании, нарушении или состоянии, воспалительном заболевании, нарушении или состоянии или пролиферативном заболевании, нарушении или состоянии экспрессируется или имеется мутантный белок L2 Forkhead Box (FOXL2) или FOXL2.

103. Способ по любому из пп. 56-84, пп. 89-92 и пп. 96-102, где рак, фиброзирующее заболевание, нарушение или состояние, воспалительное заболевание, нарушение или состояние или пролиферативное заболевание, нарушение или состояние ассоциированы с повышенным уровнем фосфорилированного SMAD 2 (pSMAD2) или альфа-актина гладких мышц (α -SMA).

104. Способ по любому из пп. 57-82, п. 96 и пп. 99-103, где рак проявляет фенотип "иммунного исключения" или "иммунной пустыни".

105. Способ по любому из пп. 56-87 и пп. 89-103, дополнительно включающий введение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств субъекту.

106. Способ по п. 105, где по меньшей мере одно из дополнительных терапевтических средств представляет собой противораковое средство.

107. Способ по п. 106, где по меньшей мере одно из дополнительных терапевтических средств представляет собой Taxol или Abрахане или их фармацевтически приемлемую соль.

108. Способ по любому из пп. 105-107, где по меньшей мере одно из дополнительных терапевтических средств представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек.

109. Способ по любому из пп. 105-108, где по меньшей мере одно из дополнительных терапевтических средств представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1.

110. Способ по любому из пп. 56-87 и пп. 89-109, дополнительно включающий лечение субъекта с помощью лучевой терапии или хирургии.

111. Способ усиления активности одного или нескольких терапевтических средств для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 54.

112. Способ по п. 111, дополнительно включающий введение одного или нескольких терапевтических средств субъекту.

113. Способ по п. 111 или п. 112, где по меньшей мере одно из терапевтических средств представляет собой противораковое средство.

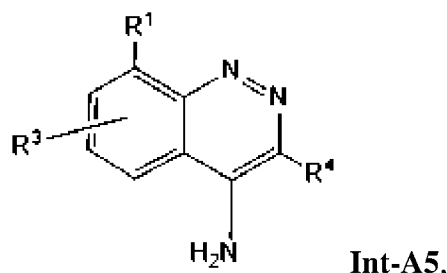
114. Способ по любому из пп. 111-113, где по меньшей мере одно из терапевтических средств представляет собой Taxol или Abрахане или их фармацевтически приемлемую соль.

115. Способ по любому из пп. 111-114, где по меньшей мере одно из

терапевтических средств представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек.

116. Способ по любому из пп. 111-115, где по меньшей мере одно из дополнительных терапевтических средств представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1.

117. Соединение формулы Int-A5,



или его соль, где

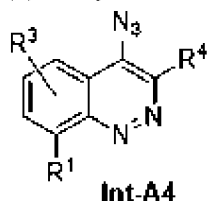
R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил, или C_3 - C_5 карбоцикл, или галоген;

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl; и

R^4 представляет собой -H, галоген, или C_1 - C_3 алкил, или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F.

118. Способ получения соединения по п. 117 или его соли, включающий:

(а) получение соединения формулы IntA-4,



и восстановление азидной функциональной группы до функциональной группы amino с применением катализируемого палладием восстановления,

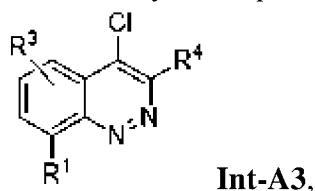
где

R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил, или C_3 - C_5 карбоцикл, или галоген;

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl; и

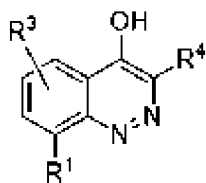
R^4 представляет собой -H, галоген, или C_1 - C_3 алкил, или C_3 карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими -F.

119. Способ по п. 118, дополнительно включающий получение соединения формулы Int-A4 путем обработки соединения формулы Int-A3,



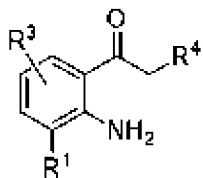
азидом натрия, где R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы Int-A4.

120. Способ по п. 119, дополнительно включающий получение соединения формулы Int-A3 путем обработки соединения формулы Int-A2,

**Int-A2,**

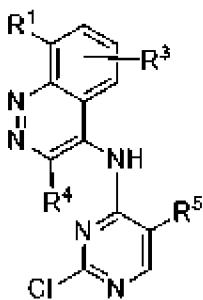
фосфорокситрихлоридом, где R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы Int-A4.

121. Способ по п. 120, дополнительно включающий получение соединения Int-A2 путем обработки соединения формулы Int-A1,

**Int-A1,**

или его соли нитритом натрия в растворе кислоты, где R^1 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы Int-A4.

122. Соединение формулы Int-B2,

**Int-B2,**

или его соль, где

R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил, или C_3 - C_5 карбоцикл, или галоген;

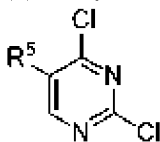
R^3 представляет собой -H, -F или -Cl;

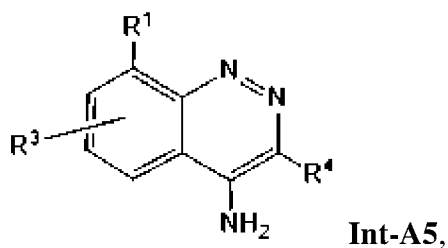
R^4 представляет собой -H, галоген, или C_1 - C_3 алкил, или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F; и

R^5 представляет собой -H, -F, или C_1 - C_3 алкил, или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F.

123. Способ получения соединения по п. 122 или его соли, включающий:

(а) получение соединения формулы IntB-1,

**Int-B1,** и осуществление его реакции с соединением формулы Int-A5,



в присутствии палладиевого катализатора для реакции сочетания,

где

R^1 представляет собой C_1 - C_5 алкил, или C_3 - C_5 карбоцикл, или галоген;

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl;

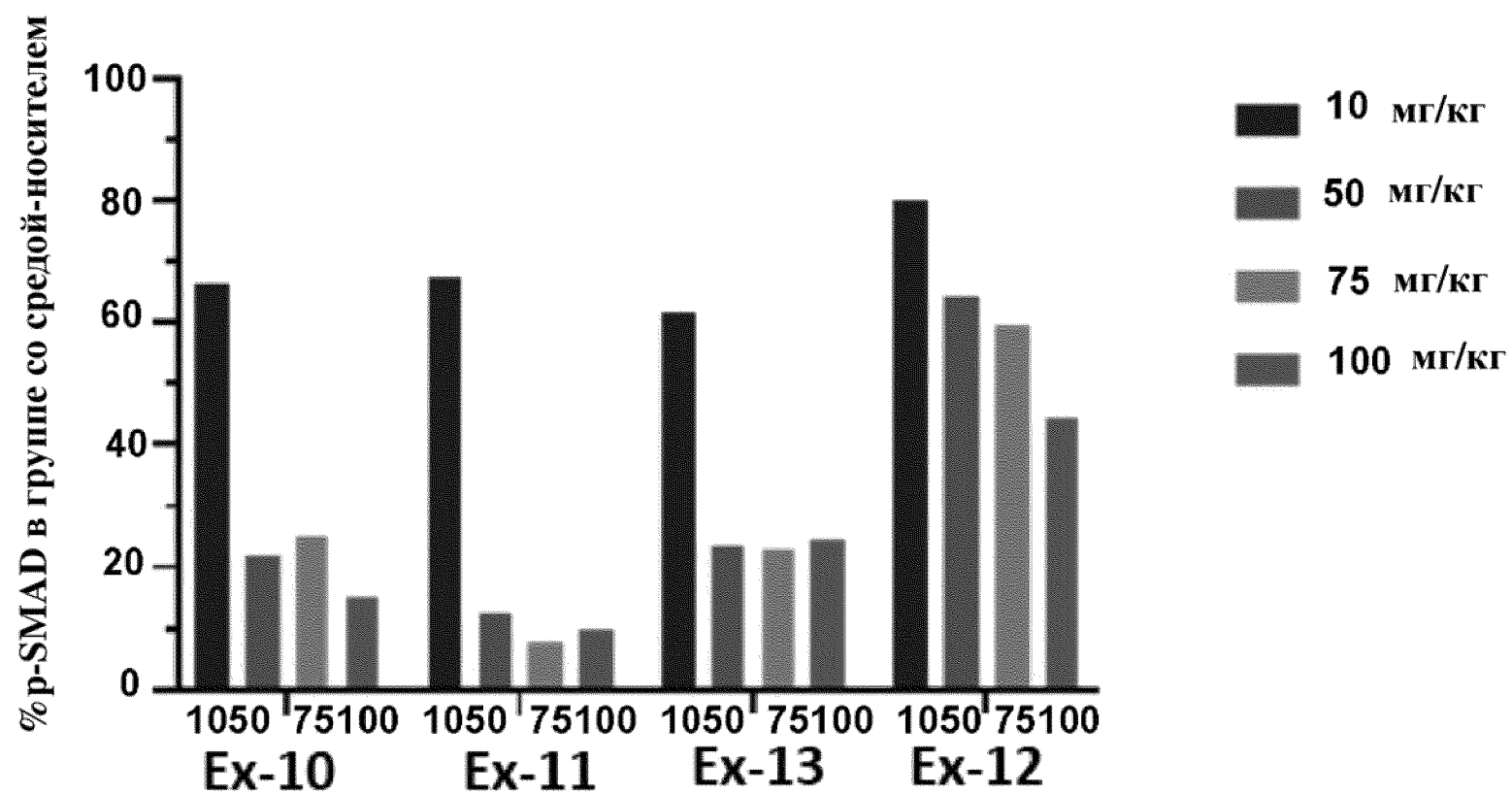
R^4 представляет собой -H, галоген, или C_1 - C_3 алкил, или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F; и

R^5 представляет собой -H, -F, или C_1 - C_3 алкил, или циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими -F.

