

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201792162 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.04.30(22) Дата подачи заявки
2016.03.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/433* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ГЛУТАМИНАЗЫ

(31) 62/139,928; 62/168,112

(32) 2015.03.30; 2015.05.29

(33) US

(86) PCT/US2016/024998

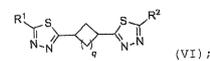
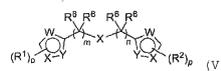
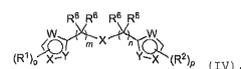
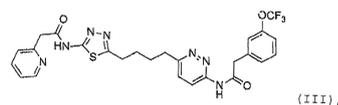
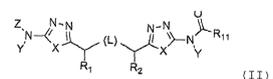
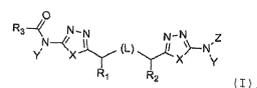
(87) WO 2016/160980 2016.10.06

(71) Заявитель:
КАЛИТЕРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Гросс Мэттью И., Беннетт Марк К.,
Молино Кристофер (US)

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

(57) В некоторых аспектах, изобретение относится к способу лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающему пероральное введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V и/или формулы VI, где соединение вводят при приеме пищи (например, пищи, как описано в изобретении) или на полный желудок.



A1

201792162

201792162

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-545581EA/061

СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ГЛУТАМИНАЗЫ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Эта заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/139928, поданной 30 мая 2015 года, и предварительной заявки на патент США № 62/168112, поданной 29 мая 2015 года, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Глутамин способствует выживаемости клеток, их росту и пролиферации посредством метаболических и неметаболических механизмов. В активно пролиферирующих клетках, метаболизм глутамина в лактат, который также называют "глутаминолизом", является основным источником энергии в форме восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH). Первой стадией глутаминолиза является удаление аминогруппы из глутамина с образованием глутамата и аммиака, которое катализируется ферментом глутаминазой. Таким образом, удаление аминогруппы в результате воздействия глутаминазы является реперной точкой для регуляции метаболизма глутамина.

С тех пор, как было обнаружено, что клетки асцитных опухолей характеризуются высокими уровнями потребления глюкозы и секрецией лактата в присутствии кислорода, исследователи питаются выяснить, каким образом раковые клетки используют метаболические пути, для того иметь возможность продолжать активно пролиферировать. Последующие исследования показали, каким образом метаболизм глутамина способствует синтезу макромолекул, необходимых для репликации клеток.

В результате, было выдвинуто предположение, что глутаминаза может являться перспективной терапевтической мишенью для лечения заболеваний, характеризующихся активно пролиферирующими клетками, таких как рак. Поэтому необходимо создание композиций и способов для введения ингибиторов глутаминазы с целью предотвращения или лечения заболевания.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В некоторых аспектах, изобретение относится к способу лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающему пероральное введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V и/или формулы VI, где соединение вводят при приеме пищи (например, пищи, описанной в изобретении) или на полный желудок.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фигуре 1 приведены результаты исследований фармакокинетики в стационарном состоянии при клинических испытаниях на людях при различных пероральных дозах соединения формулы III, вводимых или два раза в сутки ("BID"), или три раза в сутки ("TID").

На фигуре 2 приведены результаты исследований фармакокинетики при клинических испытаниях на людях при различных пероральных дозах соединения формулы III, вводимых три раза в сутки или при приеме пищи или натощак.

На фигуре 3 приведены фармакокинетические профили при клинических испытаниях на людях при дозах соединения формулы III 600 мг, вводимых два раза в сутки ("BID"; 2 дозы по 600 мг каждая), или три раза в сутки ("TID"; 3 дозы по 600 мг каждая).

На фигуре 4 приведены фармакокинетические профили при клинических испытаниях на людях при дозах соединения формулы III 600 мг, вводимых два раза в сутки (квадраты; 2 дозы по 600 мг каждая) или три раза в сутки (кружки; 3 дозы по 600 мг каждая).

На фигуре 5 приведены фармакокинетические профили при клинических испытаниях на людях при дозах соединения формулы III 600 мг, вводимых два раза в сутки (квадраты; 2 дозы по 600 мг каждая) или три раза в сутки (кружки; 3 дозы по 600 мг каждая).

На фигуре 6 приведена таблица, в которой продемонстрирован режим дозирования для СВ-839. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что режим дозирования два раза в сутки на полный желудок (BID Fed) обеспечивает постоянное воздействие СВ-839.

На фигуре 7 приведены фармакокинетические профили при клинических испытаниях на людях при дозах соединения формулы III 600 мг, вводимых два раза в сутки ("BID"; 2 дозы по 600 мг

каждая), или три раза в сутки ("TID"; 3 дозы по 600 мг каждая).

На фигуре 8 графически представлена взаимосвязь уровня дозирования соединения формулы III с фармакокинетическими (PK) параметрами площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC), C_{max} и C_{min} , при введении соединения формулы III два раза в сутки (треугольники) или три раза в сутки (кружки) испытуемым людям.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Используемая в изобретении фраза "совместное введение" относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, в результате которого второе соединение вводят в то время, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще оказывает воздействие на организм (например, два соединения одновременно оказывают воздействие на пациента, которое может включать синергетические эффекты двух соединений). Например, различные терапевтические соединения могут быть введены или в форме одного и того же лекарственного препарата, или в различных лекарственных препаратах, или параллельно, или последовательно. В конкретных вариантах осуществления, различные терапевтические соединения могут быть введены один за другим через один час, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа или через одну неделю. В результате, человек, получающий такое лечение, может получать положительный результат от объединенного воздействия различных терапевтических соединений.

Используемый в изобретении термин "на полный желудок" относится к состоянию, которое возникает в результате присутствия пищи в желудке. При нормальном процессе пищеварения, прохождение вещества через желудок замедляется при физиологическом состоянии, называемом в изобретении полным желудком. Между состояниями полного желудка, желудок находится в состоянии переваривания или состояния "натошак". Состояние полного желудка обычно вызывают с помощью пищевых продуктов, попадающих в желудок после проглатывания пищи, и оно сохраняется приблизительно в течение от 4 до 6 часов. Состояние полного

желудка может быть также вызвано фармакологически путем введения фармакологического средства, которое обладает действием, таким же или аналогичным действию пищи. Эти средства, вызывающие состояние полного желудка, могут быть введены отдельно, или они могут быть включены в лекарственную форму в виде ингредиента, диспергированного в лекарственной форме или во внешней оболочке лекарственной формы. Примеры фармакологических средств, вызывающих состояние полного желудка, раскрыты в патентном документе U.S. Pat. No. 7405238, содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него.

Термин "поставщики медицинских услуг" относится к физическим лицам или организациям, которые предоставляют медицинские услуги человеку, сообществу и так далее. Примеры "поставщиков медицинских услуг" включают врачей, больницы, интернаты по непрерывному уходу за престарелыми людьми, медицинские учреждения, обеспечивающие полный уход за пожилыми людьми и инвалидами, реабилитационные медицинские учреждения, клиники, многопрофильные клиники, автономные амбулаторные центры, организации медицинского обслуживания на дому и организации медицинского обеспечения.

Используемое в изобретении терапевтическое средство, которое "предотвращает" возникновение нарушения или состояния, относится к соединению, которое, на основании полученных статистических данных, снижает возникновение нарушения или состояния в группе пациентов, подвергнутых воздействию терапевтического средства, по сравнению с контрольной группой пациентов, не подвергавшихся воздействию этого терапевтического средства, или позволяет отсрочить начало возникновения или уменьшает тяжесть одного или более симптомов нарушения или состояния по сравнению с контрольной группой пациентов.

Используемая в изобретении фраза "фармацевтически приемлемые" относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки признаются подходящими для использования при контакте с тканями людей и животных, в результате которого исключаются проявление чрезмерной токсичности, раздражения,

аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с приемлемым соотношением между положительным эффектом и риском.

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемый носитель" обозначает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель может быть "приемлемым" с точки зрения его совместимости с другими ингредиентами лекарственной формы и безопасности для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошок трагакантовой камеди; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, сезамовое масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) растворы фосфатного буфера; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

Термин "пролекарство" охватывает соединения, которые при физиологических условиях превращаются в терапевтически активные средства по настоящему изобретению (например, соединение формул I-VI). Общий метод получения пролекарства должен включать синтез одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются при физиологических условиях с высвобождением требуемой молекулы. В других вариантах осуществления, превращение пролекарства

происходит в результате воздействия ферментов животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению. В конкретных вариантах осуществления, некоторые или все соединения формул I-VI в лекарственной форме могут быть заменены на их соответствующее подходящее пролекарство, например, где присутствующий в исходном соединении гидроксил присутствует в пролекарстве в форме эфира или карбоната, или присутствующая в исходном соединении карбоновая кислота присутствует в пролекарстве в форме эфира.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к концентрации соединения, которая является достаточной для достижения требуемого терапевтического эффекта. Следует иметь в виду, что обычно эффективное количество соединения может изменяться в зависимости от массы, пола, возраста и анамнеза пациента. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, но этим не ограничивая, тяжесть состояния пациента, подвергаемое лечению заболевание, стабильность соединения, и, при необходимости, другой тип терапевтического средства, вводимый вместе с соединением по изобретению. Более высокая суммарная доза может быть обеспечена за счет многократных введений терапевтического средства. Специалистам в этой области хорошо известны методы определения эффективности и дозы (смотрите публикацию Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее).

Термин "лечение" включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин "профилактическое или терапевтическое" лечение является общепринятым в медицине и включает введение реципиенту одной или более из обсуждаемых композиций. Если композицию вводят до клиническое проявление нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-реципиента), то лечение

является профилактическим (то есть, оно защищает реципиента от развития нежелательного состояния), если же его вводят после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (то есть, оно имеет целью ослабить, облегчить или стабилизировать существующее нежелательное состояние или его побочные эффекты).

Термины "во время еды", "при принятии пищи", "с пищей", "в процессе принятия пищи", "после принятия пищи" относятся к введению соединения в промежуток времени, близкий (например, до, во время или после) к моменту проглатывания пищи (например, приема пищи), и, более конкретно, относятся к введению соединения за 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 или 30 минут до проглатывания пищи, в процессе еды, или через 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60 или 90 минут проглатывания пищи. В предпочтительных вариантах осуществления, термины "с пищей" и "при принятии пищи" относятся к введению соединения с пищей, до принятия пищи (например, за 30 до проглатывания пищи), и после принятия пищи (например, через 90 после проглатывания пищи).

Определения функциональных групп

Термин "ацил" является общепринятым и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)-, предпочтительно, алкилС(О)-.

Термин "ациламино" является общепринятым и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и она может быть представлена, например, формулой гидрокарбилС(О)NH-.

Термин "ацилокси" является общепринятым и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилС(О)О-, предпочтительно, алкилС(О)О-.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе, предпочтительно, низшей алкильной группе, имеющей присоединенный к ней кислород. Типичные алкоксильные группы включают метокси, этокси, пропокси, третбутокси и другие подобные группы.

Термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной алкоксильной группой, и она может быть представлена общей формулой алкил-О-алкил.

Используемый в изобретении термин "алкенил" относится к

алифатической группе, содержащей, по меньшей мере, одну двойную связь, и предполагается, что он включает как "незамещенные алкенилы", так и "замещенные алкенилы", последние из которых относятся к алкенильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более углеродах алкенильной группы. Такие заместители могут находиться на одном или более углеродах, которые связаны или не связаны одной или более двойными связями. Кроме того, такие заместители включают все заместители, которые были описаны для алкильных групп, рассматриваемых ниже, за исключением случаев, когда они противоречат условиям образования стабильного соединения. Например, предусмотрено замещение алкенильных групп одной или более алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

"Алкильная" группа или "алкан" представляют собой линейный или разветвленный неароматический углеводород, который является полностью насыщенным. Обычно, линейная или разветвленная алкильная группа имеет от 1 до приблизительно 20 углеродных атомов, предпочтительно, от 1 до приблизительно 10, если не указано иначе. Примеры линейных и разветвленных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, вторбутил, третбутил, пентил, гексил, гептил и октил. C₁-C₆ линейную или разветвленную алкильную группу также называют "низший алкильной" группой.

Более того, предполагается, что используемый в описании, примерах и пунктах формулы изобретения термин "алкил" (или "низший алкил") включает как "незамещенные алкилы", так и "замещенные алкилы", последние из которых относятся к алкильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более углеродах углеводородной цепи. Такие заместители, если не указано иначе, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, ал амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфоамино,

сульфонил, гетероциклил, алкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Для специалистов в этой области является очевидным, что фрагменты, являющиеся заместителями на углеводородной цепи, сами могут быть замещены, в соответствующем случае. Например, заместители для замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы амина, азидо, имино, амидо, фосфорила (в том числе фосфоната и фосфината), сульфонила (в том числе сульфата, сульфонамидо, сульфамоида и сульфоната), и силильных групп, а также простых эфиров, алкилтио, карбонил (в том числе кетонов, альдегидов, карбоксилатов и сложных эфиров), $-CF_3$, $-CN$ и других подобных групп. Примеры замещенных алкилов описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкокси, алкилтио, аминокалкилами, карбонил-замещенными алкилами, $-CF_3$, $-CN$ и другими подобными группами.

Термин " C_{x-y} ", когда его используют применительно к химическому фрагменту, такому как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, обозначает группы, которые содержат в своей цепи от x до y углеродов. Например, термин " C_{x-y} алкил" относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, в том числе линейным алкильным и разветвленным алкильным группам, которые содержат в цепи от x до y углеродов, в том числе галогеналкильных группам, таким как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и другие подобные группы. C_0 алкил обозначает водород, если группа находится на конце углеводородной цепи, и химическую связь, если группа находится внутри углеводородной цепи. Термины " C_{2-y} алкенил" и " C_{2-y} алкинил" относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению описанным выше алкилам, но которые содержат, по меньшей мере, одну двойную или тройную связь, соответственно.

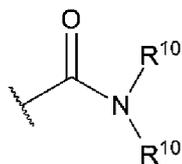
Используемый в изобретении термин "алкиламино" относится к аминогруппе, замещенной, по меньшей мере, одной алкильной группой.

Используемый в изобретении термин "алкилтио" относится к тиольной группе, замещенной алкильной группой, и она может быть

представлена общей формулой алкилS-.

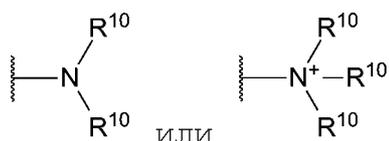
Используемый в изобретении термин "алкинил" относится к алифатической группе, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь, и предполагается, что этот термин включает как "незамещенные алкинилы", так и "замещенные алкинилы", последние из которых относятся к алкинильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более углеродах алкинильной группы. Такие заместители могут находиться на одном или более углеродах, которые связаны или не связаны одной или более тройными связями. Кроме того, такие заместители включают все заместители, которые были описаны для алкильных групп, рассматриваемых выше, за исключением случаев, когда они противоречат условиям образования стабильного соединения. Например, предусмотрено замещение алкинильных групп одной или более алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Используемый в изобретении термин "амид" относится к группе



где каждый R^{10} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R^{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины "амин" и "амино" являются общепринятыми и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, к фрагменту, который представлен формулами



где каждый R^{10} независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два R^{10} , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

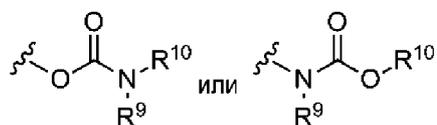
Используемый в изобретении термин "аминоалкил" относится к

алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин "аралкил", используемый в изобретении, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Используемый в изобретении термин "арил" включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца является углеродом. Предпочтительно, чтобы кольцо представляло собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно, 6-членное кольцо. Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, имеющих два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух примыкающих друг к другу колец, где, например, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, а другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и другие подобные группы.