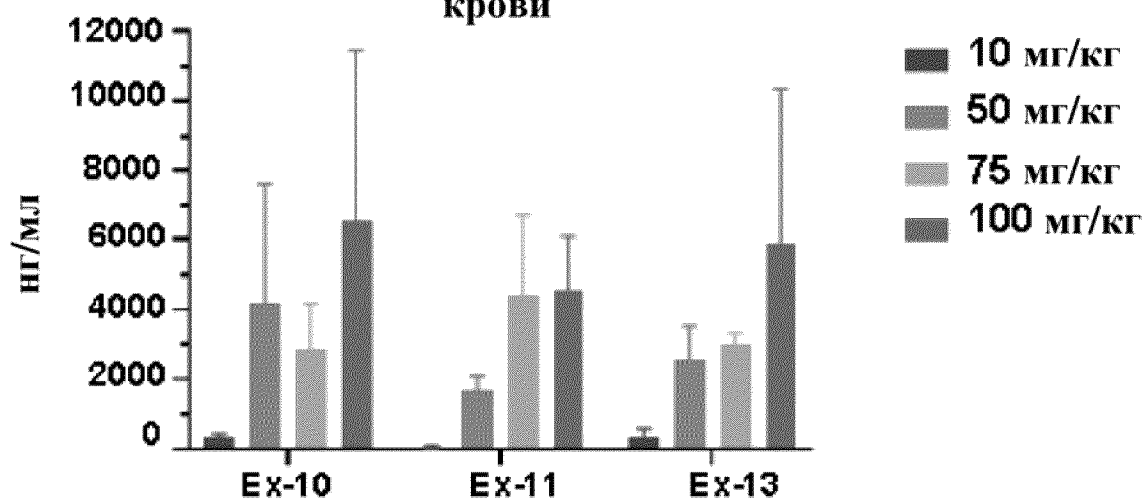
По доверенности



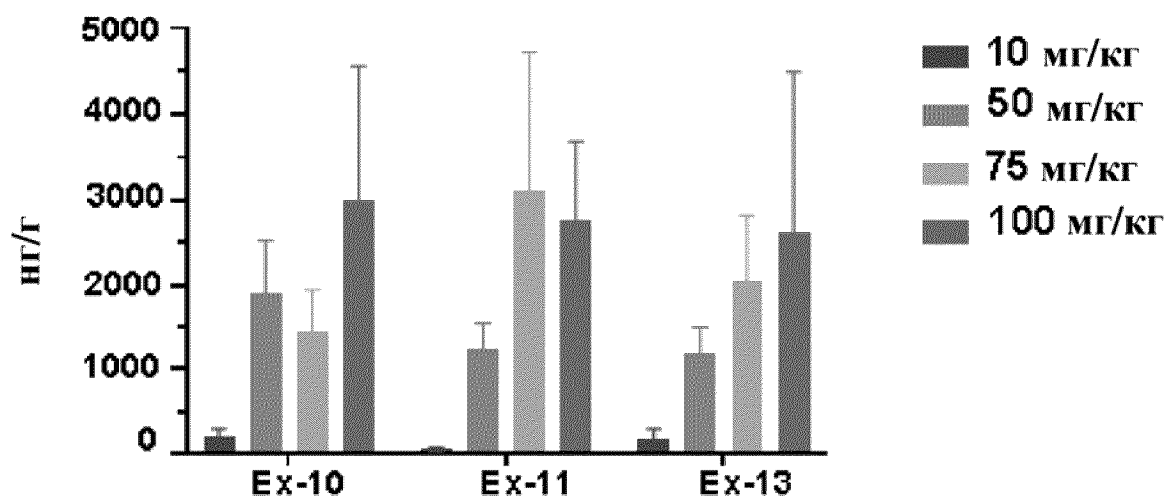
ФИГ. 1



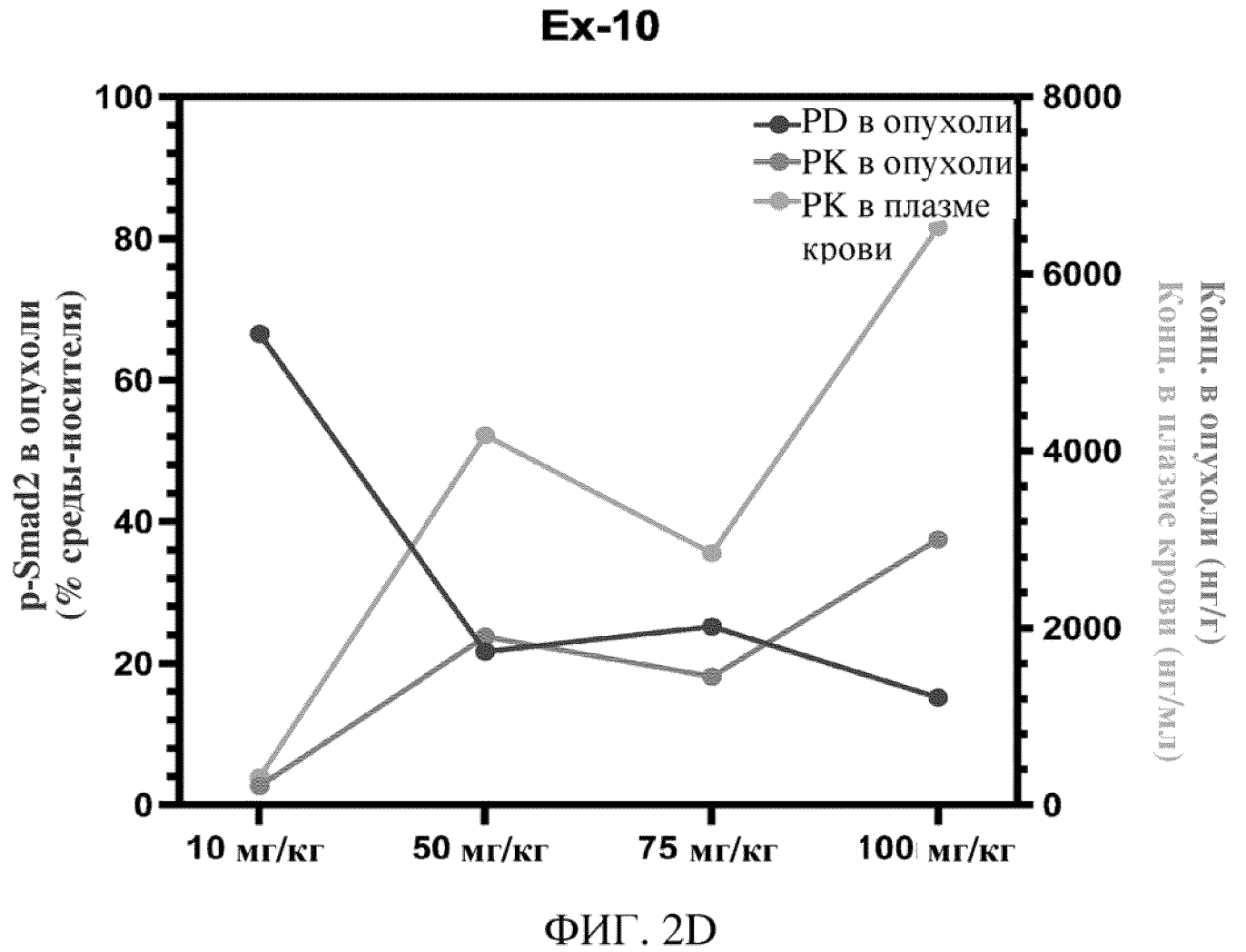
ФИГ. 2А

**РК в плазме
крови**

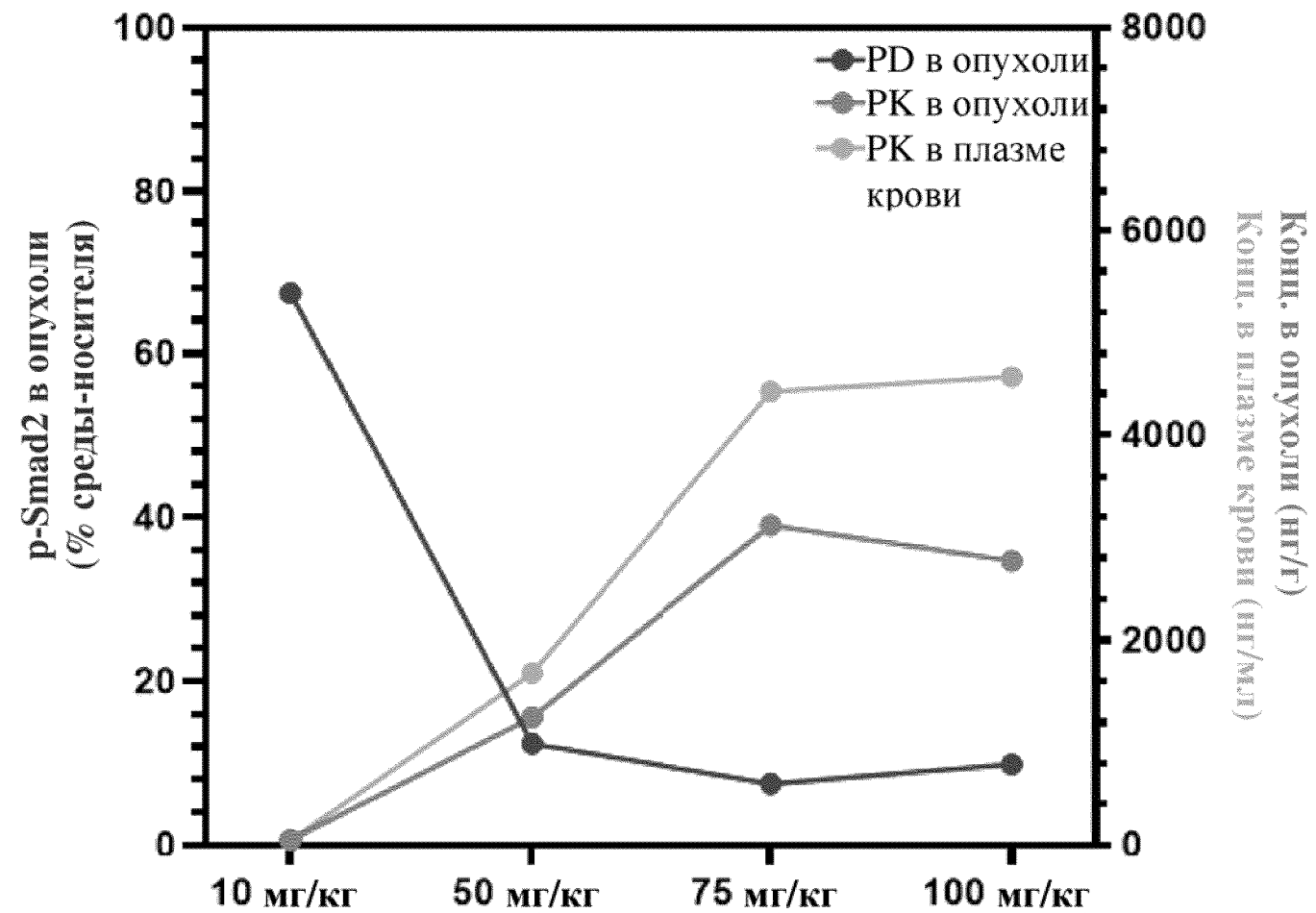
ФИГ. 2В

РК в опухоли

ФИГ. 2С

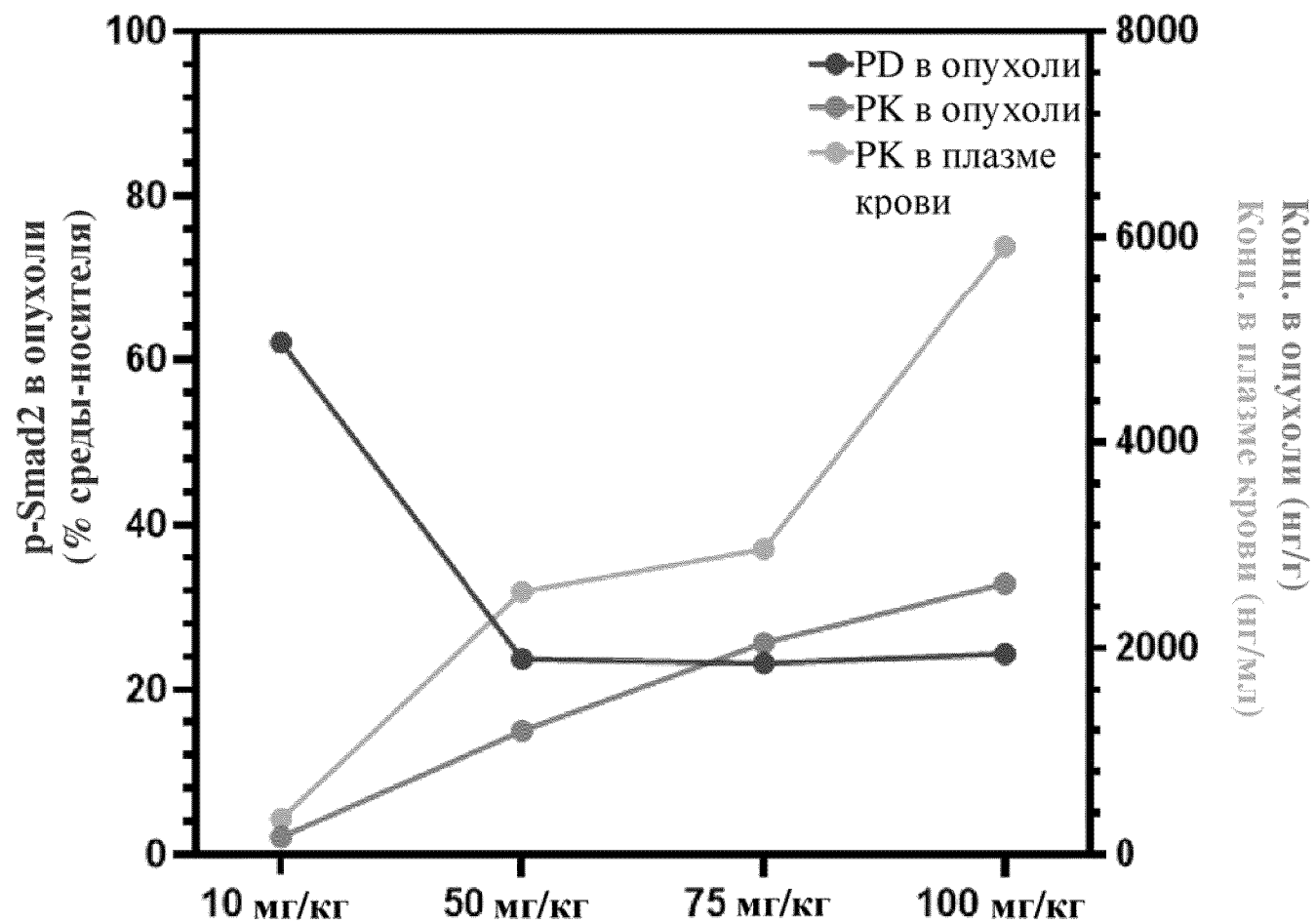


Ex-11

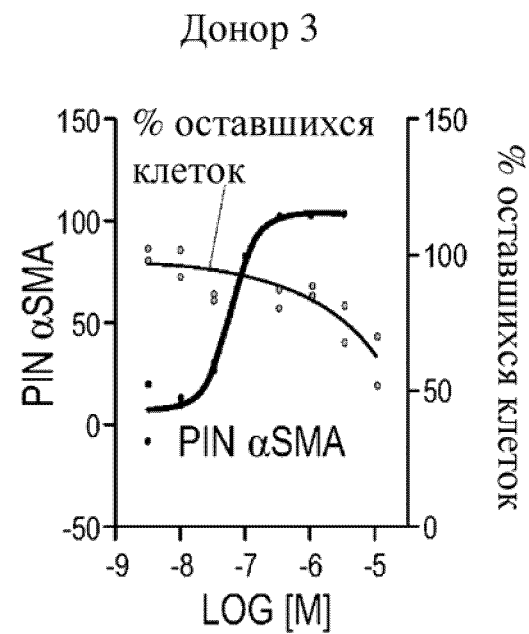
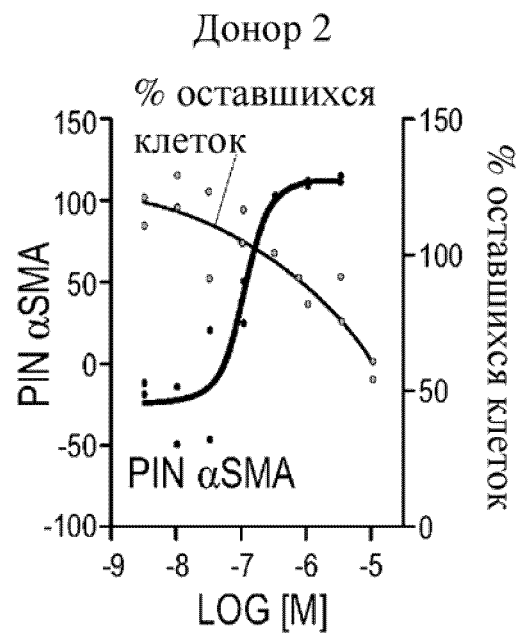
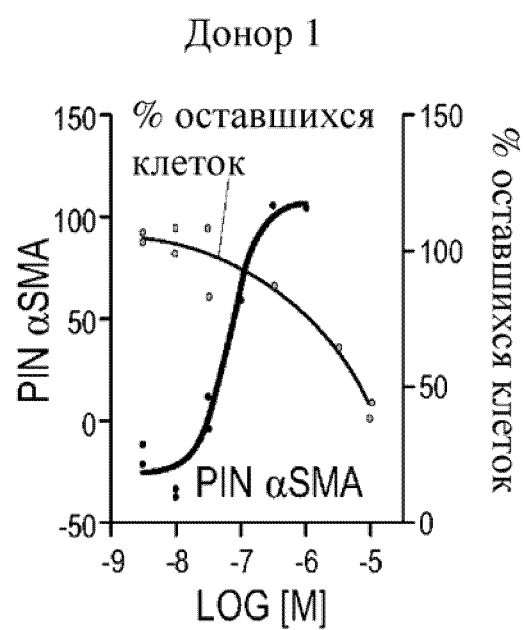