Термин "карбамат" является общепринятым и относится к группе



где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Используемые в изобретении термины "карбоцикл" и "карбоциклический" относятся к насыщенному и ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца является углеродом. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все углеродные атомы являются насыщенными, так и циклоалкеновые кольца, которые содержат, по меньшей мере, одну двойную связь. "Карбоцикл" включает 5-7 членные моноциклические и 8-12 членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических

колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин "конденсированный карбоцикл" относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет общие два смежных атома с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В примере варианта осуществления, ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если она не нарушает требования валентности, входит в определение "карбоциклический". Примеры "карбоциклов" включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Примеры конденсированных карбоциклов включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. "Карбоциклы" могут быть замещены в любом одном или более положениях, способных нести атом водорода.

"Циклоалкильная" группа представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. "Циклоалкил" включает моноциклические и бициклические кольца. Обычно, моноциклическая циклоалкильная группа имеет от 3 до приблизительно 10 углеродных атомов, чаще всего, от 3 до 8 углеродных атомов, если не указано иначе. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин "конденсированный циклоалкил" относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет общие два смежных атома с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. "Циклоалкильная" группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или более двойных связей.

Используемый в изобретении термин "каобоциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин "карбонат" является общепринятым и относится к группе $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Используемый в изобретении термин "карбокси" относится к группе, представленной формулой CO_2H .

Используемый в изобретении термин "сложный эфир" относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбильную группу.

Используемый в изобретении термин "простой эфир" относится к гидрокарбильной группе, соединенной через кислород с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, простой эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть или симметричными, или несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но этим не ограничивая, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают "алкоксиалкильные" группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Используемые в изобретении термины "галло" и "галоген" обозначают галоген и включает хлор, фтор, бром и йод.

Используемые в изобретении термины "гетаралкил" и "гетероаралкил" относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Используемый в изобретении термин "гетероалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной цепи углеродных атомов и, по меньшей мере, одного гетероатома, где два гетероатома не являются смежными.

Термины "гетероарил" и "гетарил" включают замещенные или незамещенные ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно, 5-6-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают, по меньшей мере, один гетероатом, предпочтительно, от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно, один или два гетероатома. Термины "гетероарил" и "гетарил" также включают полициклические

кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более углеродов являются общими для двух соприкасающихся колец, где, например, по меньшей мере, одно из колец является гетероароматическим, а другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и другие подобные группы.

Используемый в изобретении термин "гетероатом" обозначает атом любого элемента, не являющегося углеродом или водородом. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины "гетероциклил", "гетероцикл" и "гетероциклический" относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно, 3-10-членным кольцам, более предпочтительно, 3-7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают, по меньшей мере, один гетероатом, предпочтительно, от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно, один или два гетероатома. Термины "гетероциклил" и "гетероциклический" также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более углеродов являются общими для двух соприкасающихся колец, где, например, по меньшей мере, одно из колец является гетероциклическим, а другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и другие подобные группы.

Используемый в изобретении термин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Используемый в изобретении термин "гидрокарбил" относится к группе, которая соединена через углеродный атом, который не имеет заместителя =O или =S, и которая обычно имеет, по меньшей мере, одну связь углерод-водород и главным образом углеродную цепь, но необязательно может включать гетероатомы. Поэтому,

такие группы как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и трифторметил рассматриваются как гидрокарбильные для целей этого изобретения, но заместители, такие как ацетил (который имеет =O заместитель на связывающем углероде) и этокси (который связан через кислород, а не углерод) не рассматриваются как гидрокарбильные. Гидрокарбильные группы включают, но этим не ограничивая арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Используемый в изобретении термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной гидроксильной группой.

Термин "низший", когда его использует применительно к химическому фрагменту, такому как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, обозначает группы, в которых имеется десять или менее неводородных атомов в заместителе, предпочтительно, шесть или менее. "Низший алкил", например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее углеродных атомов, предпочтительно, шесть или менее. В конкретных вариантах осуществления, определяемые в изобретении ацильные, ацилоксильные, алкильные, алкенильные, алкинильные или алкоксильные заместители являются соответственно низшим ацилом, низшим ацилоксилем, низшим алкилом, низшим алкенилом, низшим алкинилом или низшим алкоксилем, независимо от того, появляются ли они по одиночке или в комбинации с другими заместителями, например, как в упоминаемых гидроксиалкиле и аралкиле (в случае которых, например, атомы внутри арильной группы не принимают в расчет при подсчете числа углеродных атомов в алкильном заместителе).

Термины "полициклил", "полицикл" и "полициклический" относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклилам), в которых два или более атомов являются общими для двух соприкасающихся колец, например, кольца представляют собой "конденсированные кольца". Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В конкретных вариантах осуществления, каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно, от 5 до 7.

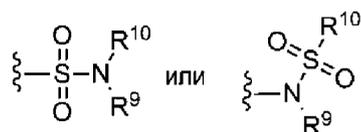
Термин "силлил" относится к кремнийорганическому фрагменту с тремя присоединенными к нему гидрокарбильными фрагментами.

Термин "замещенный" относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более углеродах цепи. Следует иметь в виду, что "замещение" или "замещенный чем-либо" включают не выраженное в явном виде условие, что такое замещение не нарушает разрешенной валентности для замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, которое не подвержено спонтанной трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, отщепление и так далее. Предполагается, что используемый в изобретении термин "замещенный" включает все возможные заместители для органических соединений. В широком аспекте, возможные заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители для органических соединений. Возможные заместители могут представлять собой один или более заместителей и могут быть одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения, гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые возможные заместители для описанных в изобретении органических соединений, которые не нарушают разрешенной валентности для гетероатома. Заместители могут включать любые описанные в изобретении заместители, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфоамино, сульфонил, гетероциклил, аралкил, или ароматический или гетероароматический фрагмент. Для специалистов в этой области является очевидным, что сами заместители могут быть замещены, в соответствующем случае. Следует иметь в виду, что, если в изобретении конкретно не указано, что фрагмент является "незамещенным", то ссылки в изобретении на химические фрагменты

включают их замещенные варианты. Например, ссылка на "арильную" группу или фрагмент в неявной форме включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин "сульфат" является общепринятым и относится к группе OSO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин "сульфонамид" является общепринятым и относится к группе, представленной общими формулами



где R^9 и R^{10} независимо представляет собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или R^9 и R^{10} , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами, образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре).

Термин "сульфоксид" является общепринятым и относится к группе S(O)-R^{10} , где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Термин "сульфонат" является общепринятым и относится к группе SO_3H или его фармацевтически приемлемой соли.

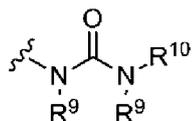
Термин "сульфон" является общепринятым и относится к группе $\text{S(O)}_2\text{-R}^{10}$, где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Используемый в изобретении термин "тиоалкил" относится к алкильной группе, замещенной тиогруппой.

Используемый в изобретении термин "сложный тиоэфир" относится к группе $-\text{C(O)SR}^{10}$ или SC(O)R^{10} , где R^{10} представляет собой гидрокарбил.

Используемый в изобретении термин "простой тиоэфир" эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен на серу.

Термин "мочевина" является общепринятым, и мочевины может быть представлена общей формулой

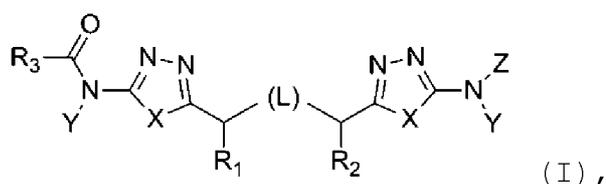


где R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или при любом присутствии R^9 , взятом вместе с R^{10} и промежуточным атомом (атомами), образуются гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

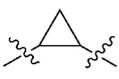
Термин "защитная группа" относится к группе атомов, которые при присоединении к реакционноспособной функциональной группе в молекуле экранирует функциональную группу, уменьшает способность функциональной группы или препятствуют возможности функциональной группы вступать в реакцию. Обычно, защитная группа может быть при необходимости селективно удалена в процессе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в монографиях и справочниках, таких как Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY и Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Типичные защитные группы для азота включают, но этим не ограничивая, формильные, ацетильные, трифторацетильные, бензильные, бензилоксикарбонильные ("CBZ"), третбутоксикарбонильные ("Boc"), триметилсилильные ("TMS"), 2-триметилсилилэтансульфонильные ("TES"), тритильные и замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонильные, 9-флуоренилметилохукарбонильные ("FMOC"), нитровератрилоксикарбонильные ("NVOC") и другие подобные группы. Типичные защитные группы для гидроксила включают, но этим не ограничивая, группы, в которых гидроксильная группа или ацилирована (этерифицирована), или алкилирована, такие как простые бензиловые и тритиловые эфиры, а также простые алкиловые эфиры, простой тетрагидропираниловые эфиры, простые триалкилсилильные эфиры (например, TMS или TIPS группы), простые гликолевые эфиры, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и простые аллиловые эфиры.

I. Соединения

Настоящее изобретение относится к способам лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающим пероральное введение соединения формулы I,



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ или , где любой атом водорода в CH или CH_2 фрагменте может быть заменен на алкил или алкокси, любой водород в NH фрагменте может быть заменен на алкил, и любой атом водорода в CH_2 фрагменте в CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2 может быть заменен на гидроксид;

X независимо в каждом случае представляет собой S, O или $\text{CH}=\text{CH}$, где любой атом водорода в CH фрагменте может быть заменен на алкил;

Y независимо в каждом случае представляет собой H или $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

R_7 независимо в каждом случае представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил, или гетероциклилалкокси;

Z представляет собой H или $\text{R}_3(\text{CO})$;

R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкокси или гидроксид;

R_3 независимо в каждом случае представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, гетероарилоксилалкил или $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ или OR_6 , где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_4 и R_5 каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, ацил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, или гетероарилоксилалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_6 независимо в каждом случае представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил,

ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$; и

R_8 , R_9 и R_{10} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидрокси, гидроксиалкил, амино, ациламино, аминоалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, или R_8 и R_9 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбоциклическую или гетероциклическую систему, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$;

где соединение предпочтительно вводить при приеме пищи.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, два из R_8 , R_9 и R_{10} не являются H.

В конкретных вариантах осуществления, когда алкил, гидроксиалкил, амино, ациламино, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил являются замещенными, они замещены одним или более заместителями, выбранными из замещенного или незамещенного алкила, такого как перфторалкил (например, трифторметил), алкенила, алкокси, алкоксиалкила, арила, аралкила, арилалкокси, арилокси, арилоксиалкила, гидроксила, галогена, алкокси, такого как перфторалкокси (например, трифторметокси), алкоксиалкокси, гидроксиалкила, гидроксиалкиламино, гидроксиалкокси, амино, аминоалкила, алкиламино, аминоалкилалкокси, аминоалкокси, ациламино, ациламиноалкила, такого как перфторацциламиноалкил (например, трифторметилациламиноалкил), ацилокси, циклоалкила,

циклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкокси, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилалкокси, гетероарилокси, гетероарилоксиалкила, гетероциклиламиноалкила, гетероциклиламиноалкокси, амидо, амидоалкила, амидина, имина, оксо, карбонила (такого как карбоксил, алкоксикарбонил, формил, или ацил, в том числе перфторацил (например, $C(O)CF_3$)), карбонилалкила (такого как карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, формилалкил, или ацилалкил, в том числе перфторацилалкил (например, $-алкилC(O)CF_3$)), карбамата, карбаматалкила, мочевины, алкиламочевины, сульфата, сульфоната, сульфамоида, сульфона, сульфонамида, сульфонамидалкила, циано, нитро, азидо, сульфгидрида, алкилтио, тиокарбонила (такого как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), фосфорила, фосфата, фосфоната или фосфината.

В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 или CH_2NHCH_2 , где любой атом водорода в CH_2 фрагменте может быть заменен на алкил или алкокси, и любой атом водорода в CH_2 фрагменте из CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$ или CH_2 может быть заменен на гидроксил. В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 . В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2CH_2 . В конкретных вариантах осуществления, L не является CH_2SCH_2 .

В конкретных вариантах осуществления, Y представляет собой H.

В конкретных вариантах осуществления, X представляет собой S или $CH=CH$. В конкретных вариантах осуществления, один или оба X представляют собой $CH=CH$. В конкретных вариантах осуществления, каждый X представляет собой S. В конкретных вариантах осуществления, один X представляет собой S, а другой X представляет собой $CH=CH$.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $R_3(CO)$. В конкретных вариантах осуществления, когда Z представляет собой $R_3(CO)$, в каждом случае присутствия, R_3 не является одинаковым (например, соединение формулы I не является

симметричным).

В конкретных вариантах осуществления, R_1 и R_2 каждый представляет собой H.

В конкретных вариантах осуществления, R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В конкретных вариантах осуществления, R_3 представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, такой как арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксиль, гидроксильалкил, алкокси или алкоксиалкил, такой как гидроксиль, гидроксильалкил или алкокси.

В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , такой как CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и каждый R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В таких конкретных вариантах осуществления, в каждом случае присутствия, R_3 является одинаковым.

В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и каждый R_3 представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, такой как арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксиль, гидроксильалкил, алкокси или алкоксиалкил, такой как гидроксиль, гидроксильалкил или алкокси. В таких конкретных вариантах осуществления, в каждом случае присутствия, R_3 является одинаковым.

В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S или $CH=CH$, Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и каждый R_3 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В таких конкретных вариантах осуществления, каждый X представляет собой S. В других вариантах осуществления, в случае присутствия

одного или двух X, он представляет собой $\text{CH}=\text{CH}$, например, в одном случае присутствия, X представляет собой S, а в другом случае присутствия, X представляет собой $\text{CH}=\text{CH}$. В приведенных выше конкретных вариантах осуществления, в каждом случае присутствия, R_3 является одинаковым. В других приведенных выше вариантах осуществления, когда, в одном случае присутствия, X представляет собой S, а в другом случае присутствия, X представляет собой $\text{CH}=\text{CH}$, в случае присутствия два раза, R_3 не являются одинаковыми.

В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $R_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и каждый R_3 представляет собой $\text{C}(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксильный, гидроксильный алкил или алкокси. В таких конкретных вариантах осуществления, R_8 представляет собой арил, и R_{10} представляет собой гидроксильный алкил. В таких конкретных вариантах осуществления, в каждом случае присутствия, R_3 является одинаковым.