ФИГ. 2Е

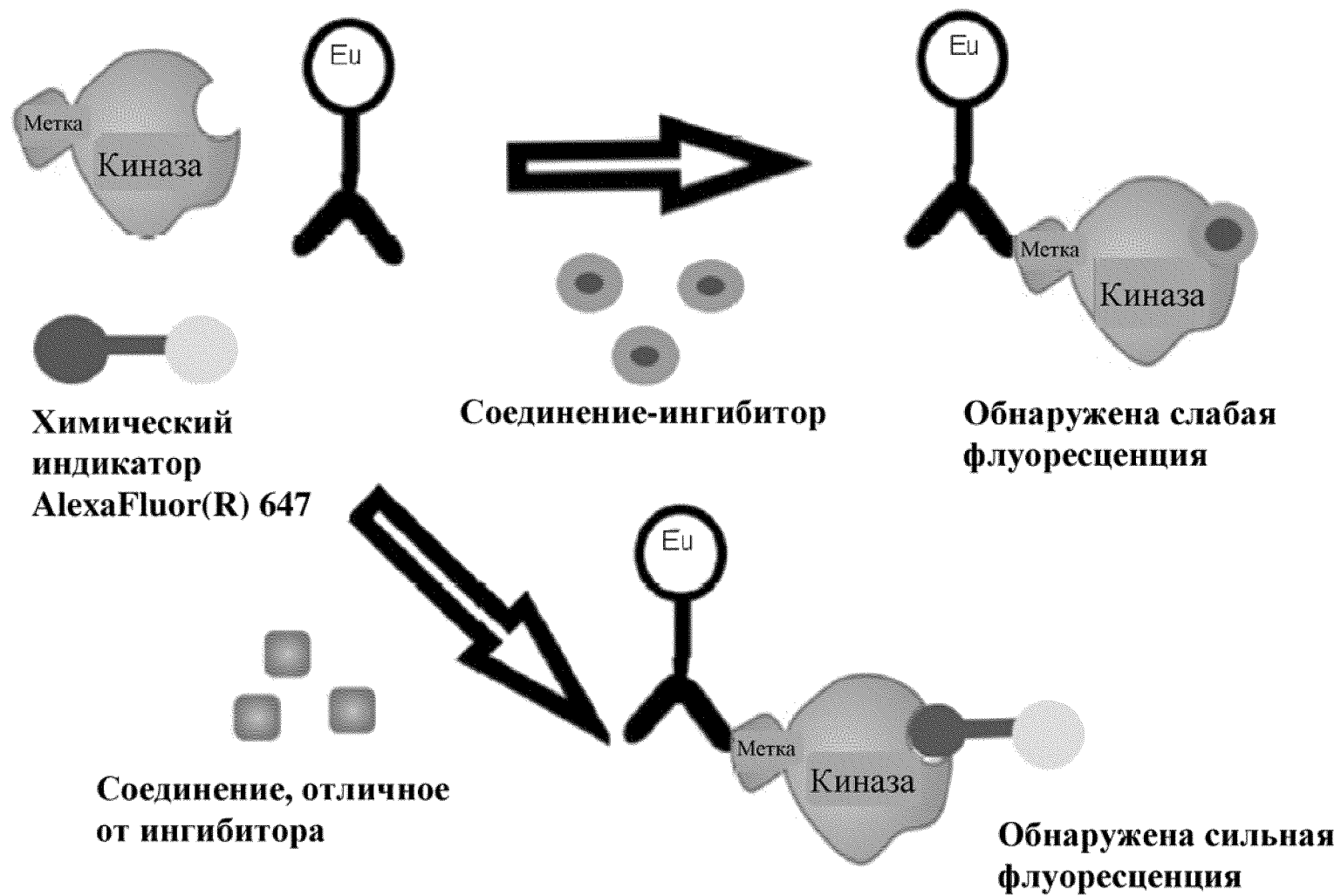
Ex-13



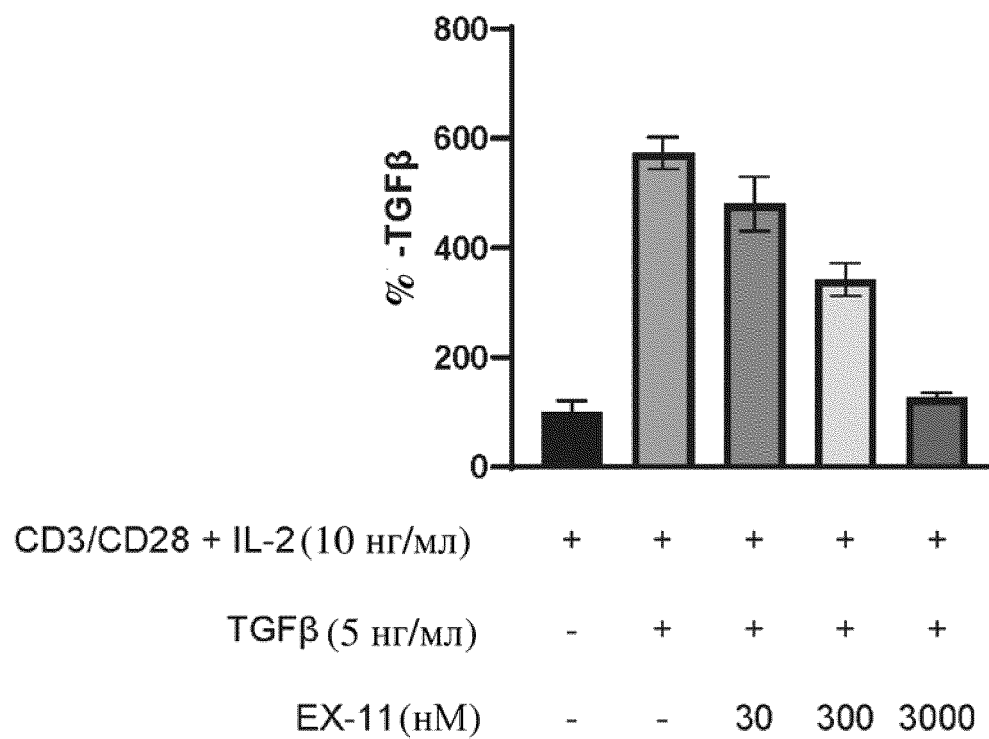
ФИГ. 2F



ФИГ. 3

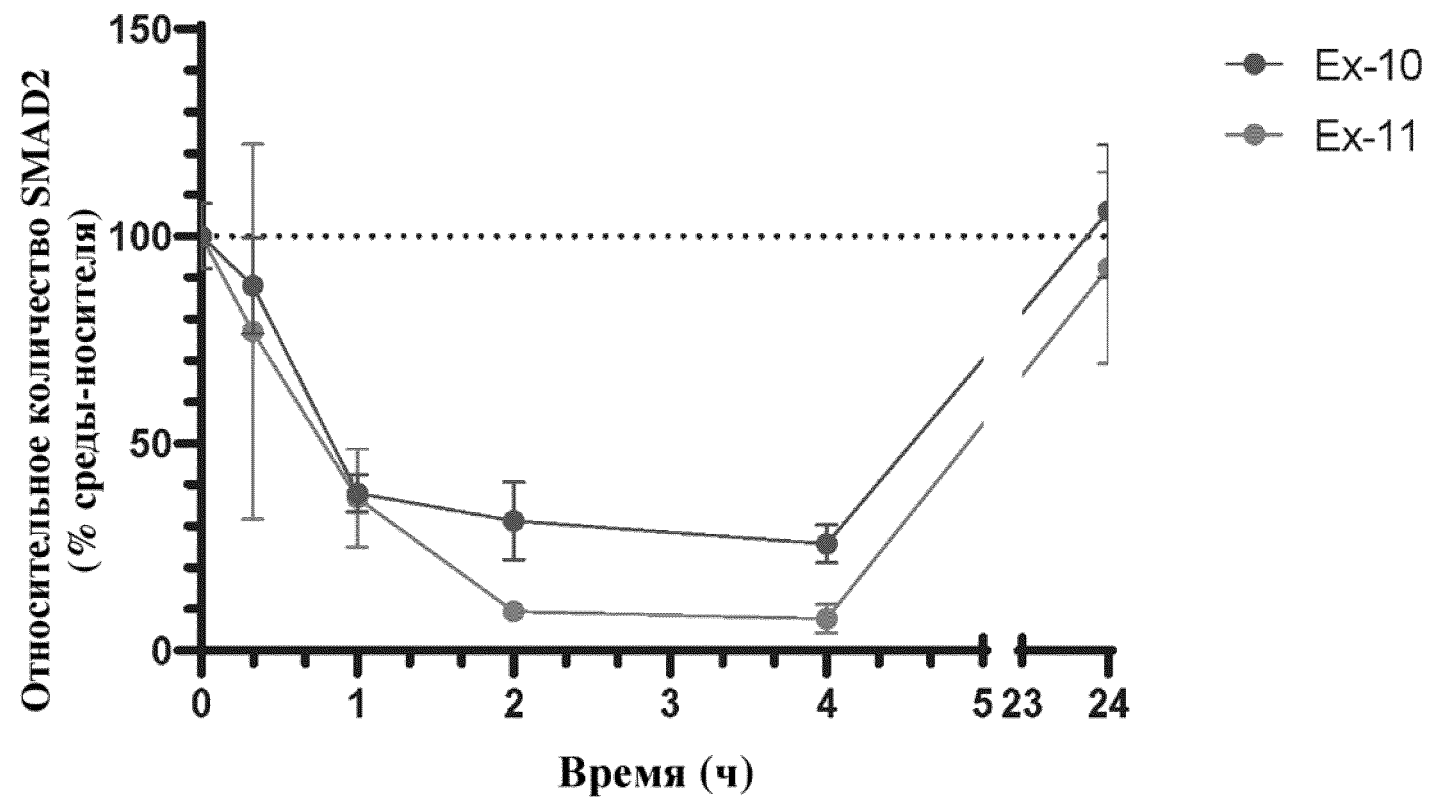


ФИГ. 4

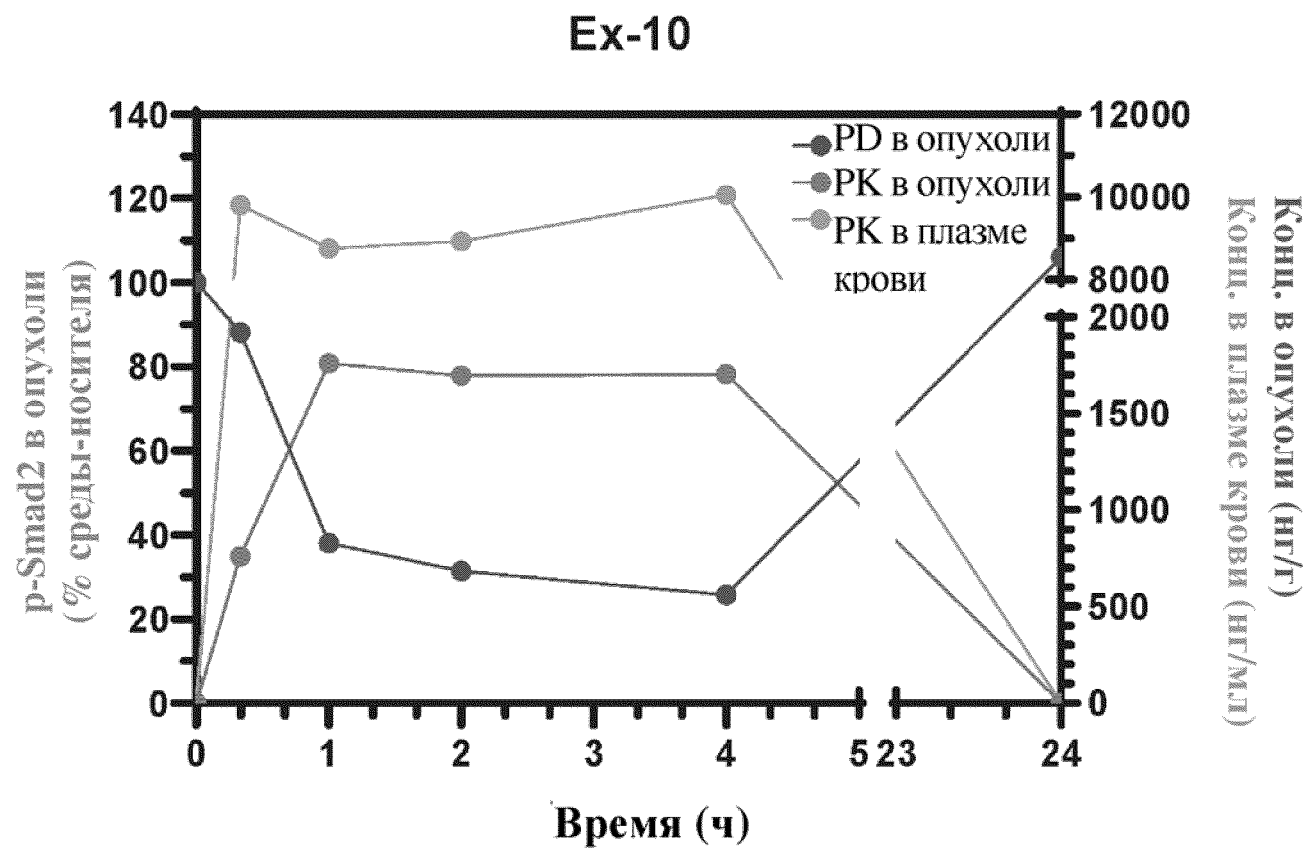


9/5/6

ФИГ. 5

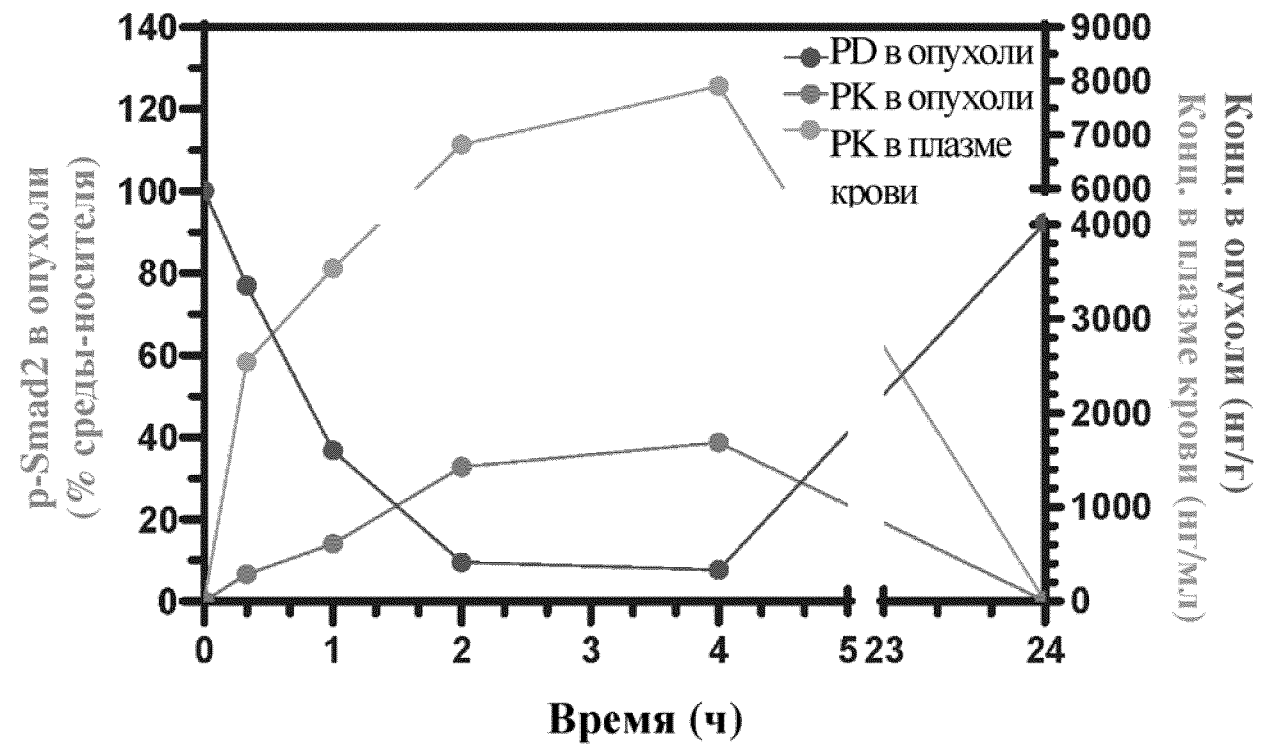


ФИГ. 6А

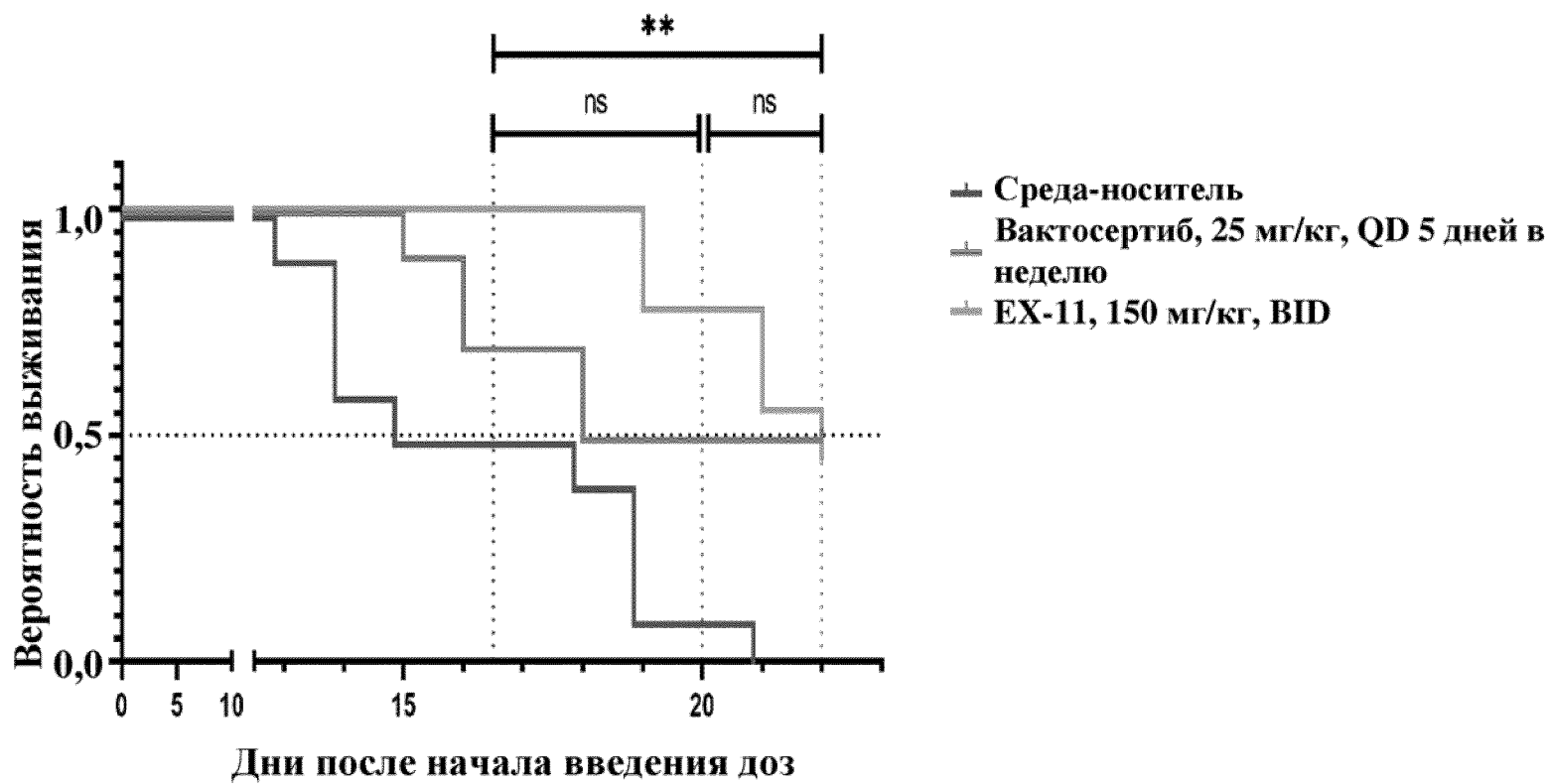


ФИГ. 6В

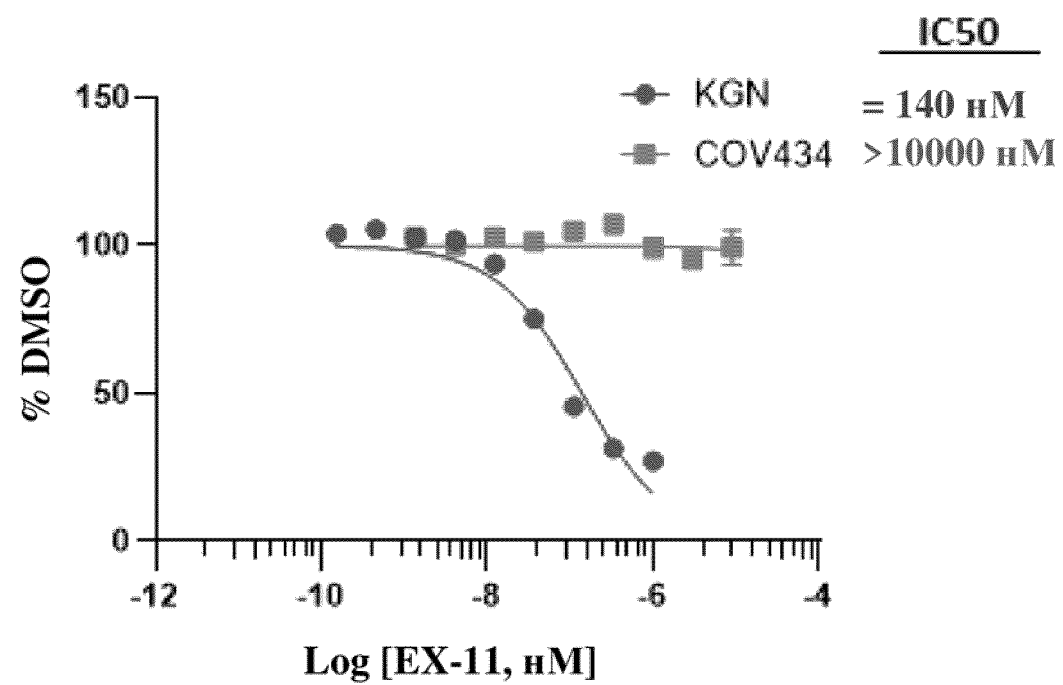
Ex-11



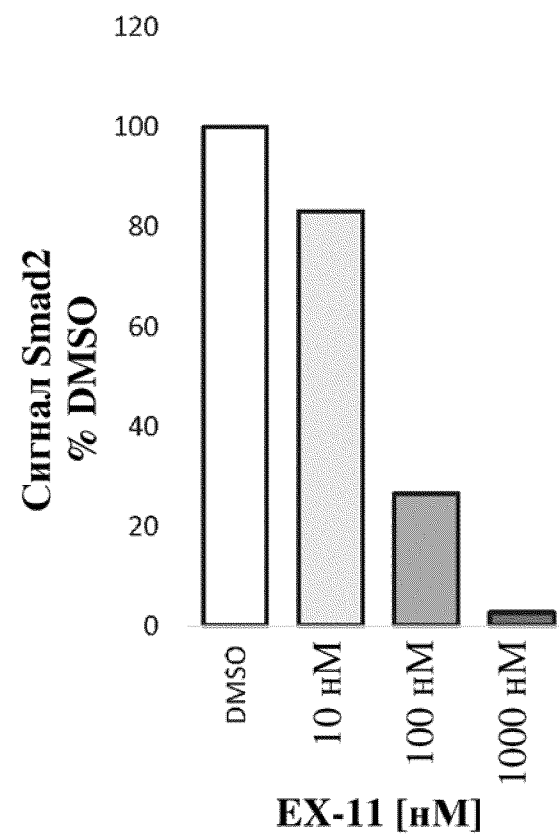
ФИГ. 6С



ФИГ. 7

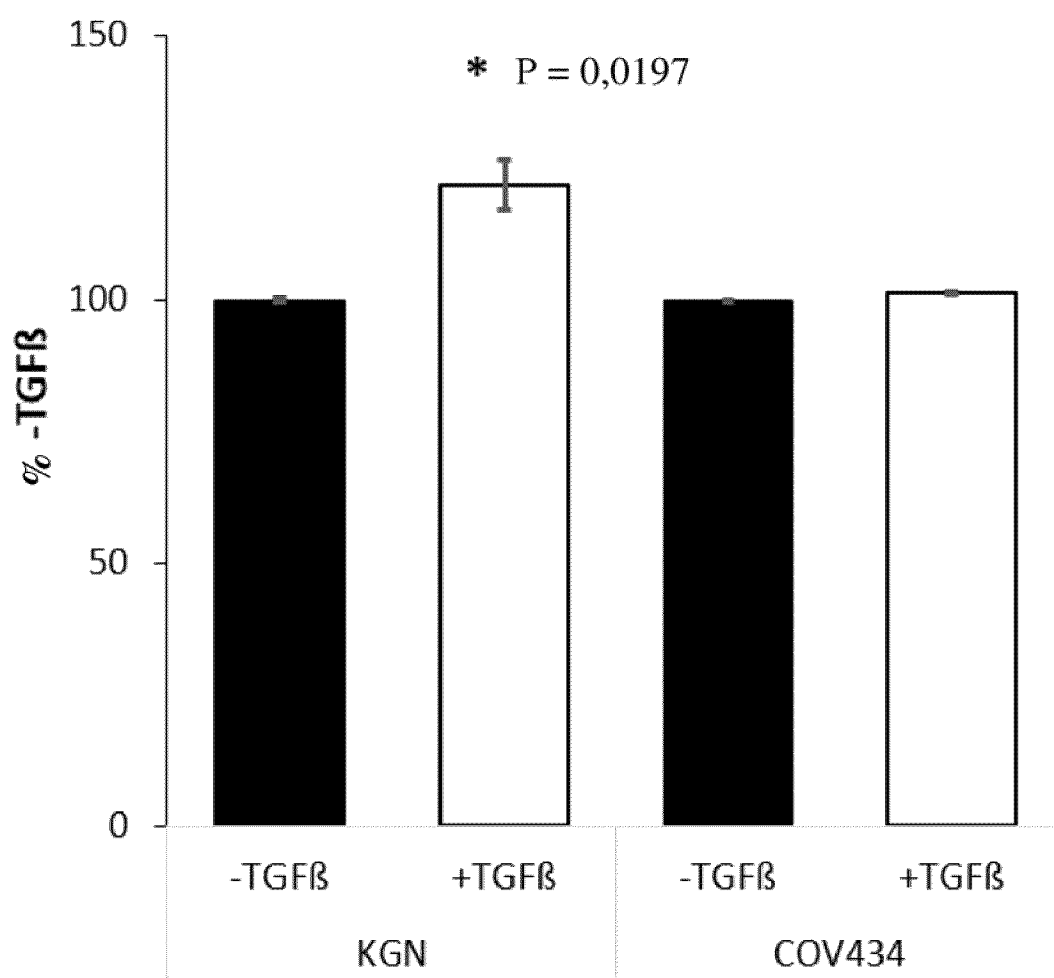


ФИГ. 8

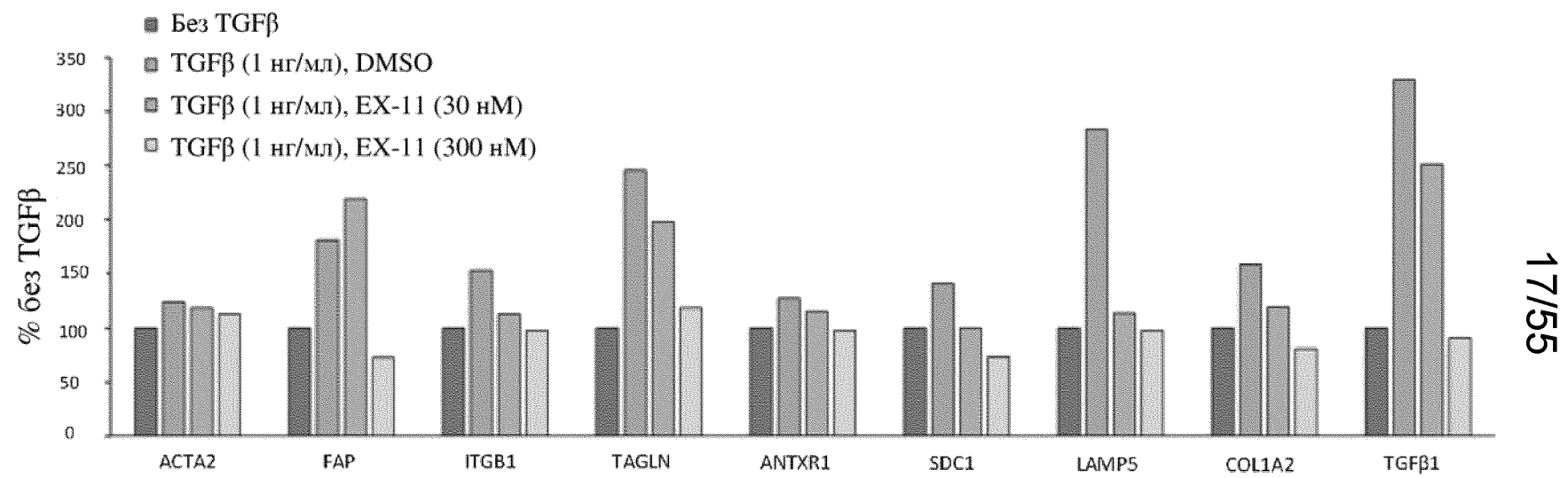


ФИГ. 9

16/55



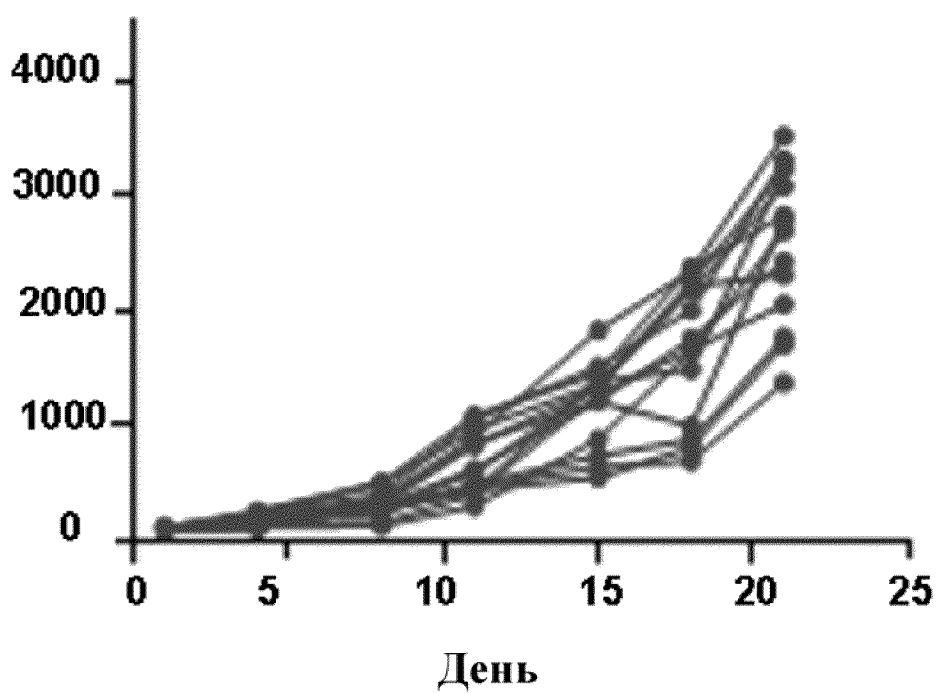
ФИГ. 10



ФИГ. 11

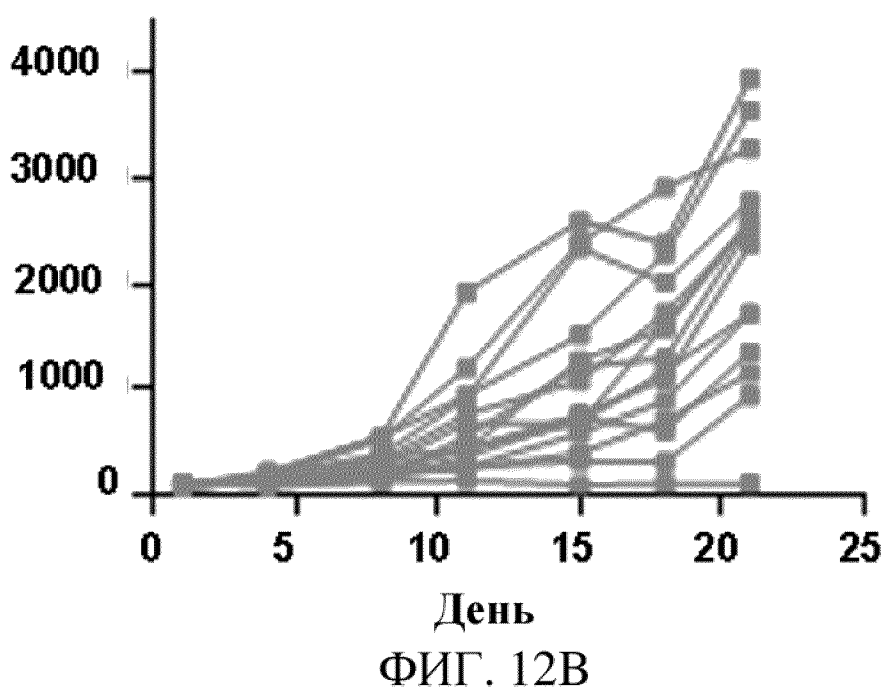
18/55