В конкретных вариантах осуществления, когда L представляет собой CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2CH_2 , X представляет собой O, и Z представляет собой $R_3(\text{CO})$, обе R_3 группы не являются алкилами, такими как метил, или $\text{C}(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 , R_9 и R_{10} каждый представляет собой независимо водород или алкил.

В конкретных вариантах осуществления, когда L представляет собой CH_2CH_2 , X представляет собой S, и Z представляет собой $R_3(\text{CO})$, обе R_3 группы не являются фенилом или гетероарилом, таким как 2-фурил.

В конкретных вариантах осуществления, когда L представляет собой CH_2CH_2 , X представляет собой O, и Z представляет собой $R_3(\text{CO})$, обе R_3 группы не являются $\text{N}(R_4)(R_5)$, где R_4 представляет собой арил, такой как фенил, и R_5 представляет собой H.

В конкретных вариантах осуществления, когда L представляет собой CH_2SCH_2 , X представляет собой S, и Z представляет собой $R_3(\text{CO})$, обе R_3 группы не являются арилом, таким как необязательно замещенный фенил, аралкилом, таким как бензил, гетероарилом,

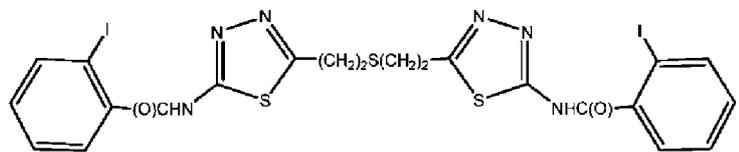
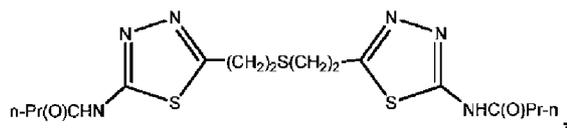
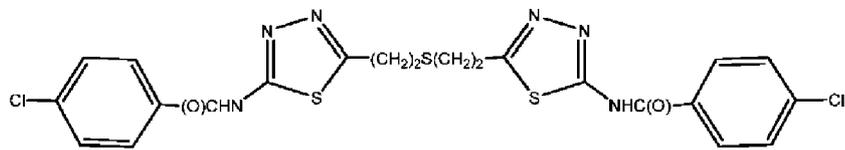
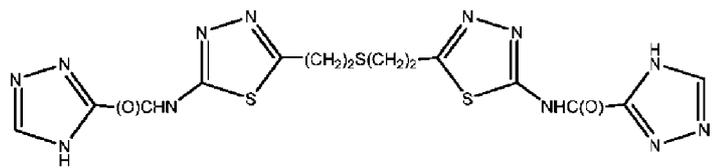
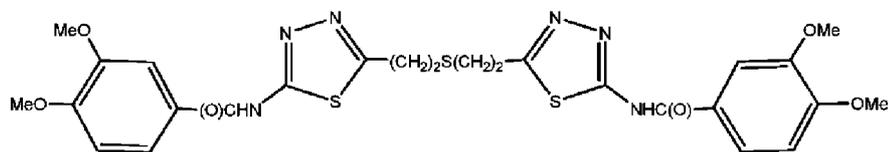
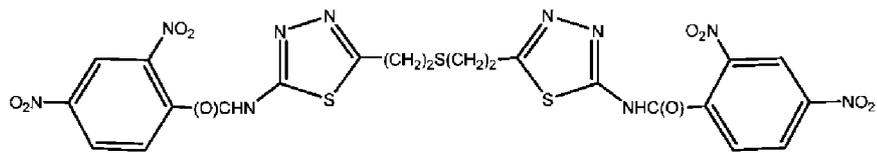
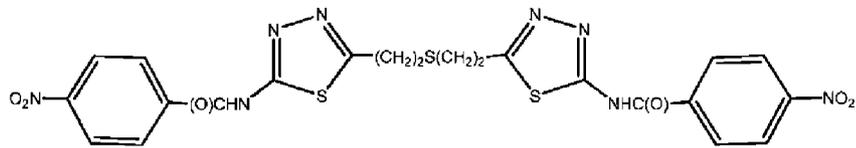
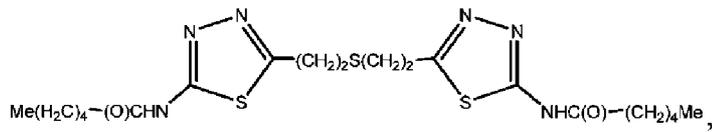
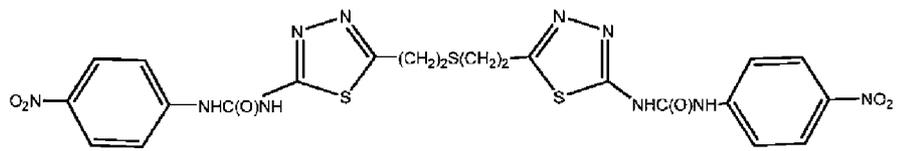
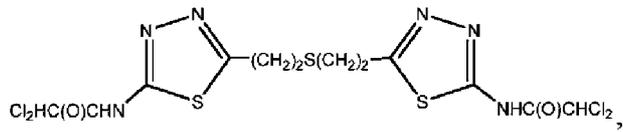
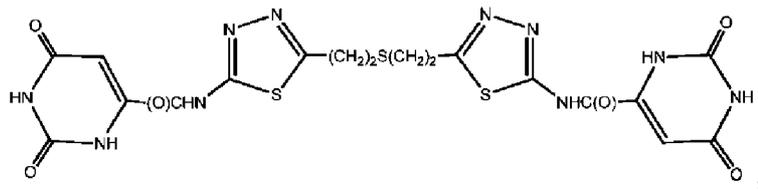
таким как 2-фурилом, 2-тиенилом или 1,2,4-тризолом, замещенным или незамещенным алкилом, таким как метил, хлорметил, дихлорметил, н-пропил, н-бутил, третбутил или гексил, гетероциклилом, таким как пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион, или алкокси, таким как метокси, пентилокси или этокси.

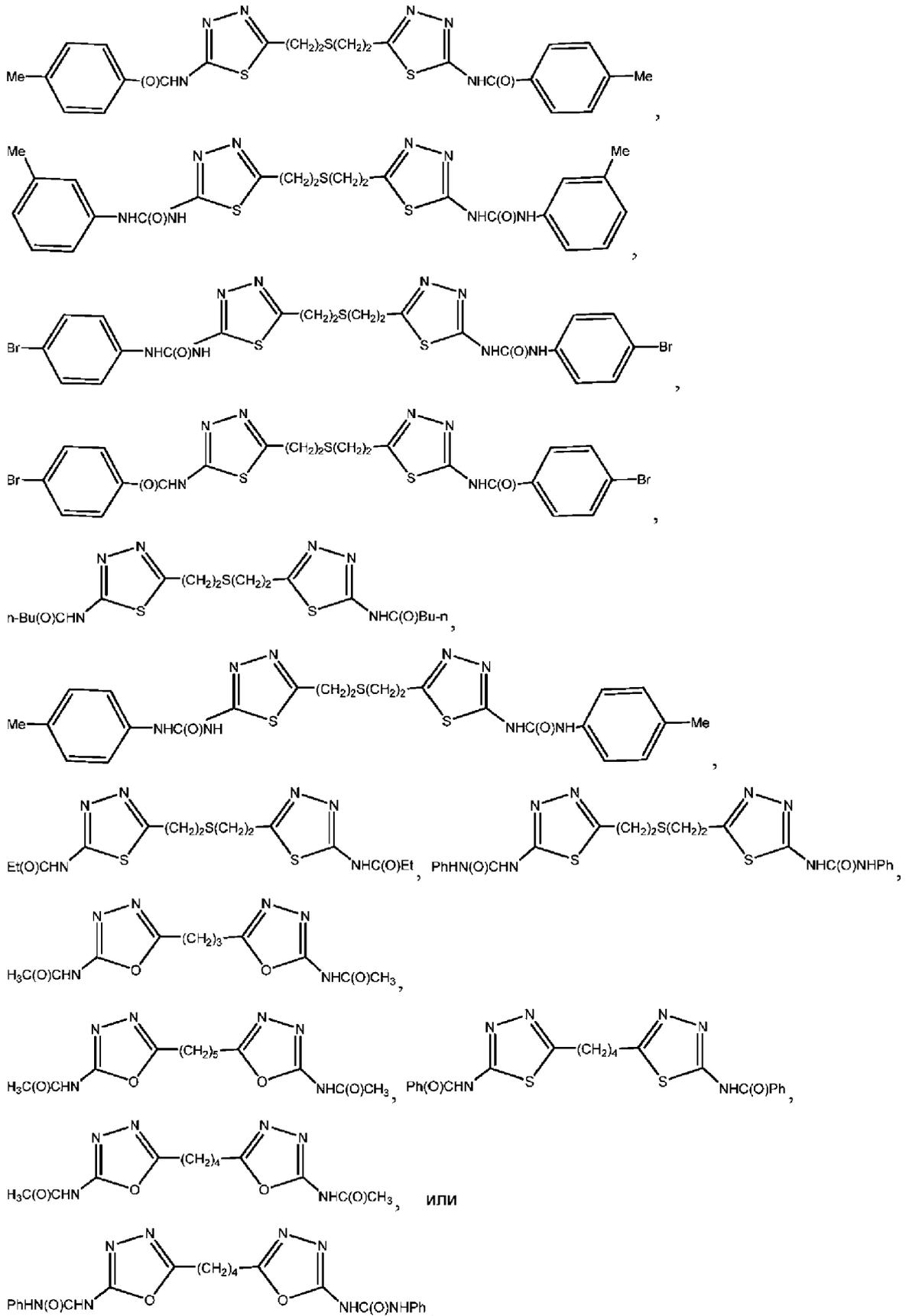
В конкретных вариантах осуществления, когда L представляет собой CH_2SCH_2 , X представляет собой S, и Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, обе R_3 группы не являются обязательно замещенным фенилом, аралкилом, гетероарилом, замещенным или незамещенным алкилом или алкокси.

В конкретных вариантах осуществления, когда L представляет собой CH_2SCH_2 , X представляет собой S, и Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, обе R_3 группы не являются $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$, где R_4 представляет собой арил, такой как замещенный или незамещенный фенил (например, фенил, 3-толил, 4-толил, 4-бромфенил или 4-нитрофенил), и R_5 представляет собой H.

В конкретных вариантах осуществления, когда L представляет собой $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, X представляет собой S, и Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, обе R_3 группы не являются алкилом, таким как метил, этил, или пропил, циклоалкилом, таким как циклогексил, или $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, где любой из R_8 , R_9 и R_{10} вместе с C, к которому они присоединены, образуют любой фрагмент из упомянутых выше.

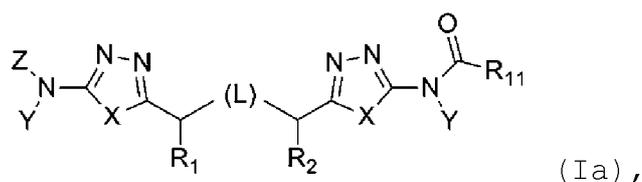
В конкретных вариантах осуществления, соединение не является одним из следующих соединений:





В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или

вирусной инфекции, включающие пероральное введение соединения формулы Ia,



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, или , предпочтительно CH_2CH_2 , где любой атом водорода в CH или CH_2 фрагменте может быть заменен на алкил или алкокси, любой водород в NH фрагменте может быть заменен на алкил, и любой атом водорода в CH_2 фрагменте в CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2 может быть заменен на гидроксид;

X представляет собой S, O или $\text{CH}=\text{CH}$, предпочтительно, S или $\text{CH}=\text{CH}$, где любой атом водорода в CH фрагменте может быть заменен на алкил;

Y независимо в каждом случае представляет собой H или $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

R_7 независимо в каждом случае представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил, арилалкил или гетероциклилалкокси;

Z представляет собой H или $\text{R}_3(\text{CO})$;

R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкокси или гидроксид, предпочтительно, H;

R_3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксидалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, гетероарилоксиалкил или $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ или OR_6 , где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_4 и R_5 каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксидалкил, ацил,

аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$;

R_6 независимо в каждом случае представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$; и

R_8 , R_9 и R_{10} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксил, гидроксилалкил, амино, ациламино, аминоалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, или R_8 и R_9 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбоциклическую или гетероциклическую систему, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$, и где, по меньшей мере, два из R_8 , R_9 и R_{10} не являются H;

R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, или гетероарилоксиалкил, или $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$, $N(R_4)(R_{14})$ или OR_{14} , где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксил, гидроксилалкил, амино, ациламино, аминоалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил,

гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$, и где оба из R_{12} и R_{13} не являются H; и

R_{14} представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил;

где соединение предпочтительно вводить при приеме пищи.

В конкретных вариантах осуществления, когда алкил, гидроксилалкил, амино, ациламино, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, или гетероарилоксиалкил являются замещенными, они замещены одним или более заместителями, выбранными из замещенного или незамещенного алкила, такого как перфторалкил (например, трифторметил), алкенила, алкокси, алкоксиалкила, арила, аралкила, арилалкокси, арилокси, арилоксиалкила, гидроксила, галогена, алкокси, такого как перфторалкокси (например, трифторметилалкокси), алкоксиалкокси, гидроксилалкила, гидроксилалкиламино, гидроксилалкокси, амино, аминоалкила, алкиламино, аминоалкилалкокси, аминоалкокси, ациламино, ациламиноалкила, такого как перфторациламиноалкил (например, трифторметилациламиноалкил), ацилокси, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкокси, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилалкокси, гетероарилокси, гетероарилоксиалкила, гетероциклиламиноалкила, гетероциклиламиноалкокси, амидо, амидоалкила, амидина, имина, оксо, карбонила (такого как карбоксил, алкоксикарбонил, формил, или ацил, в том числе перфторацил (например, $C(O)CF_3$)), карбонилалкила (такого как карбоксиалкил, алкоксикарбонилалкил, формилалкил или ацилалкил, в том числе перфторацилалкил (например, -алкил $C(O)CF_3$)), карбамата, карбаматалкила, мочевины, алкилмочевины, сульфата, сульфоната, сульфоамила, сульфона, сульфонамида, сульфонамидалкила, циано, нитро, азидо,

сульфгидрила, алкилтио, тиокарбонила (такого как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), фосфора, фосфата, фосфоната или фосфината.

В конкретных вариантах осуществления, R_{11} представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, такой как замещенный или незамещенный бензил.

В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 , или CH_2NHCH_2 , где любой атом водорода в CH_2 фрагменте может быть заменен на алкил или алкокси, и любой атом водорода в CH_2 фрагменте в CH_2CH_2 , $CH_2CH_2CH_2$ или CH_2 может быть заменен на гидроксил. В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , предпочтительно CH_2CH_2 . В конкретных вариантах осуществления, L не является CH_2SCH_2 .

В конкретных вариантах осуществления, каждый Y представляет собой H . В других вариантах осуществления, по меньшей мере, один Y представляет собой $CH_2O(CO)R_7$.