Группа 1 – среда-носитель



ФИГ. 12А

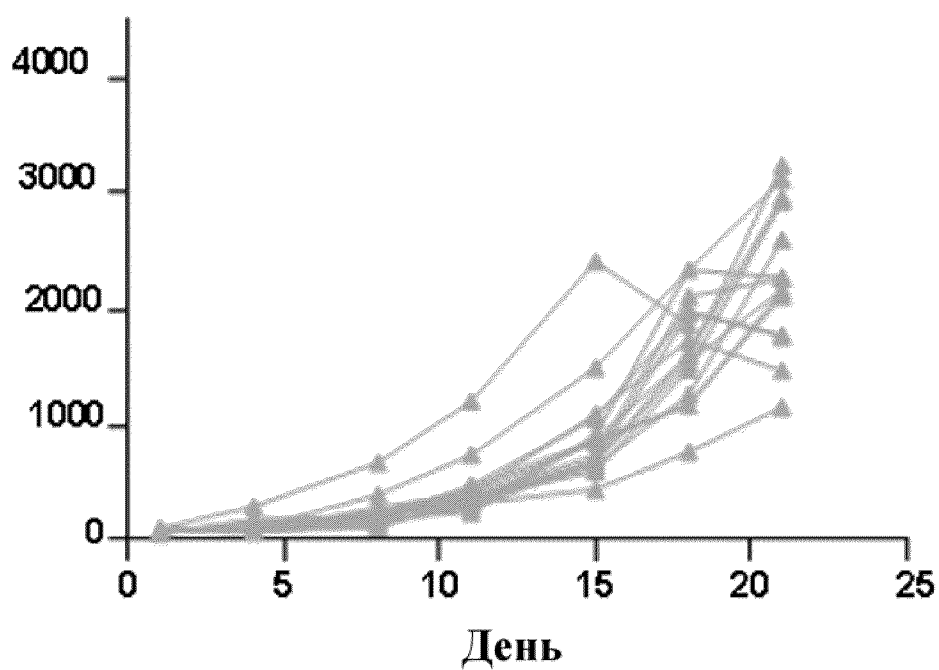
Группа 2 – aPD-L1



ФИГ. 12В

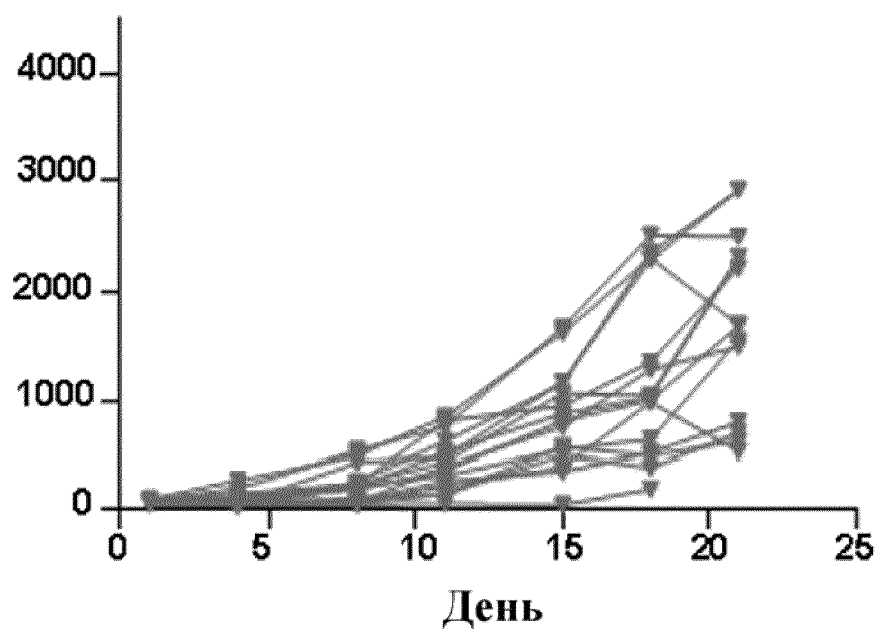
19/55

Группа 3 – ЕХ-11, 75 мг/кг

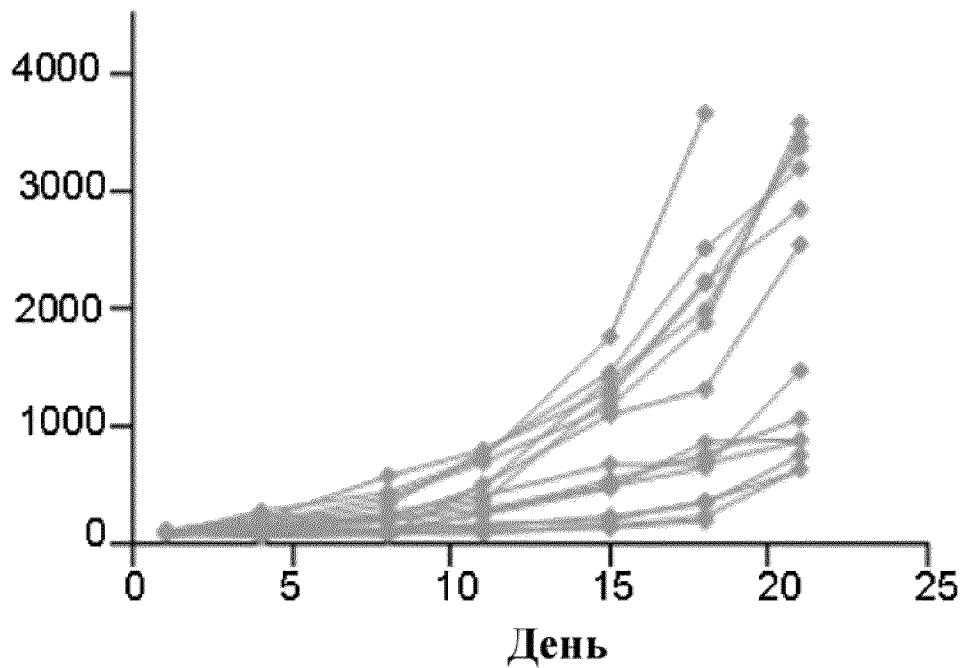


ФИГ. 12С

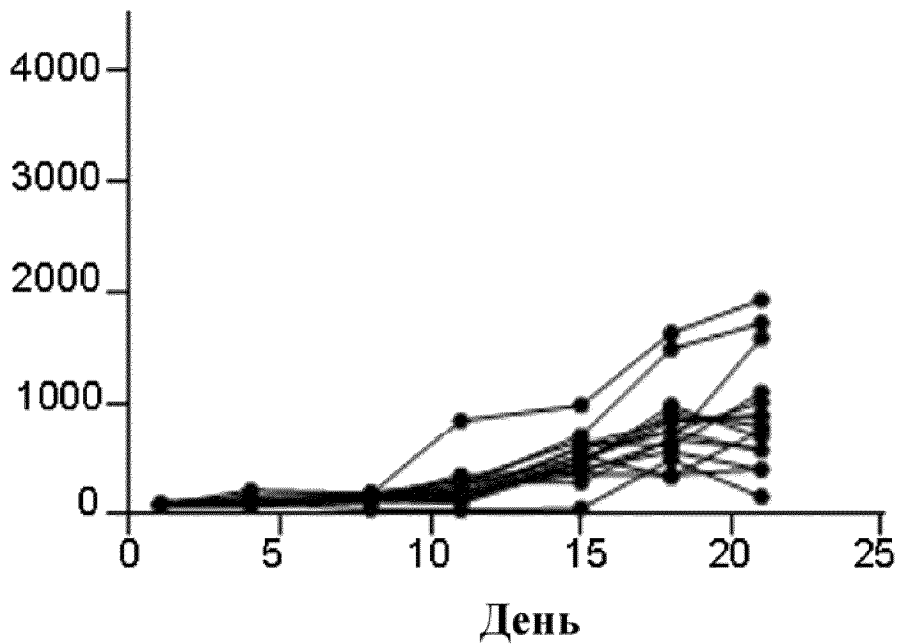
Группа 4 – ЕХ-11, 150 мг/кг



ФИГ. 12D

Группа 5 – aPD-L1 + EX-11, 75 мг/кг

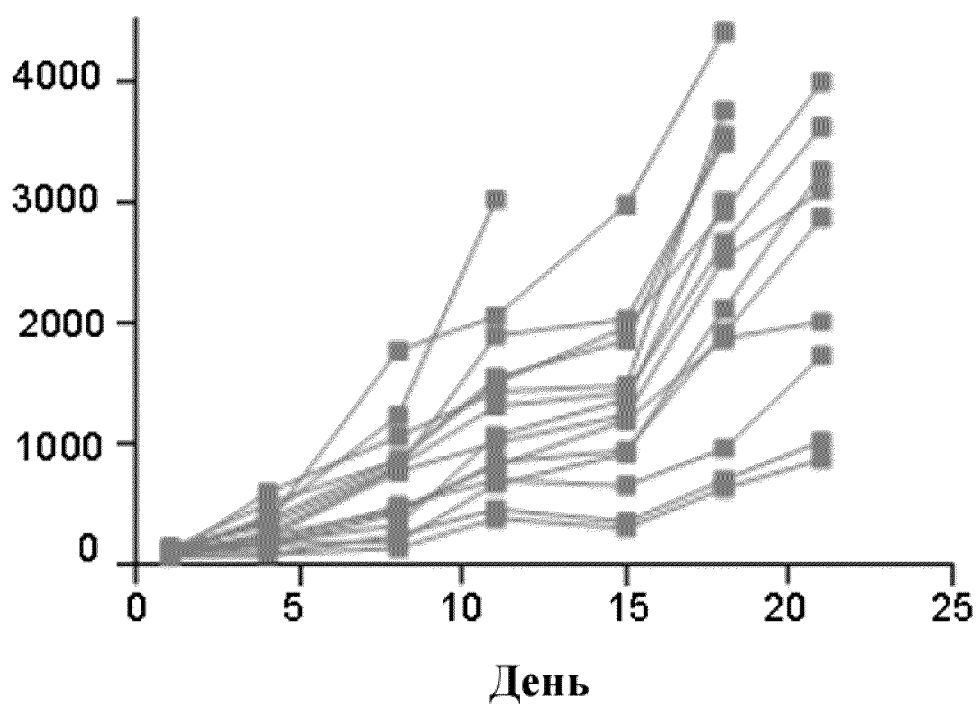
ФИГ. 12Е

Группа 6 – aPD-L1 + EX-11, 150 мг/кг

ФИГ. 12F

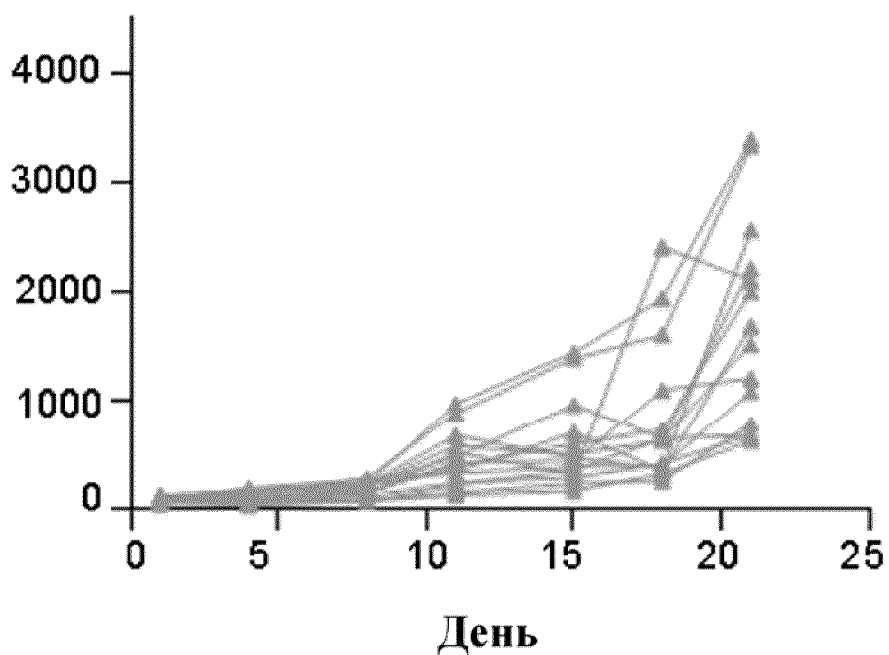
21/55

Группа 7 – EX-11

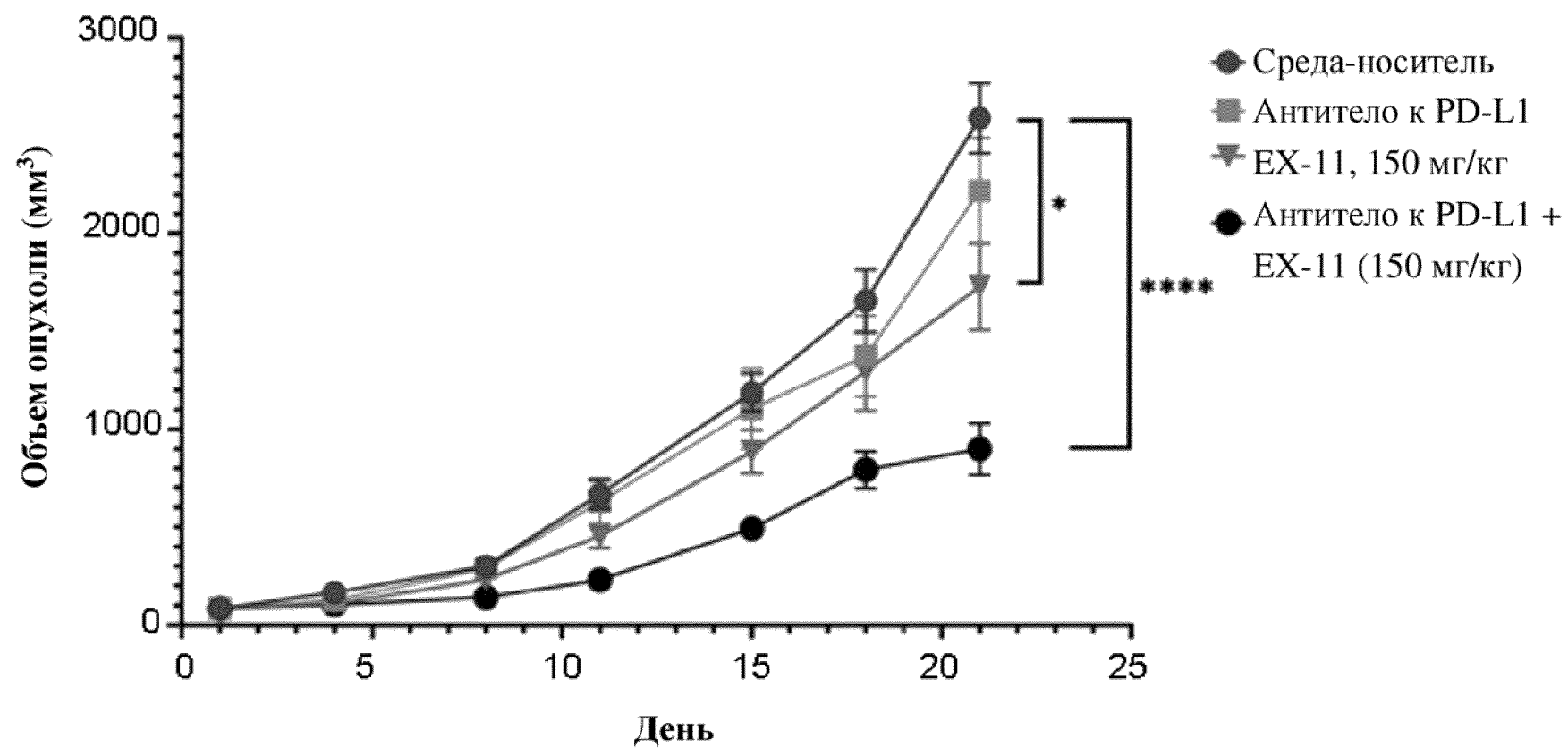


ФИГ. 12G

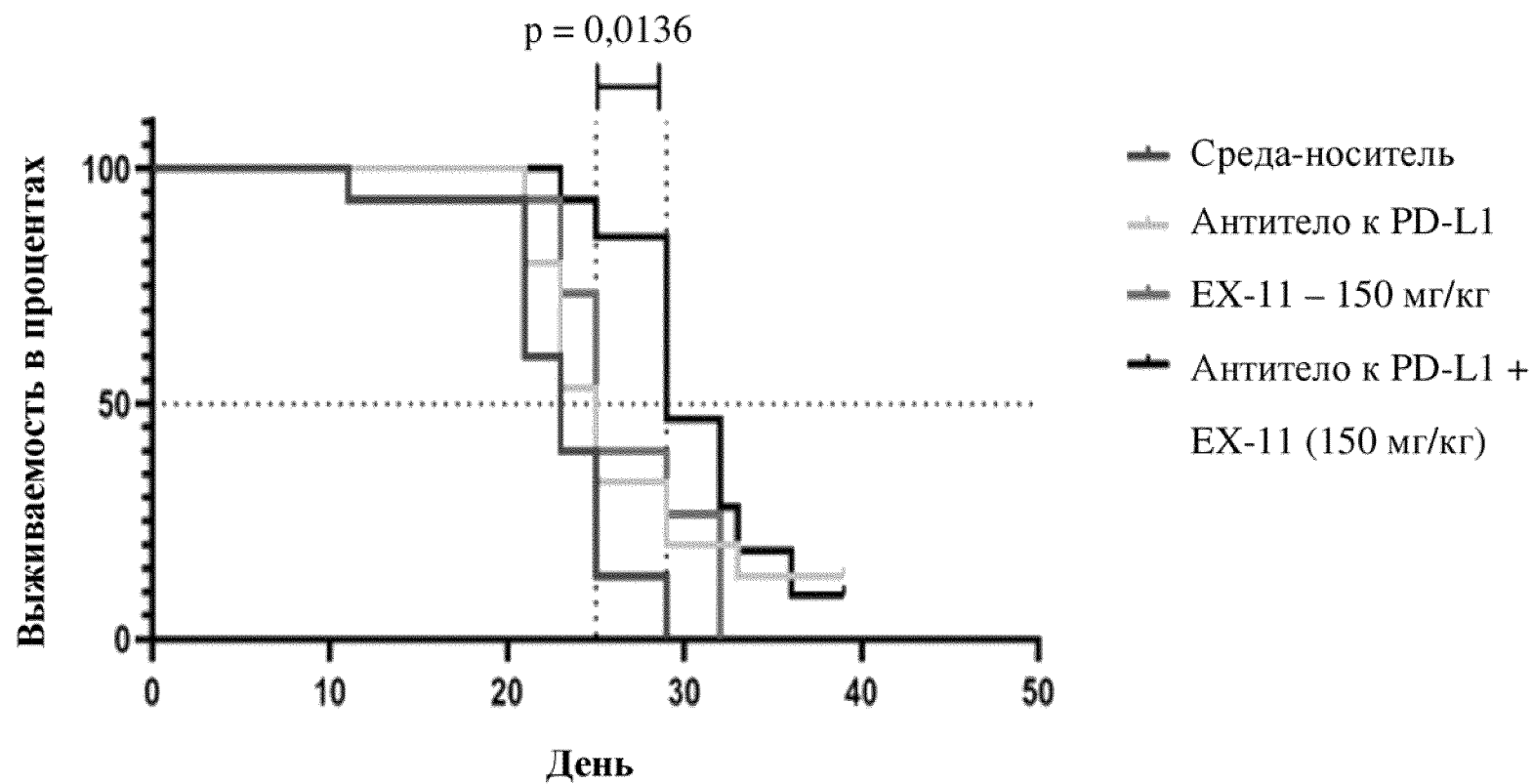
Группа 8 – aPD-1 + EX-11 (150 мг/кг)