В конкретных вариантах осуществления, X представляет собой S или $CN=CN$. В конкретных вариантах осуществления, X представляет собой S .

В конкретных вариантах осуществления, R_1 и R_2 каждый представляет собой H .

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $R_3(CO)$. В конкретных вариантах осуществления, когда Z представляет собой $R_3(CO)$, R_3 и R_{11} не являются одинаковыми (например, соединение формулы I не является симметричным).

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $R_3(CO)$, и R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $R_3(CO)$, и R_3 представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, такой как арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H , и R_{10} представляет собой гидроксил, гидроксилалкил, алкокси или алкоксилалкил, такой как гидроксил, гидроксилалкил или алкокси. В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $R_3(CO)$, и R_3 представляет

собой гетероарилалкил.

В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , такой как CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, и R_{11} представляет собой арилалкил. В таких конкретных вариантах осуществления, R_3 представляет собой гетероарилалкил.

В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , такой как CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и каждый R_3 представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, такой как арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксиалкил, алкокси или алкоксиалкил, такой как гидрокси, гидроксиалкил или алкокси, и R_{11} представляет собой арилалкил. В таких конкретных вариантах осуществления, R_8 представляет собой гетероарил.

В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S или $\text{CH}=\text{CH}$, такой как S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, R_3 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, и R_{11} представляет собой арилалкил. В таких конкретных вариантах осуществления, R_3 представляет собой гетероарилалкил.

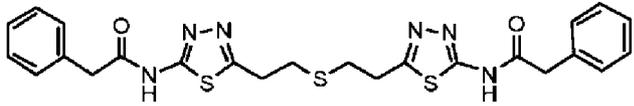
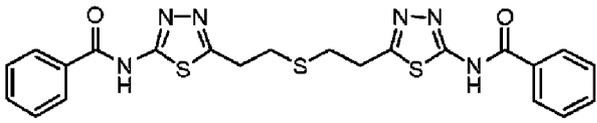
В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, R_3 представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксиалкил или алкокси, и R_{11} представляет собой арилалкил. В таких конкретных вариантах осуществления, R_8 представляет собой арил, и R_{10} представляет собой гидроксиалкил. В других конкретных вариантах

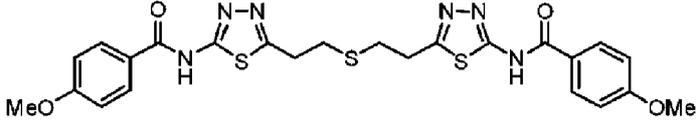
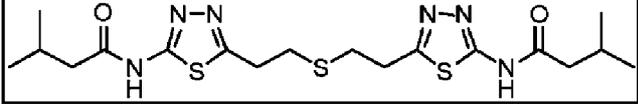
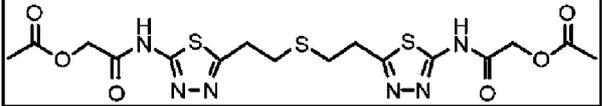
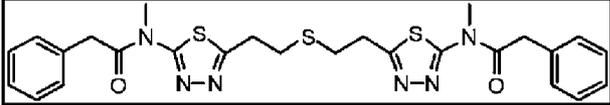
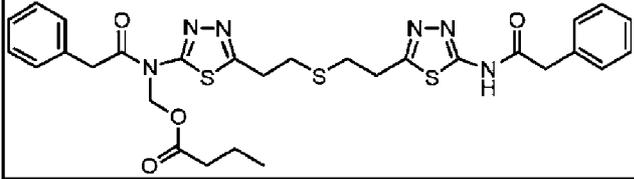
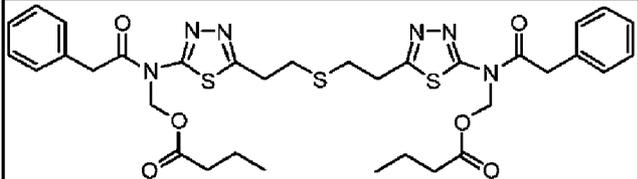
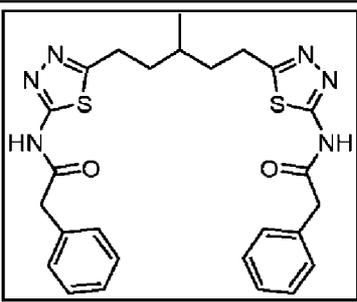
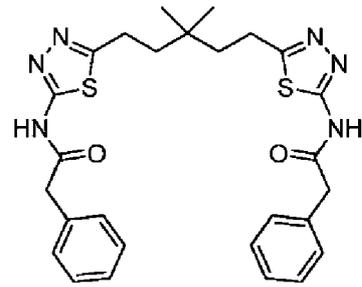
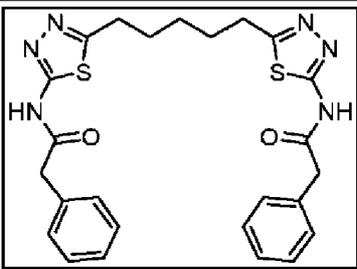
осуществления, R₈ представляет собой гетероарил.

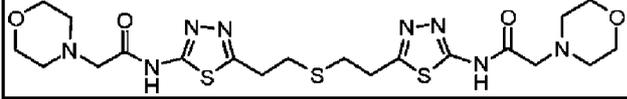
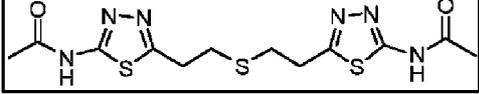
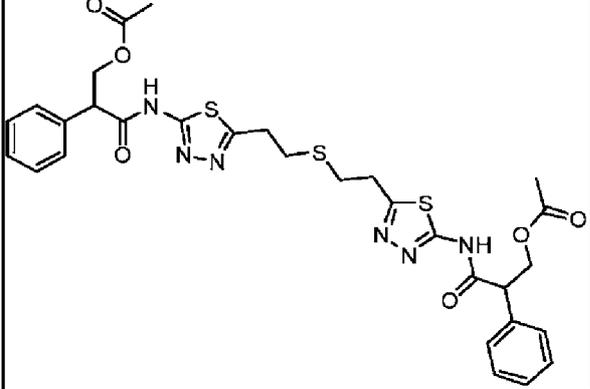
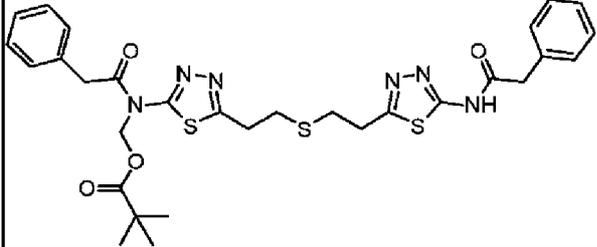
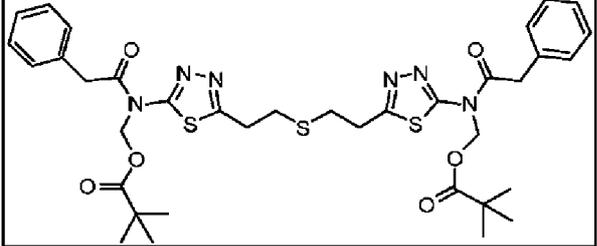
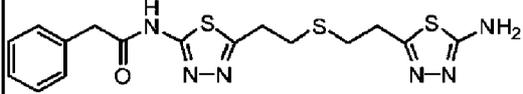
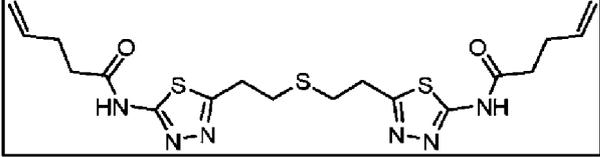
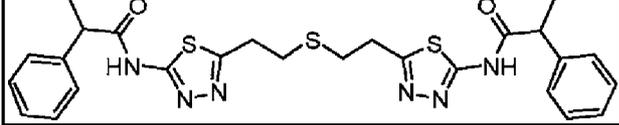
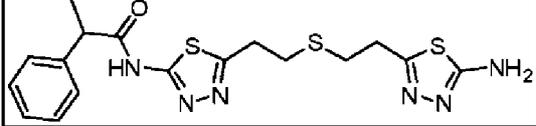
В конкретных вариантах осуществления, соединение выбирают из любого одного из соединений, приведенных в таблице 1. Предпочтительно, чтобы соединение выбирали из соединения 1, 2, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 47, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 58, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 92, 93, 94, 95, 97, 99, 100, 102, 105, 107, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 126, 127, 133, 135, 136, 138, 140, 141, 143, 146, 147, 148, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 208, 210, 211, 213, 214, 216, 217, 219, 220, 226, 227, 228, 229, 231, 232, 234, 235, 236, 237, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 273, 274, 275, 276, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 285, 286, 287, 288, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 302, 304, 1038, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 327, 329, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 527, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520,