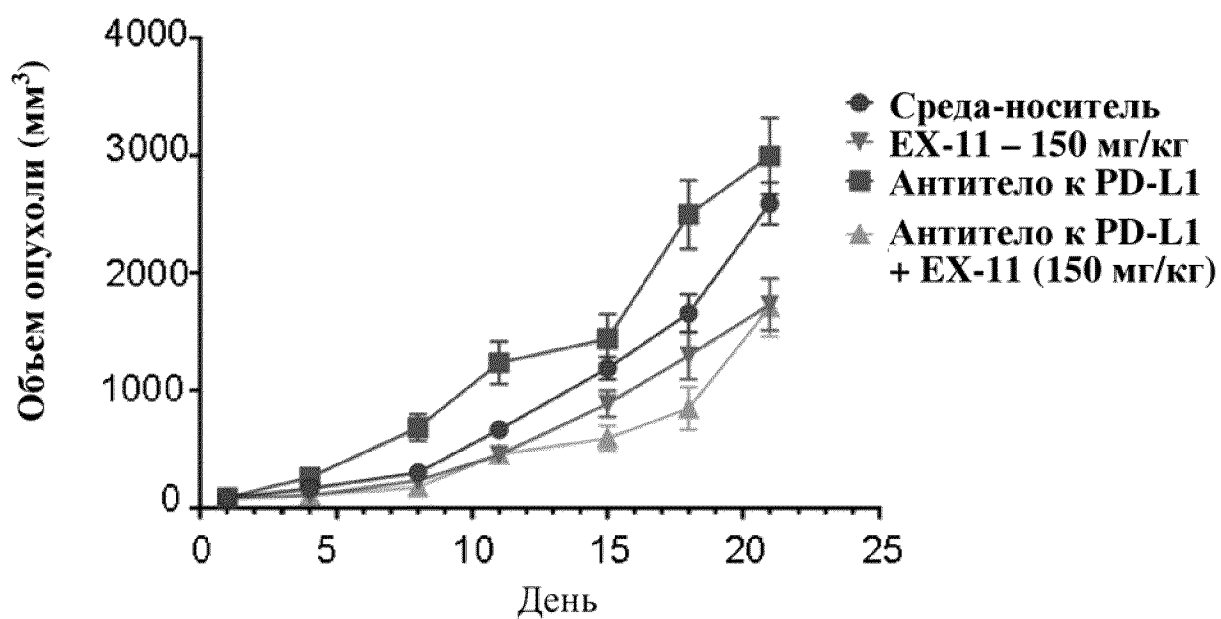
ФИГ. 12Н



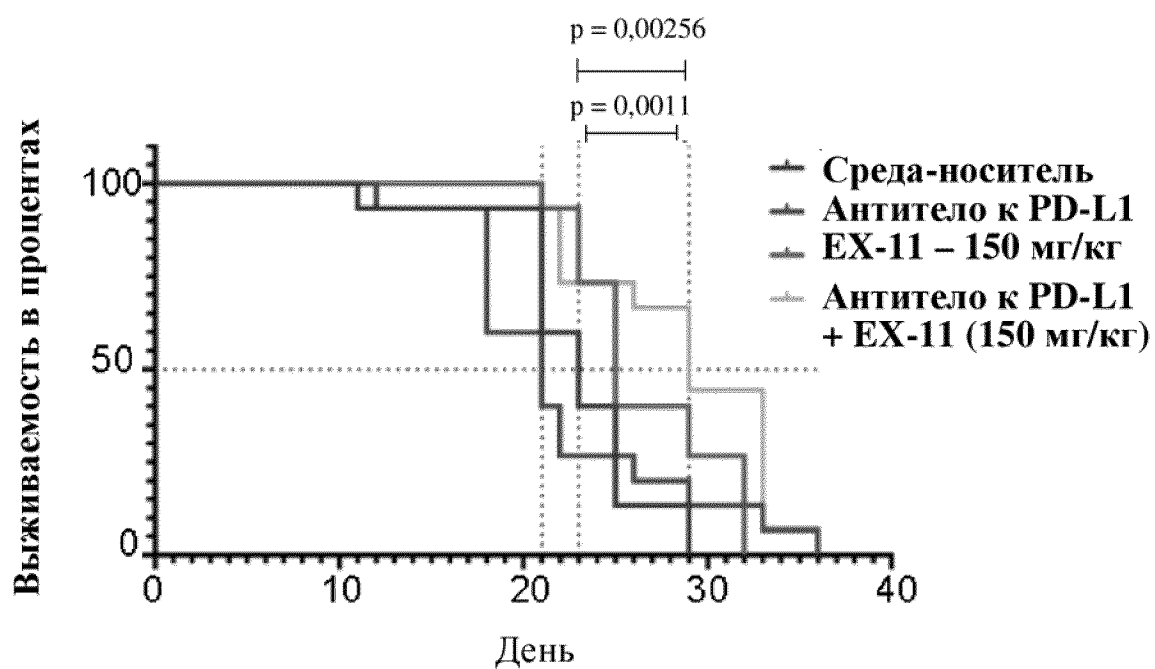
ФИГ. 12I



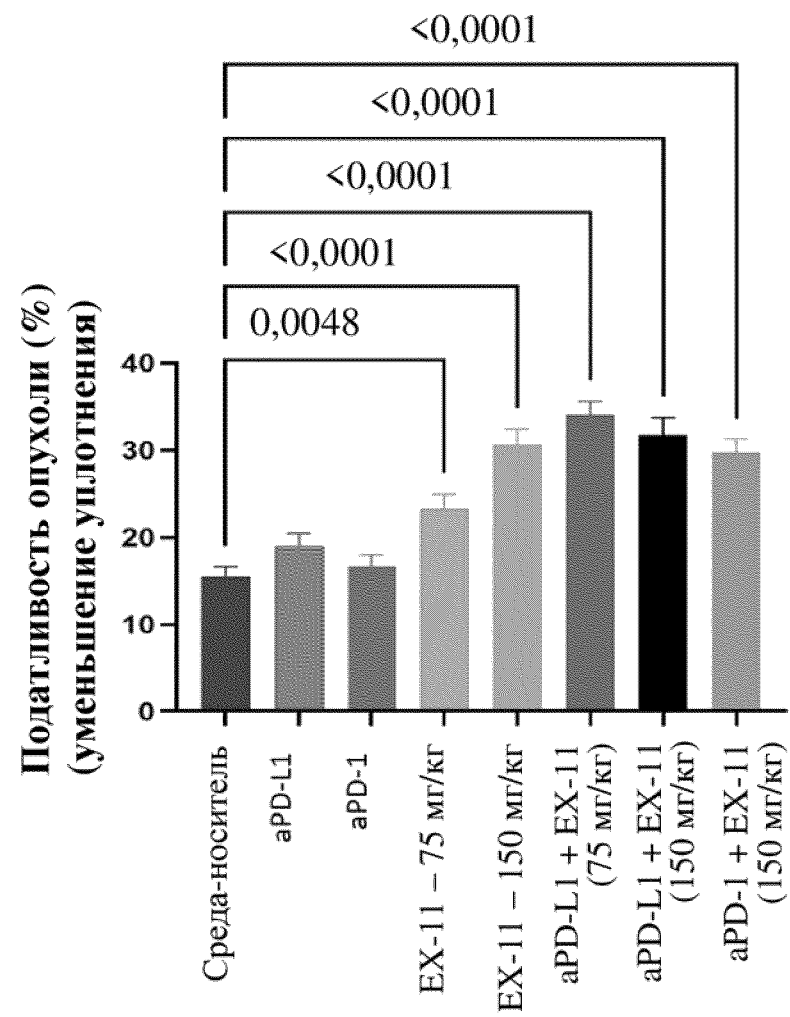
ФИГ. 12J



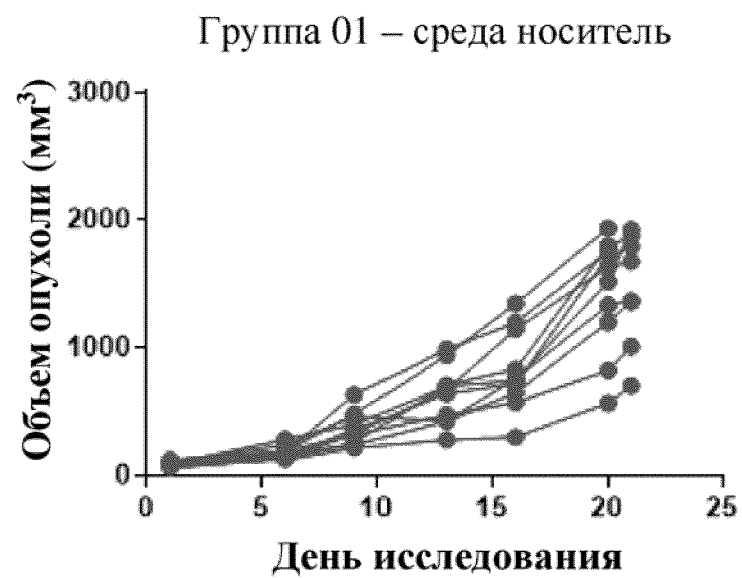
ФИГ. 12К



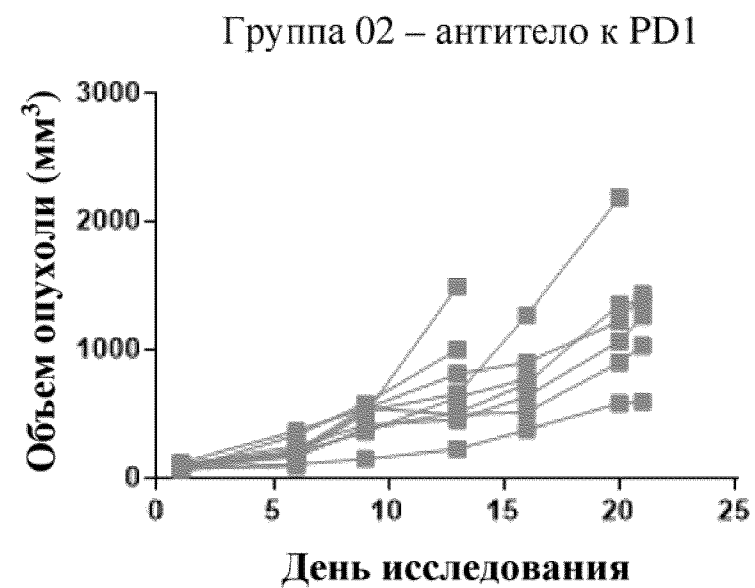
ФИГ. 12L



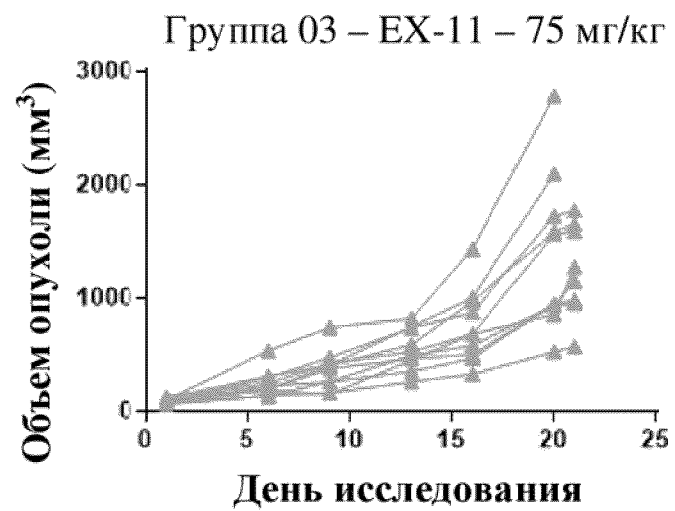
ФИГ. 12М



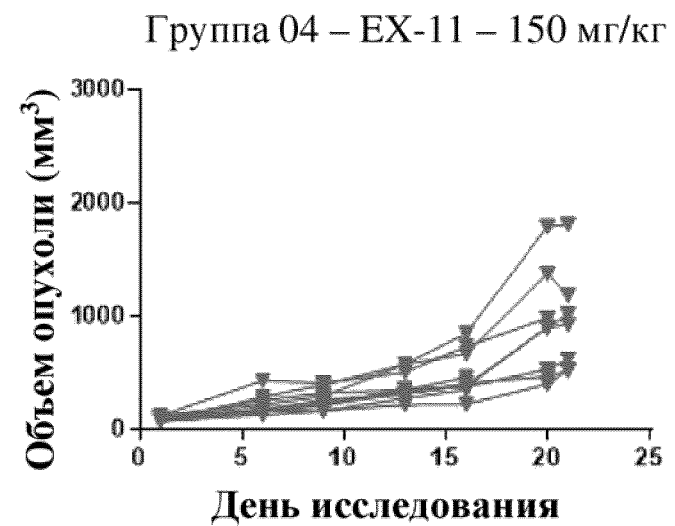
ФИГ. 13А



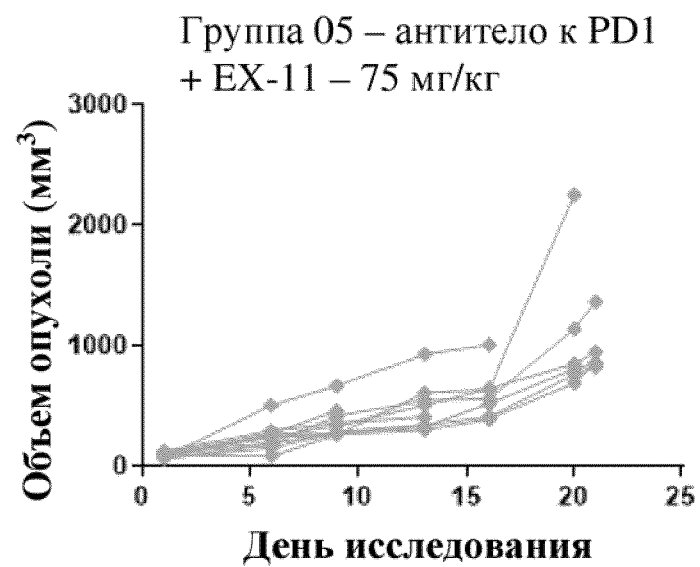
ФИГ. 13В



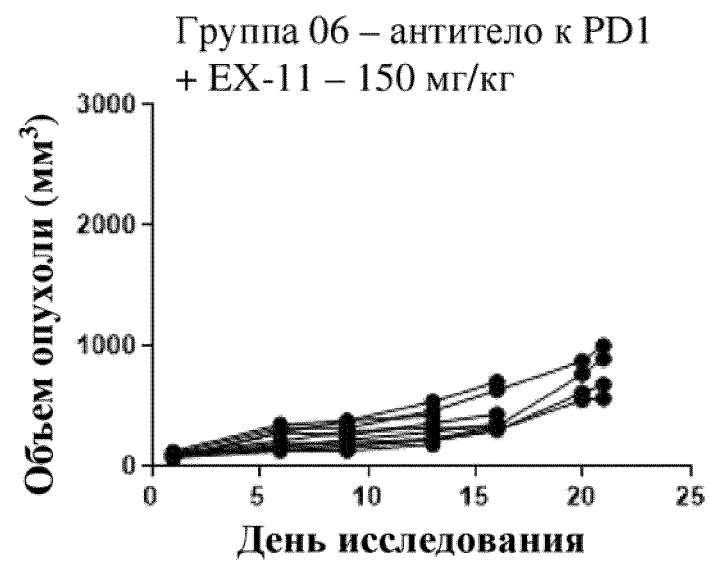
ФИГ. 13С



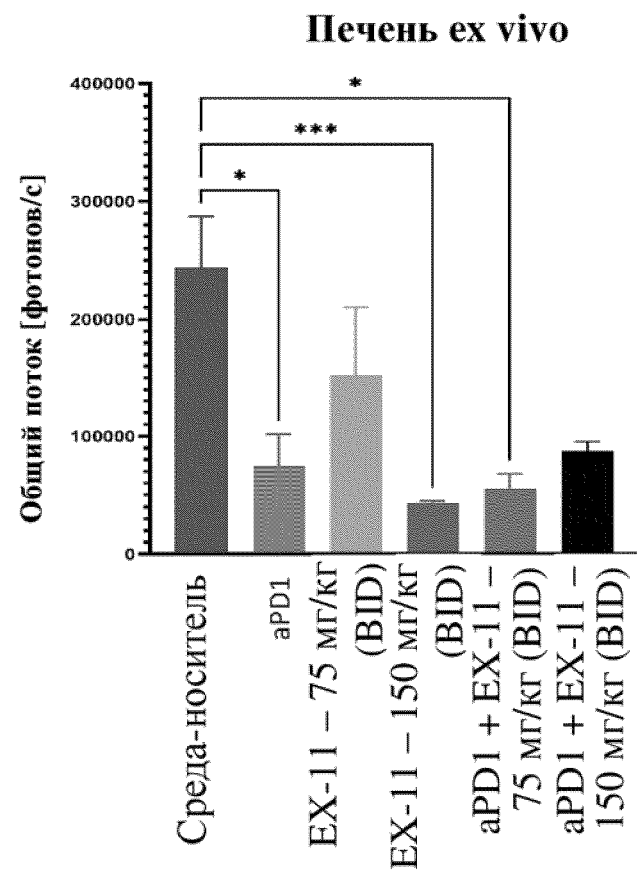
ФИГ. 13D



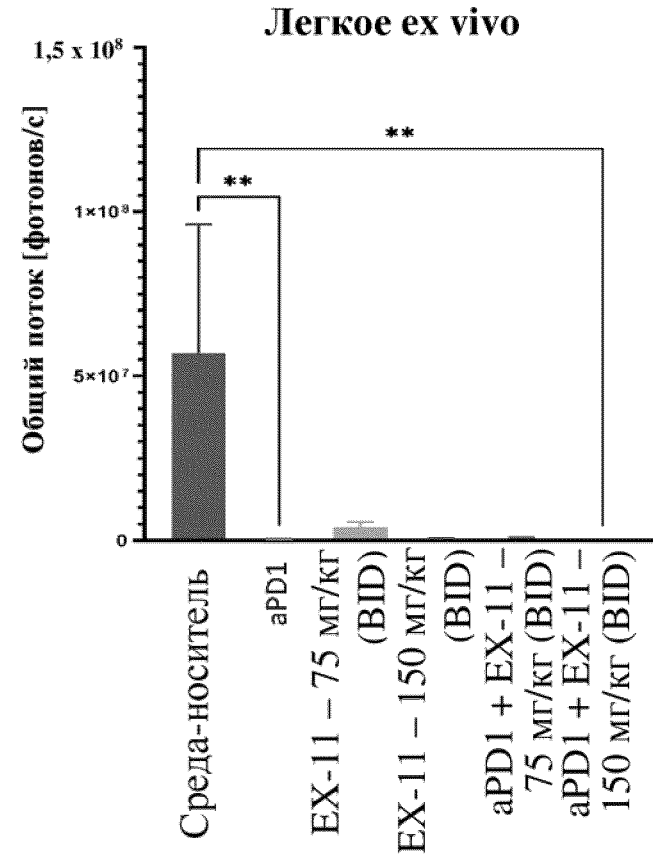
ФИГ. 13Е



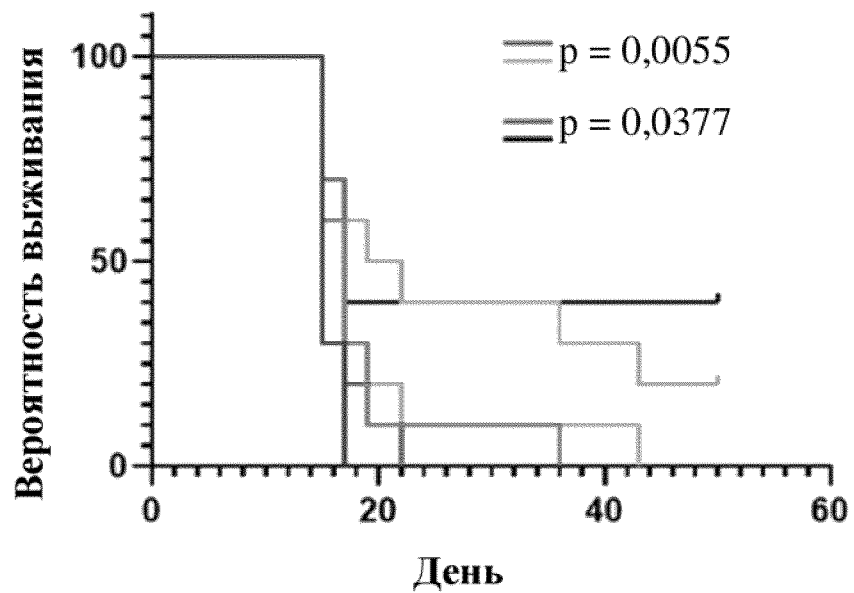
ФИГ. 13F



ФИГ. 13G



ФИГ. 13Н

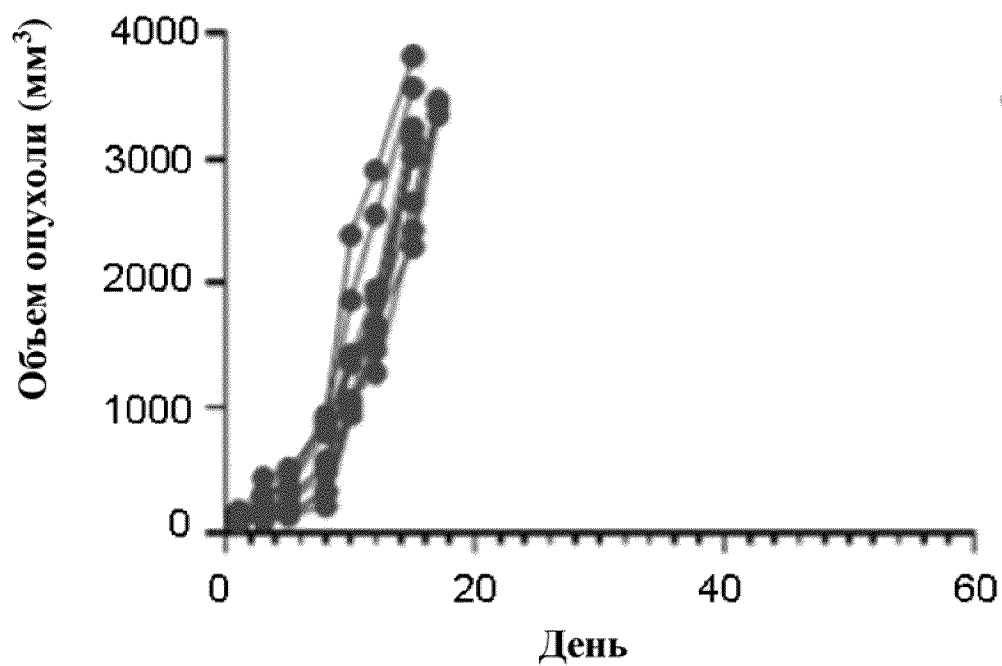


- Группа 01 – среда-носитель
- Группа 02 – антитело к PD1
- Группа 03 – EX-11 (75 мг/кг)
- Группа 04 – EX-11 (150 мг/кг)
- Группа 05 – антитело к PD1 + EX-11 (75 мг/кг)
- Группа 06 – антитело к PD1 + EX-11 (150 мг/кг)

ФИГ. 14А

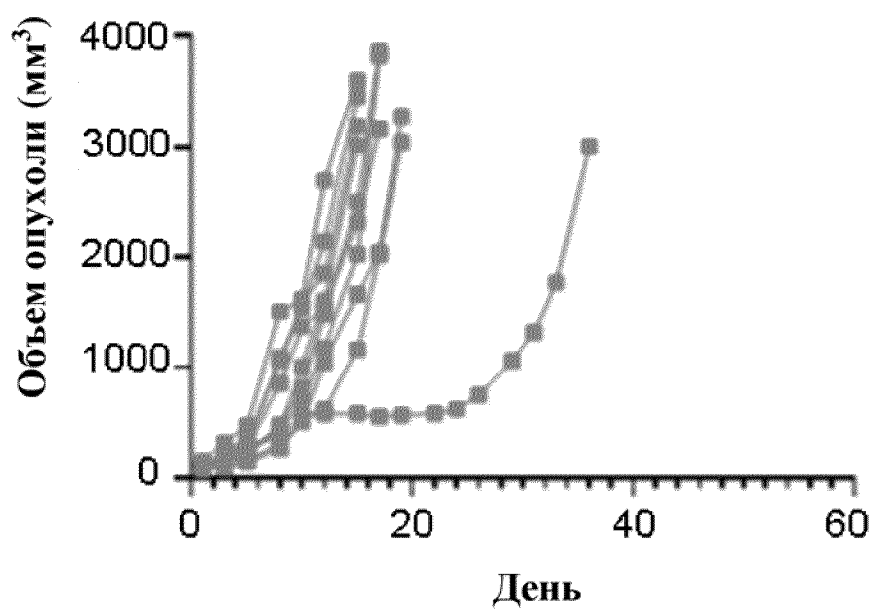
32/55

Группа 01 – среда-носитель



ФИГ. 14В

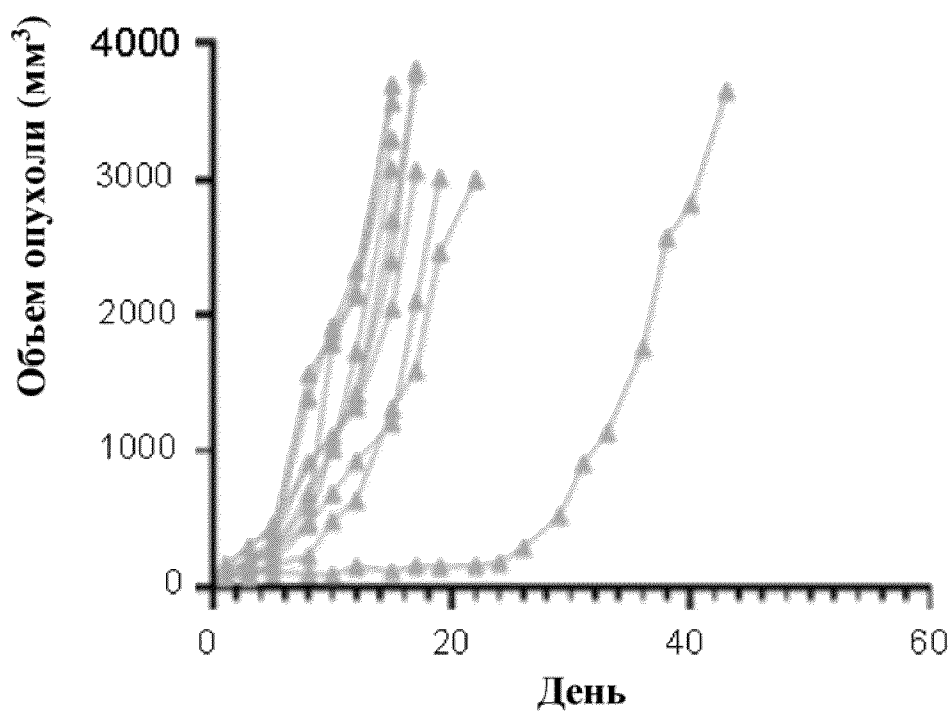
Группа 02 – антитело к PD1



ФИГ. 14С

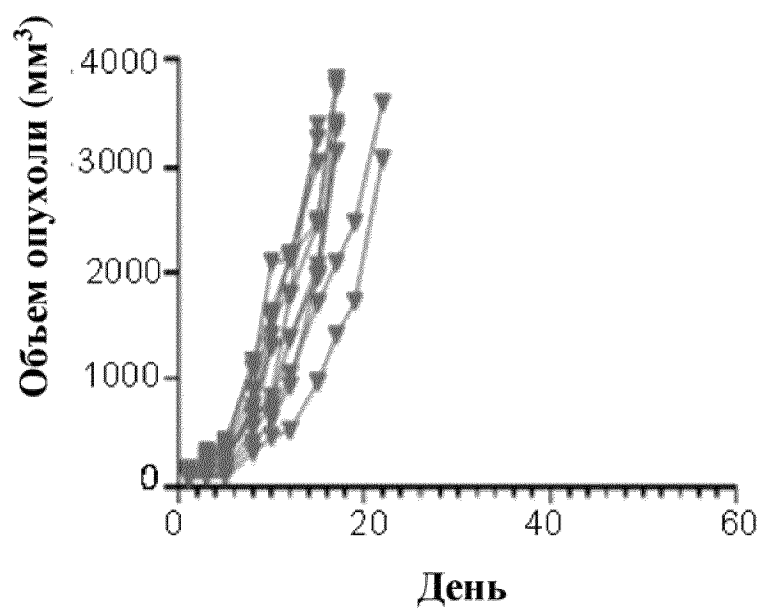
33/55

Группа 03 – EX-11 (75 мг/кг)



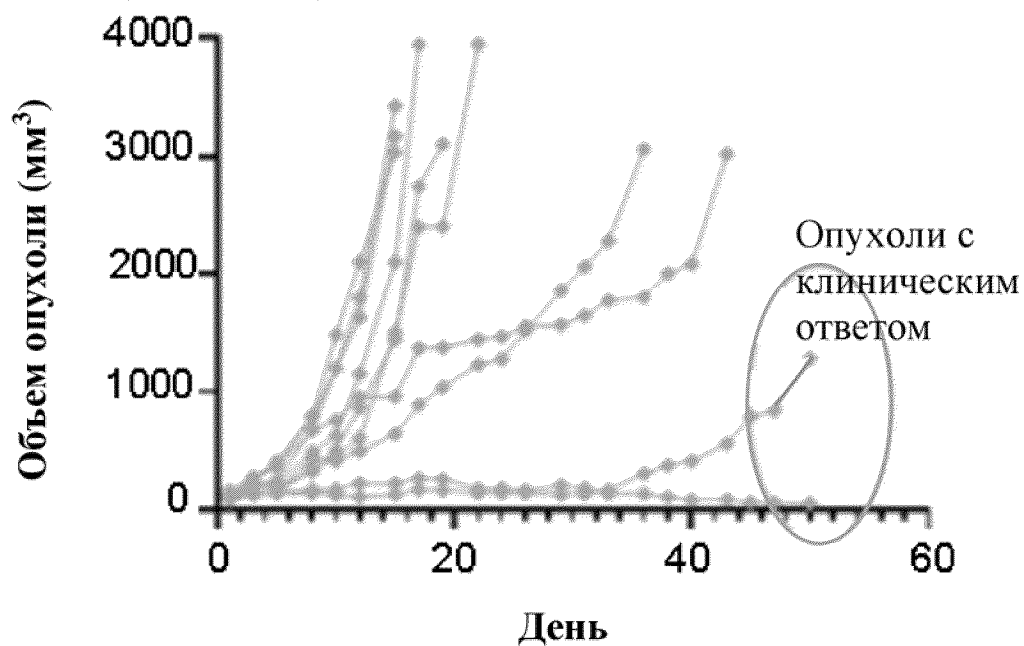
ФИГ. 14D

Группа 04 – EX-11 (150 мг/кг)



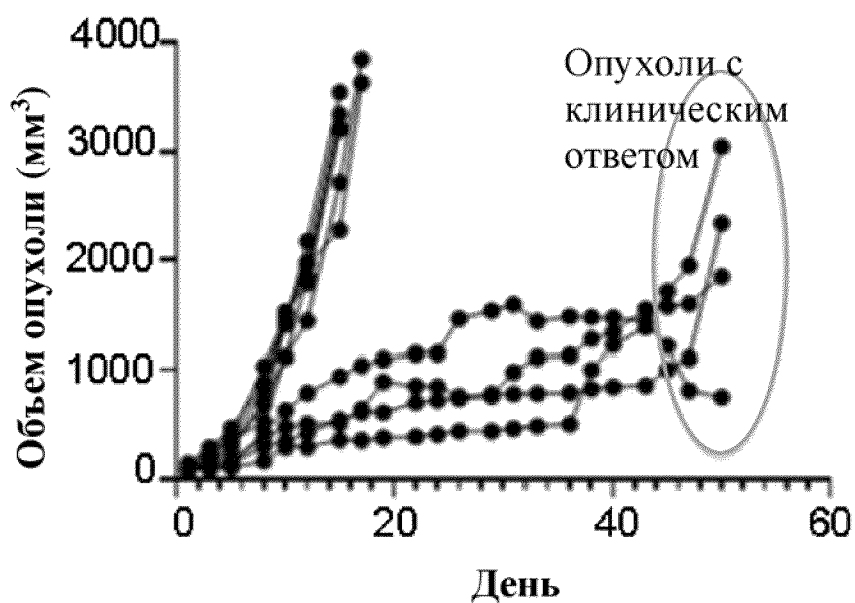
ФИГ. 14E

**Группа 05 – антитело к PD1 + EX-11
(75 мг/кг)**

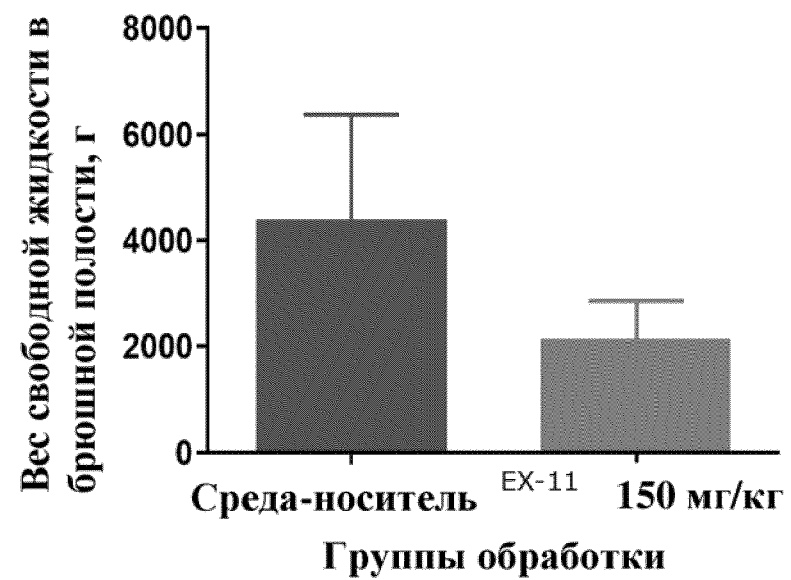


ФИГ. 14F

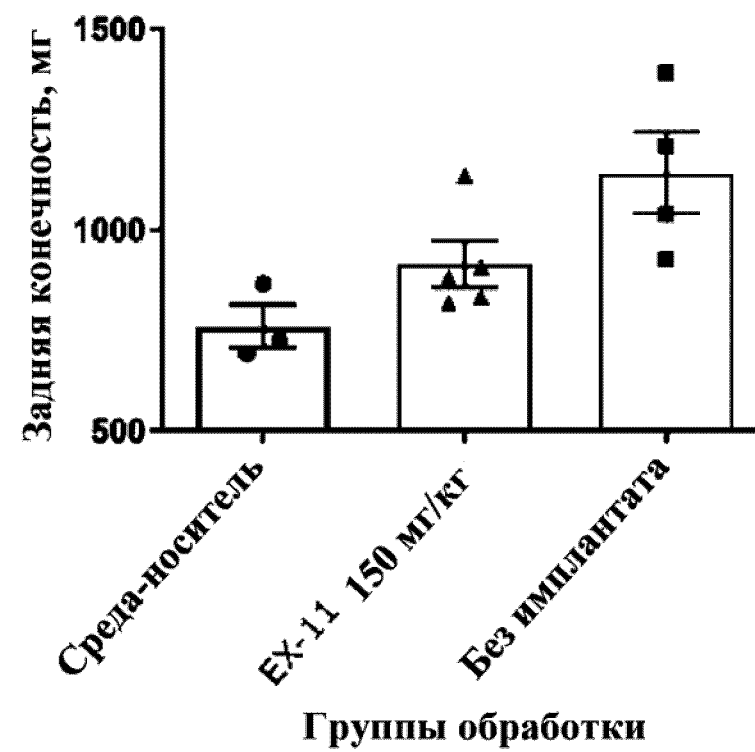
**Группа 06 – антитело к PD1 + EX-11
(150 мг/кг)**



ФИГ. 14G

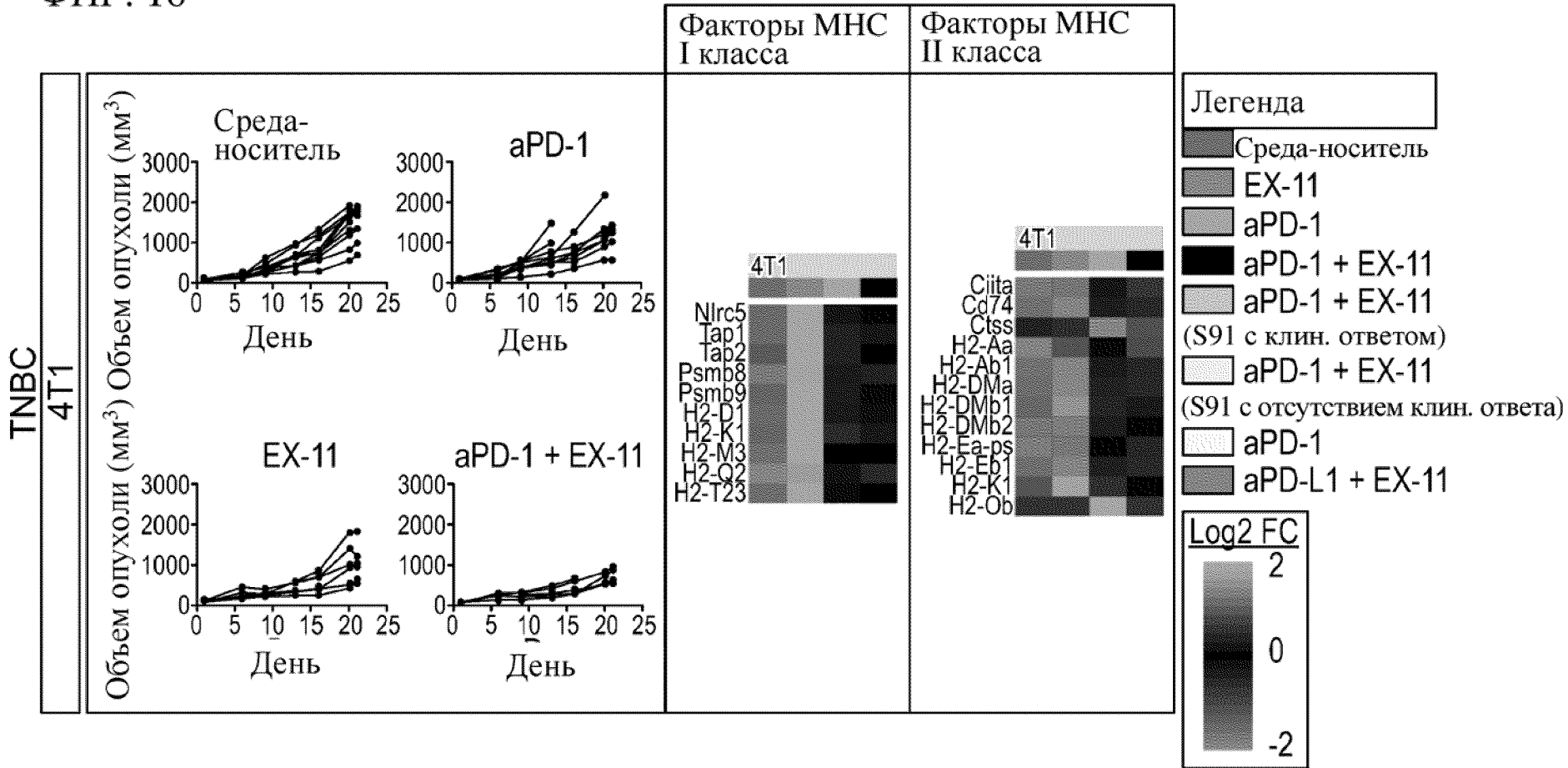


ФИГ. 15А

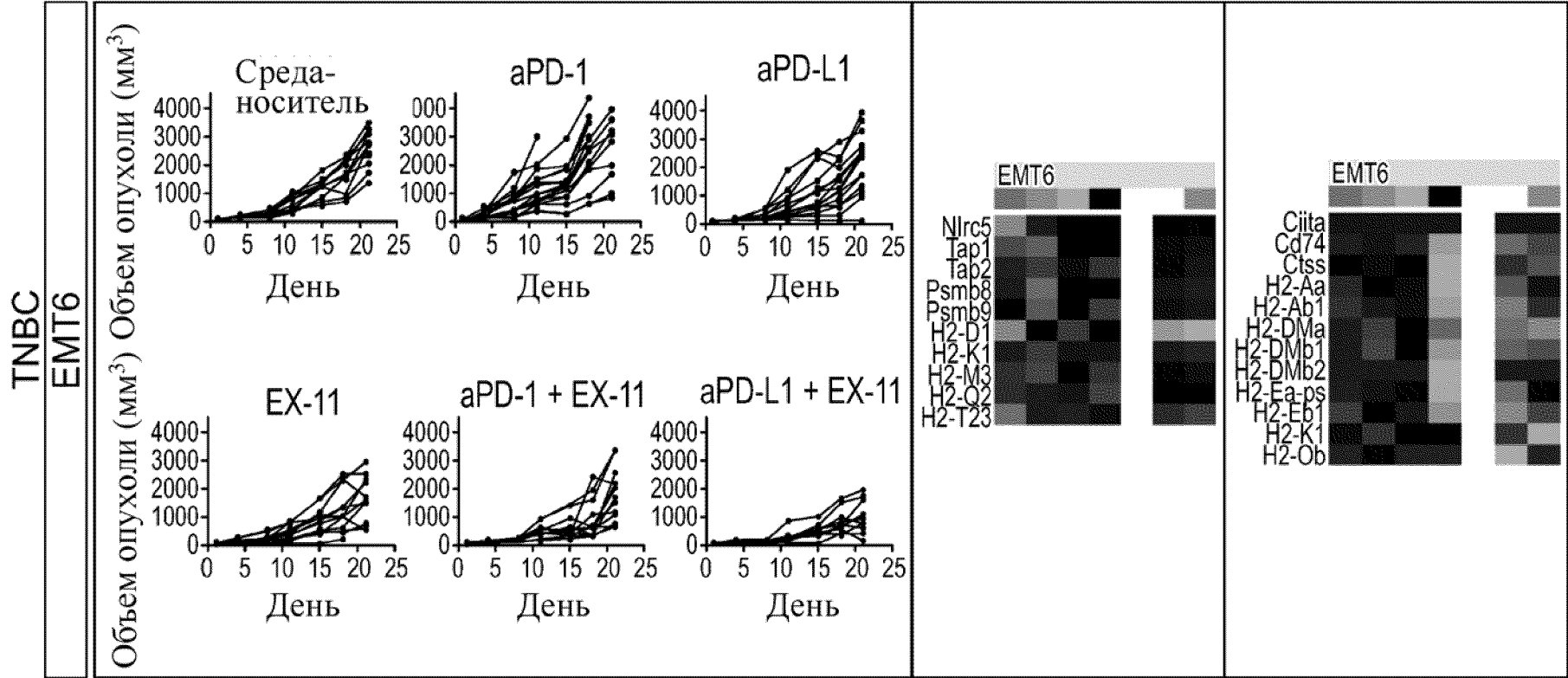


ФИГ. 15В

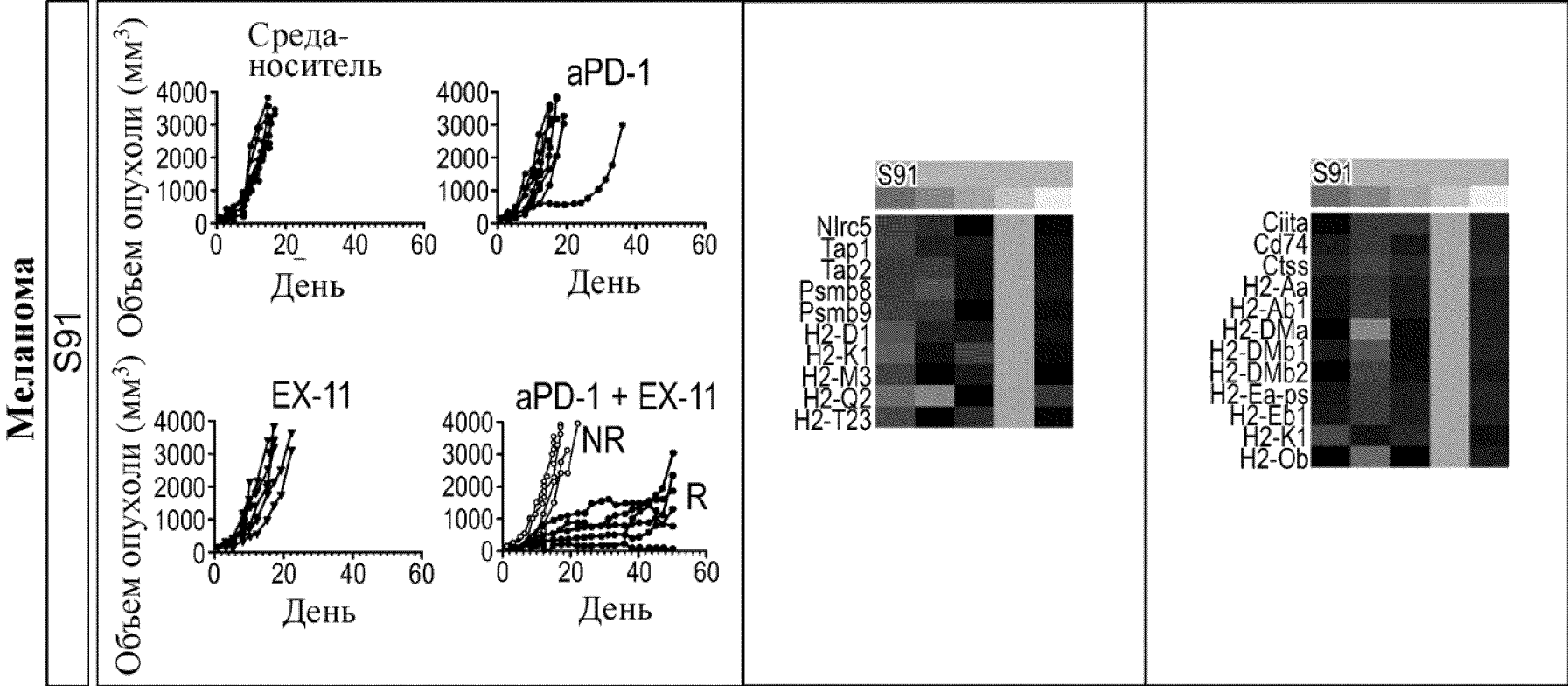
ФИГ. 16

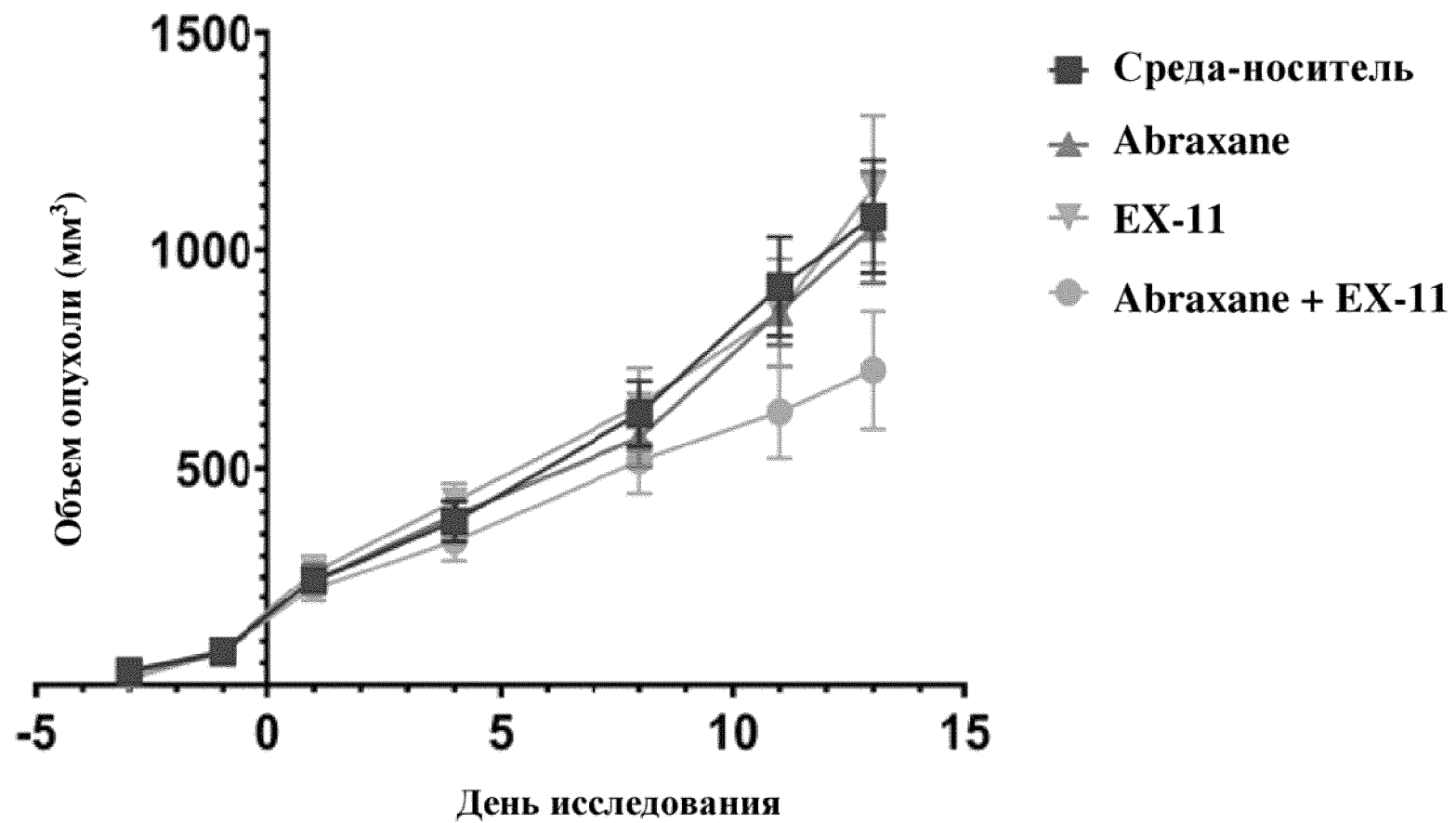


ФИГ. 16 (прод.)



ФИГ. 16 (прод.)

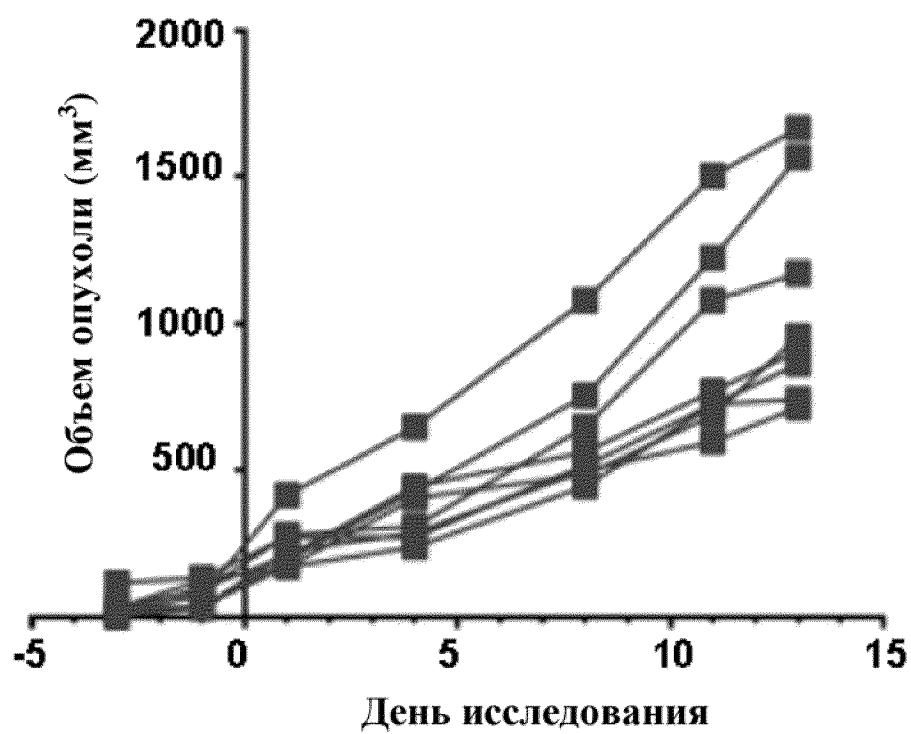




ФИГ. 17А

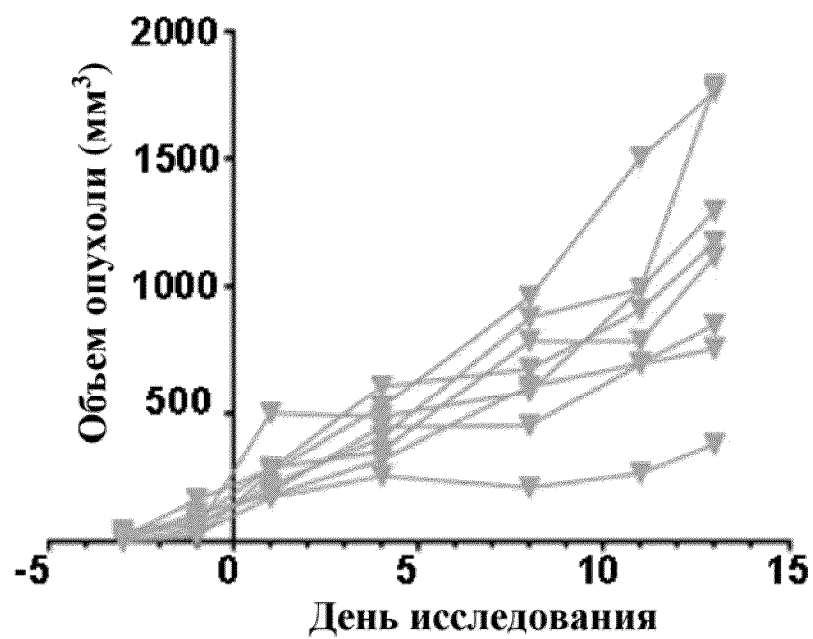
41/55

Среда-носитель



ФИГ. 17В

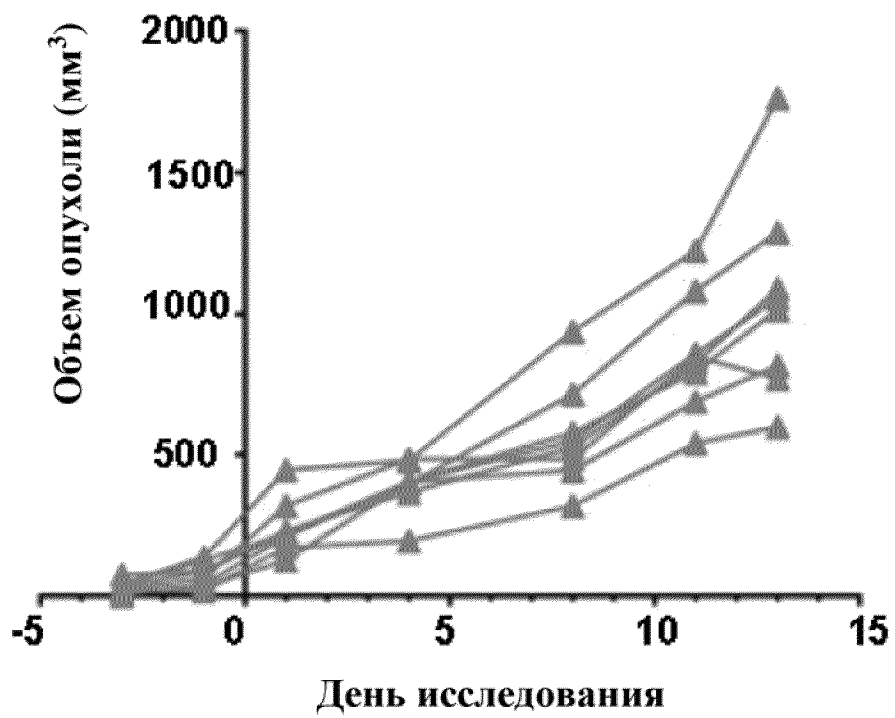
ЕХ-11



ФИГ. 17С

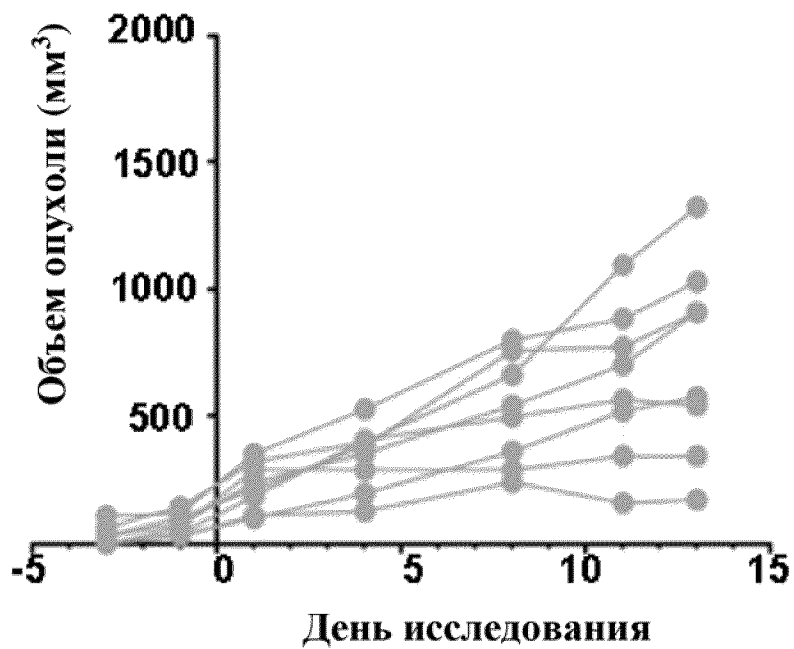
42/55

Abraxane

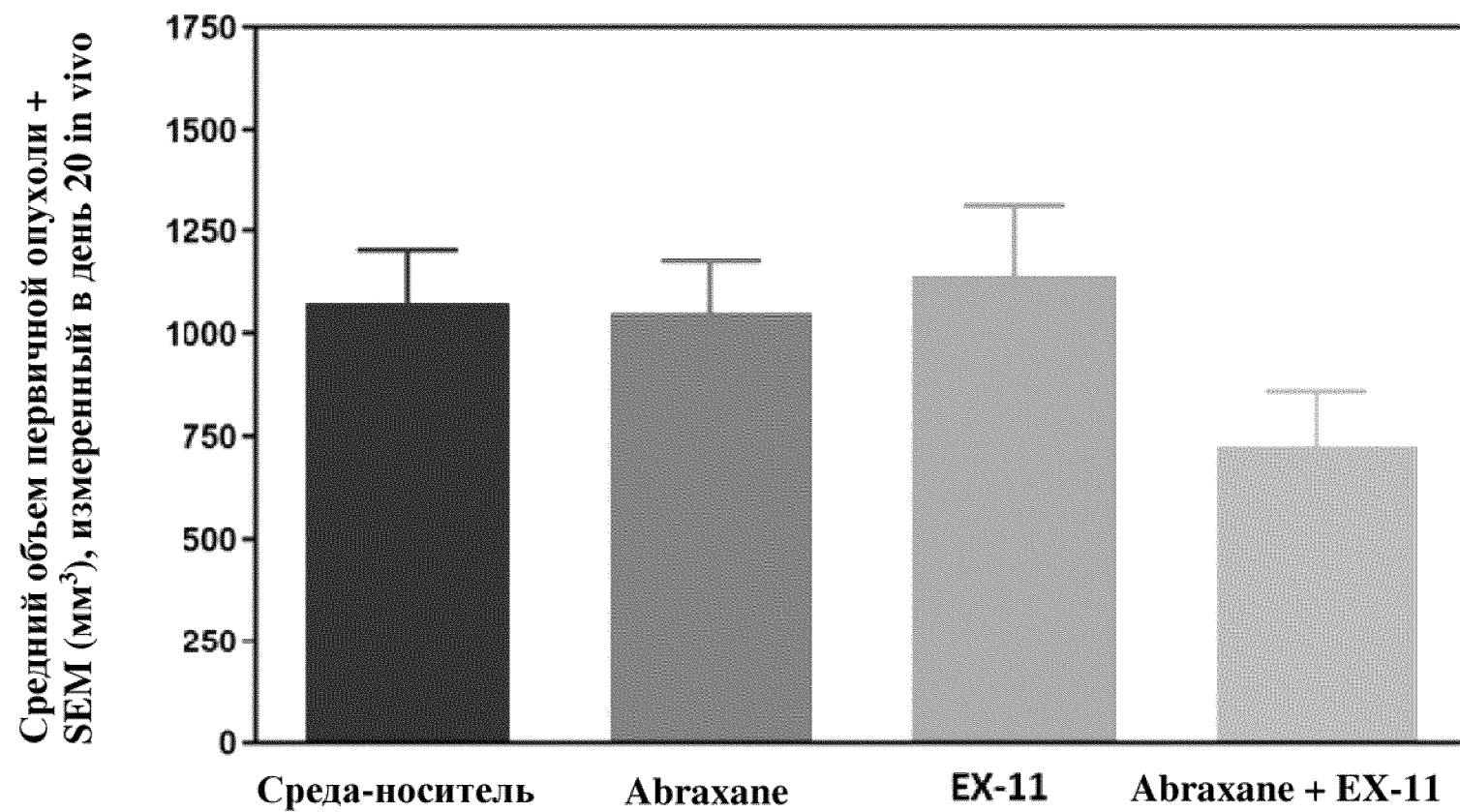


ФИГ. 17D

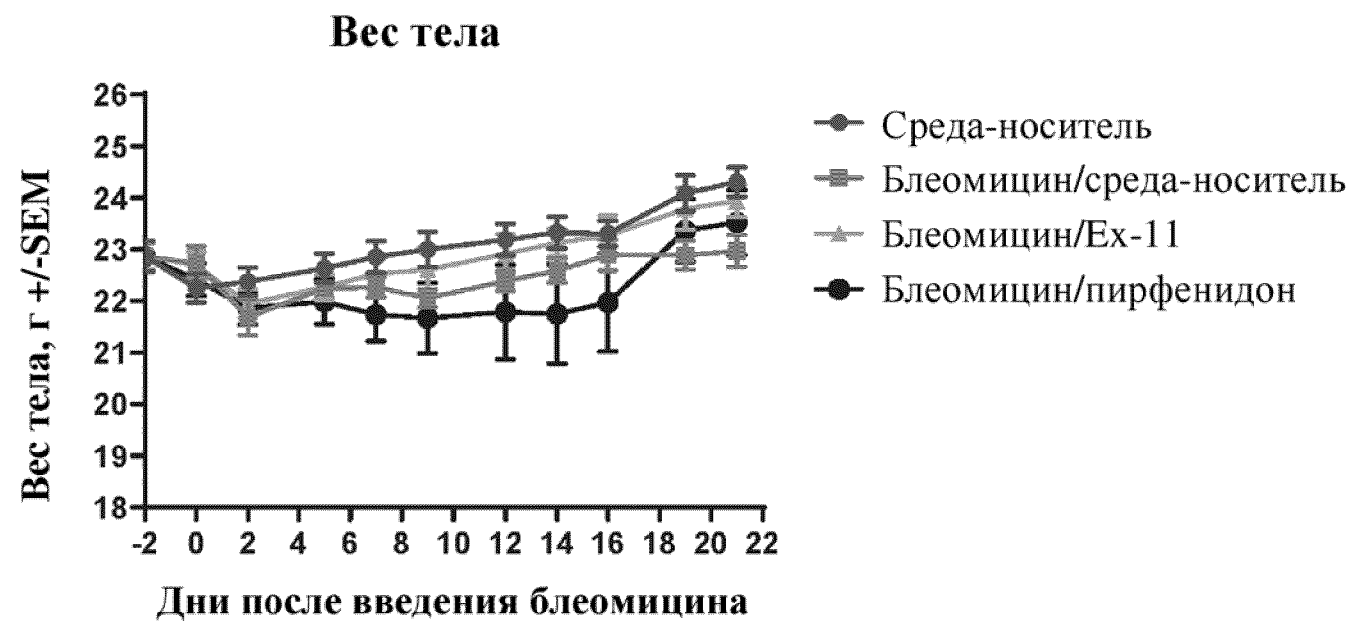
Abraxane + EX-11



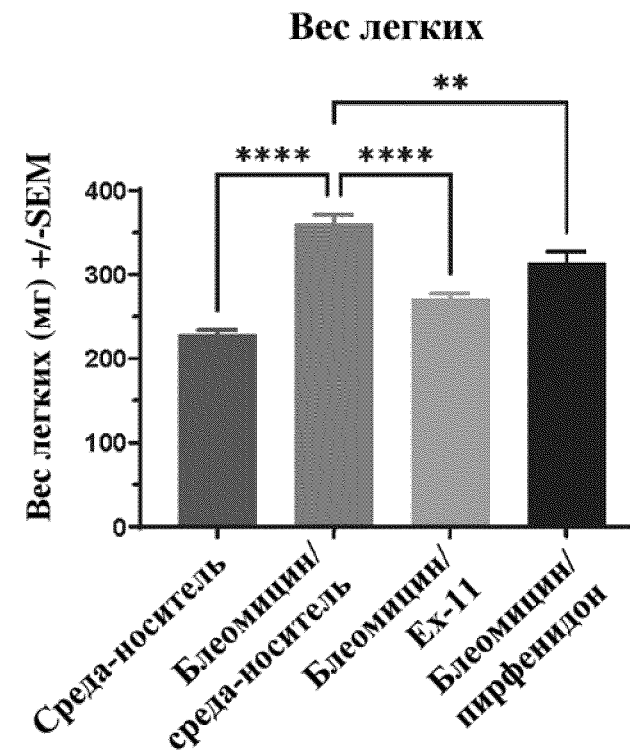
ФИГ. 17E



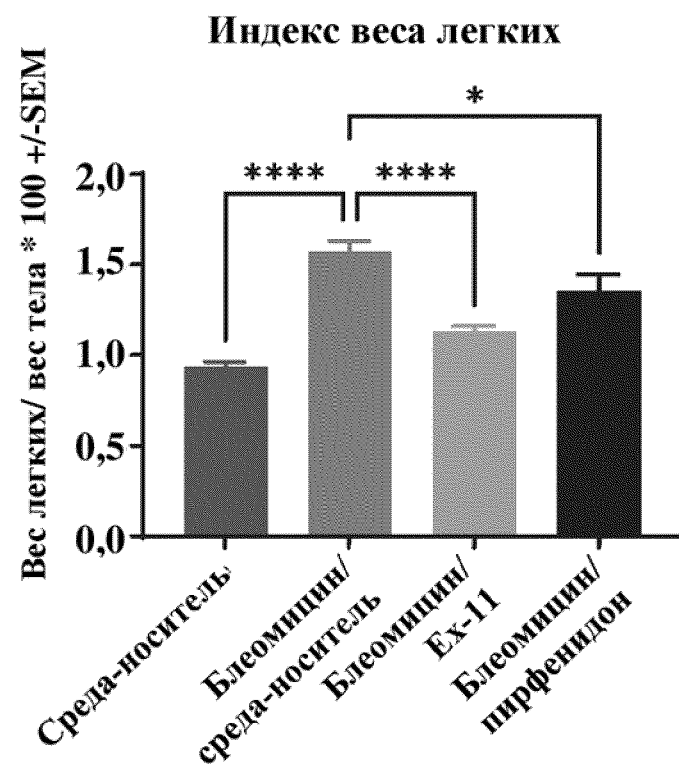
ФИГ. 17F



ФИГ. 18А

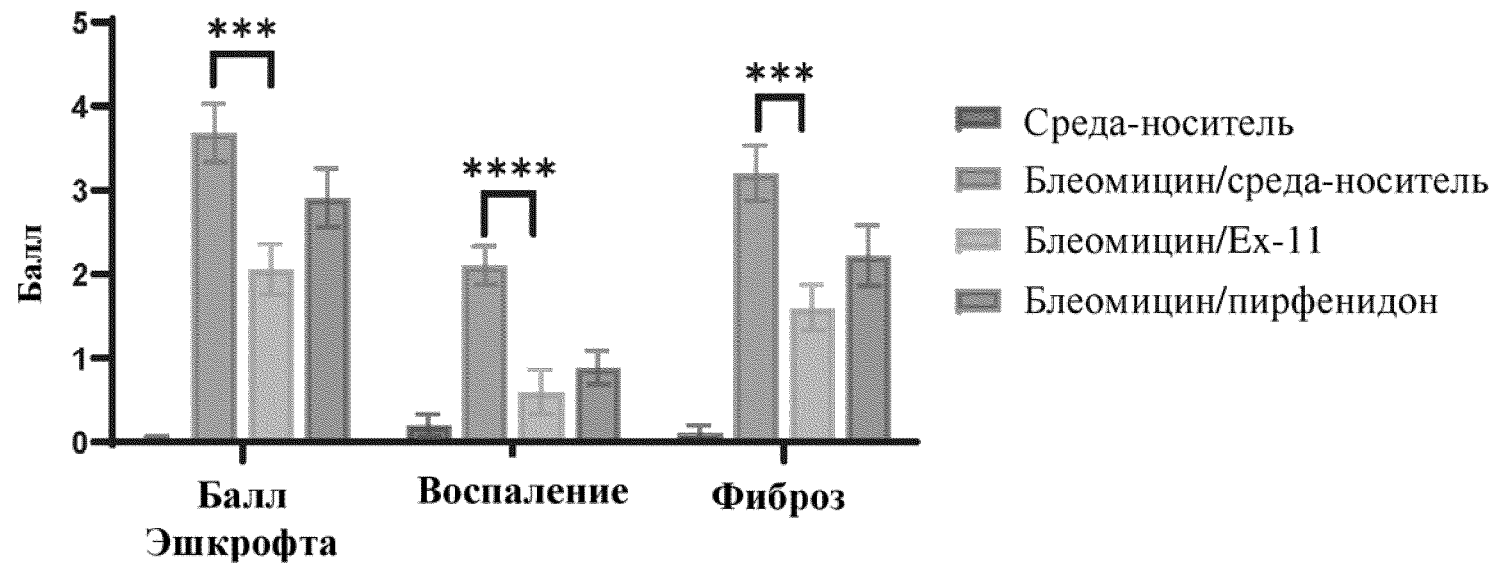


ФИГ. 18В

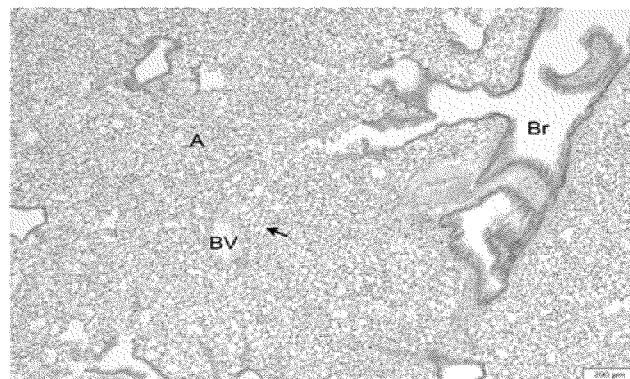


ФИГ. 18С

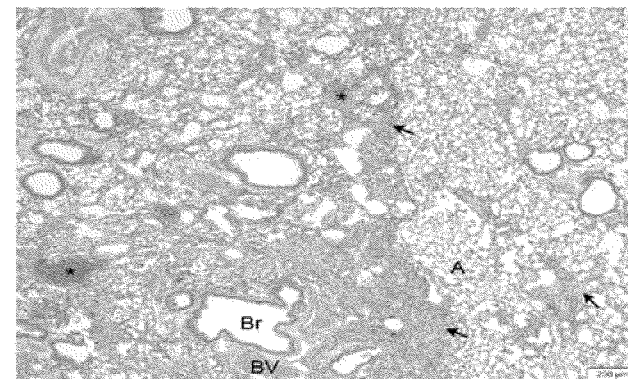
Гистопатологическая оценка по шкале баллов
с применением Н&Е-окрашивания и окрашивания
трихромом по Массону тканей легких



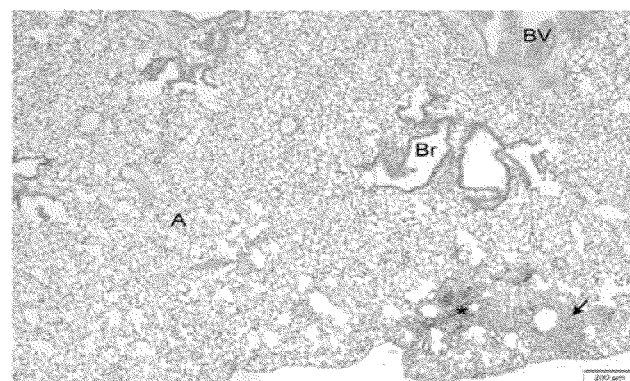
ФИГ. 18D



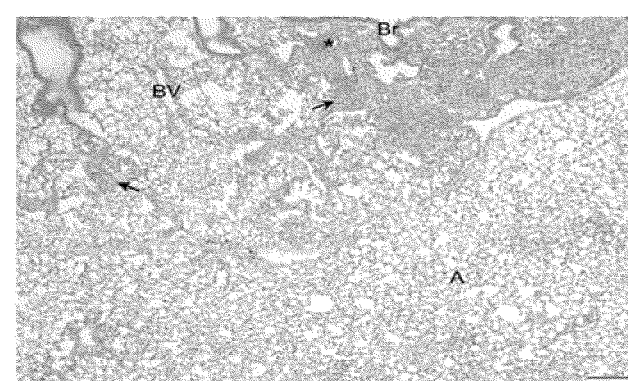
ФИГ. 18Е



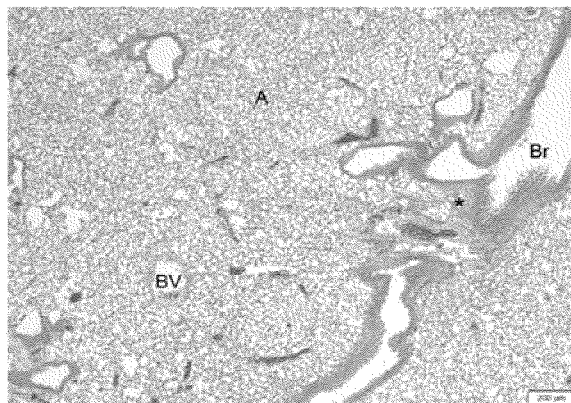
ФИГ. 18F



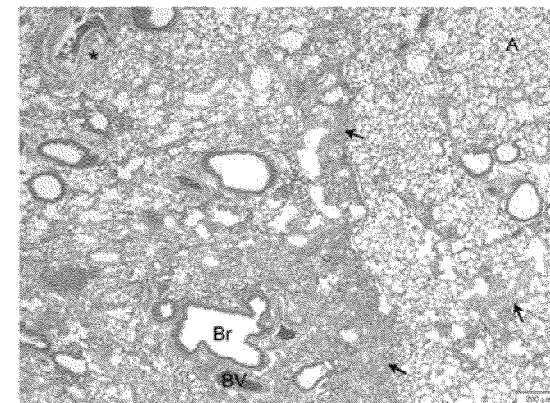
ФИГ. 18G



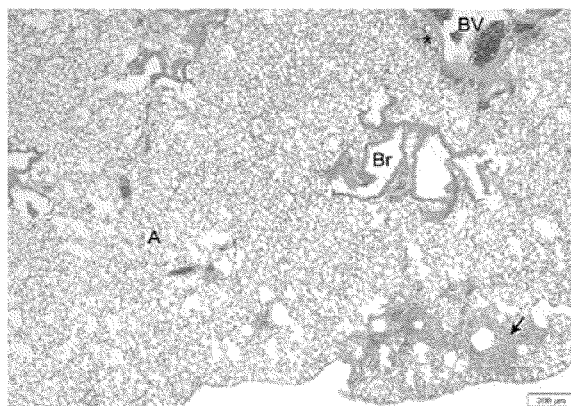
ФИГ. 18H



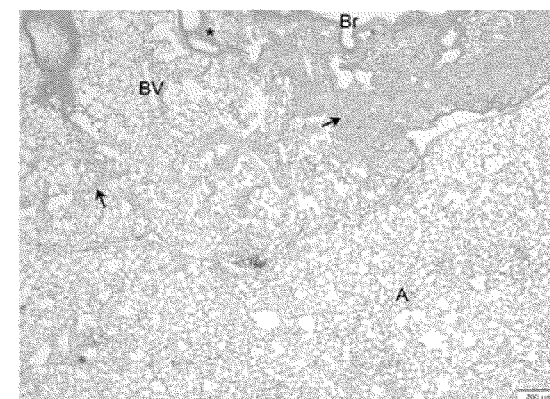
ФИГ. 18I



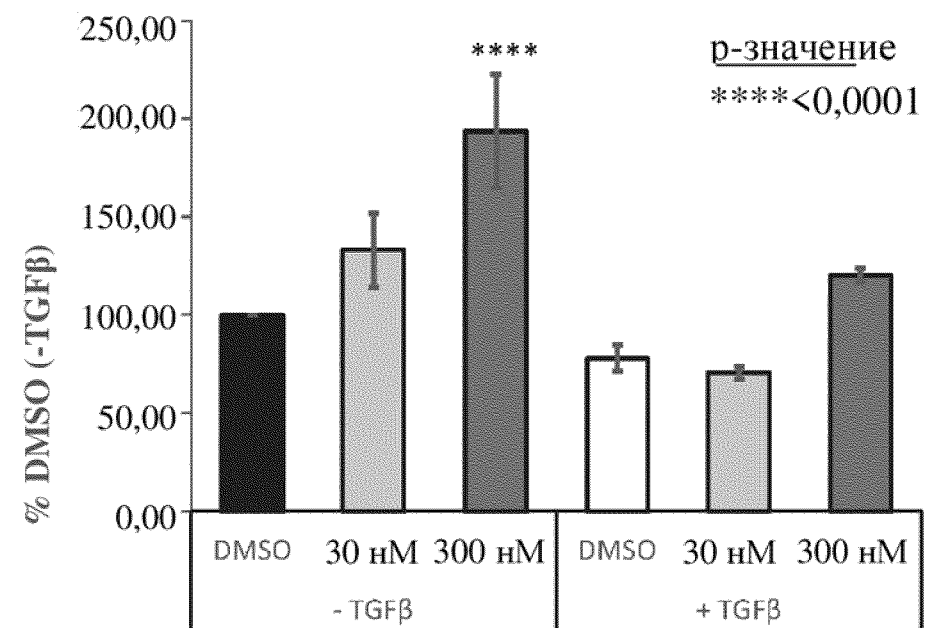
ФИГ. 18J



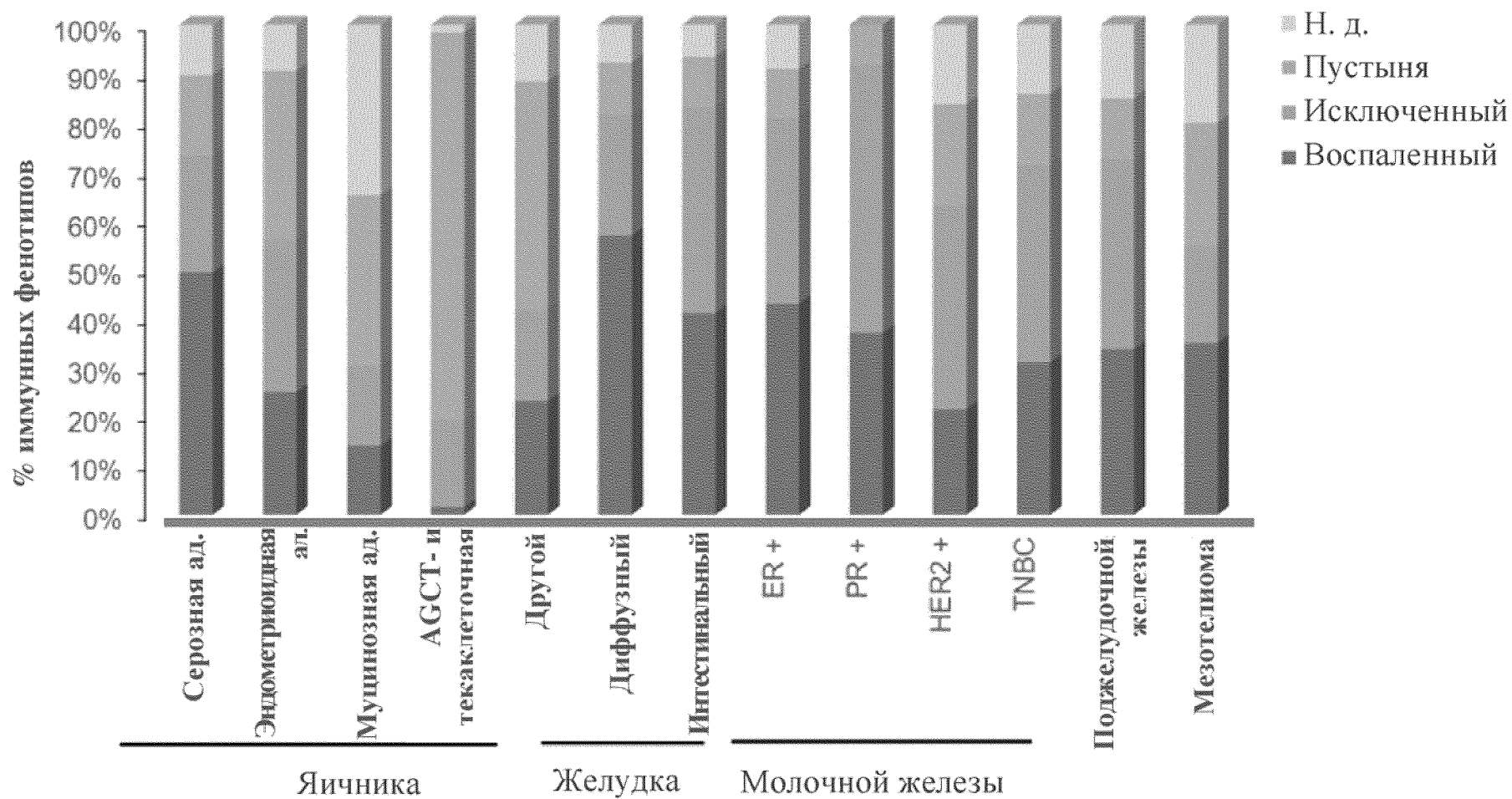
ФИГ. 18K



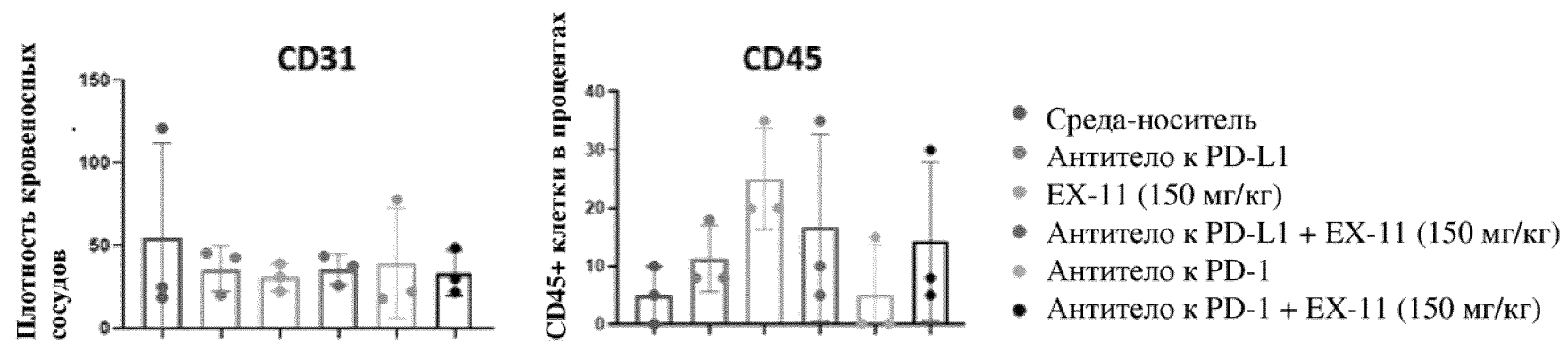
ФИГ. 18L



ФИГ. 19

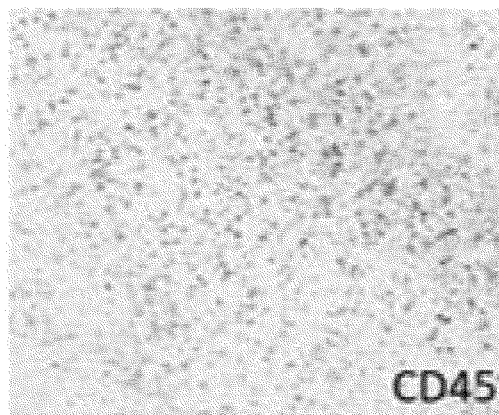


ФИГ. 20

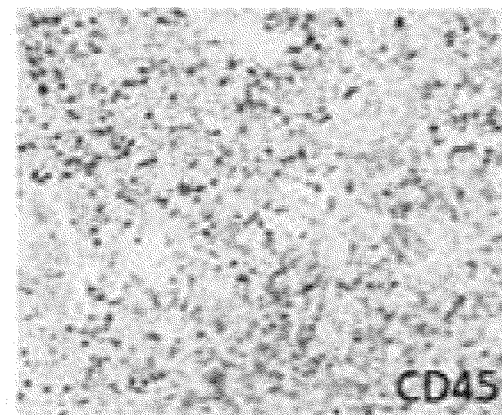


ФИГ. 21А

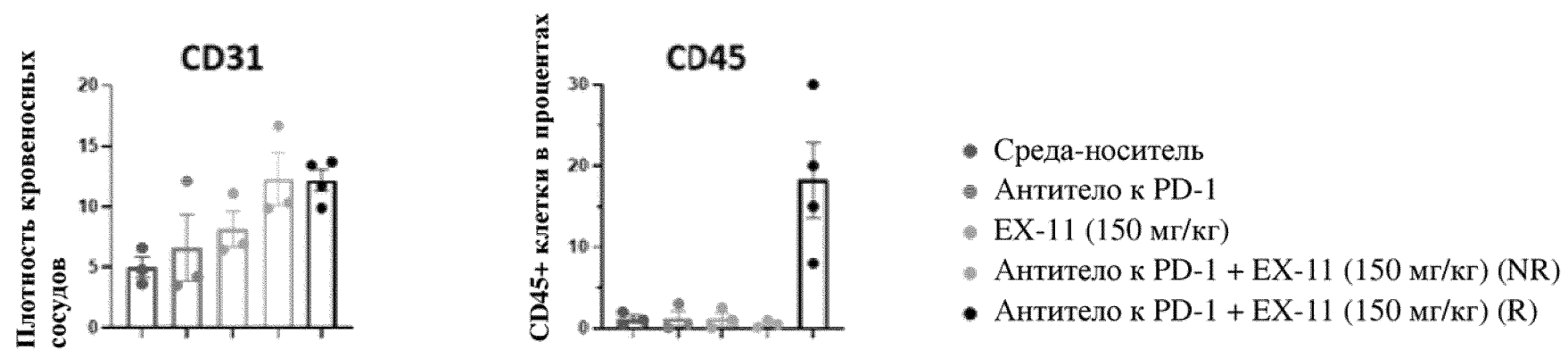
Среда-носитель



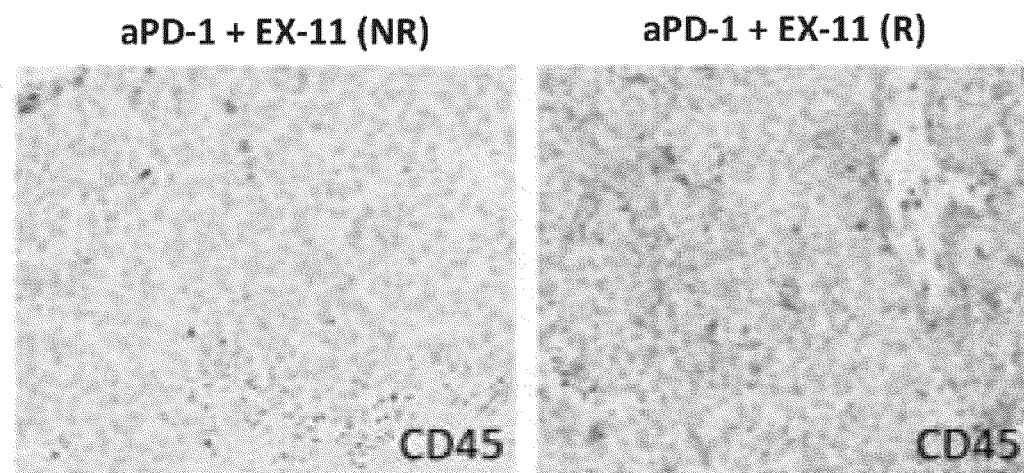
αPD-1 + EX-11



ФИГ. 21В



ФИГ. 21С



ФИГ. 21D