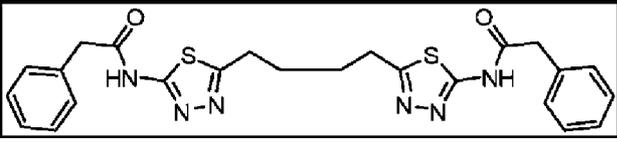
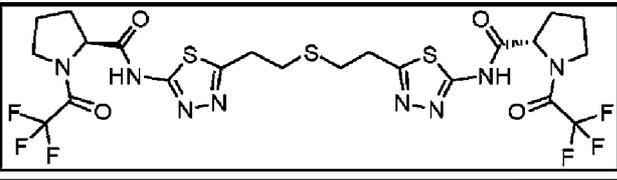
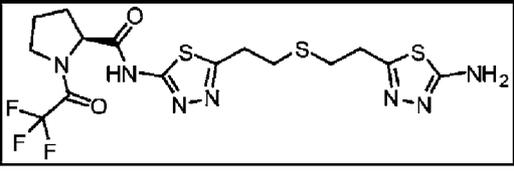
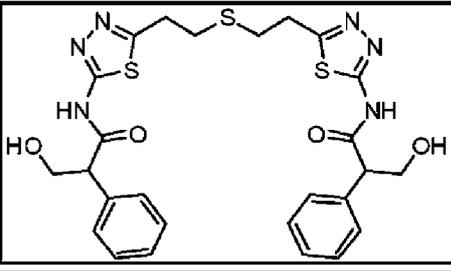
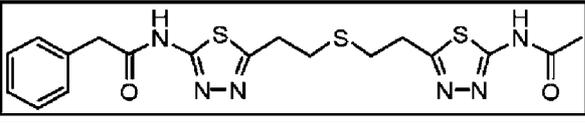
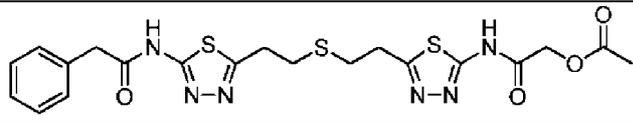
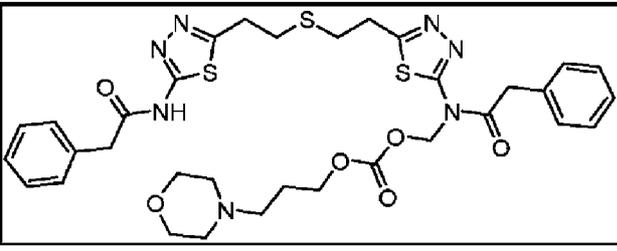
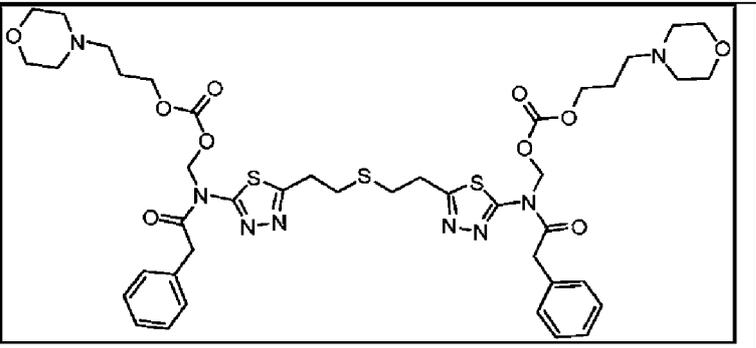
521, 522, 523, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537,
 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550,
 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563,
 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576,
 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589,
 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602,
 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615,
 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628,
 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 638, 639, 640, 641, 644,
 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657,
 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670,
 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683,
 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 692, 693, 694, 695, 696, 697,
 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 707, 708, или 709.

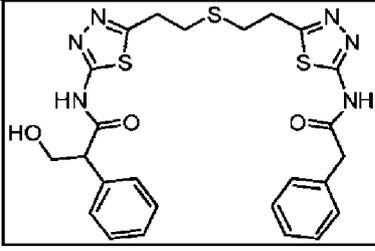
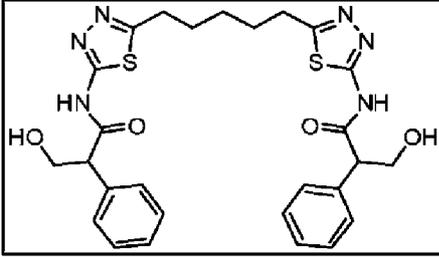
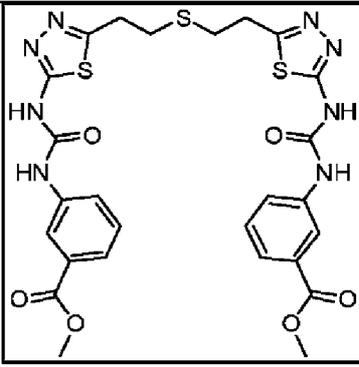
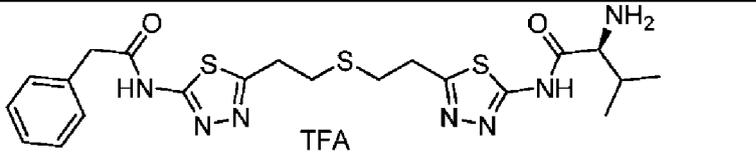
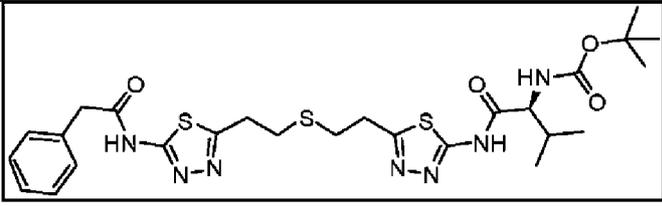
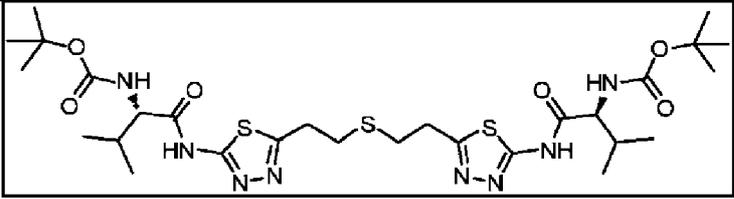
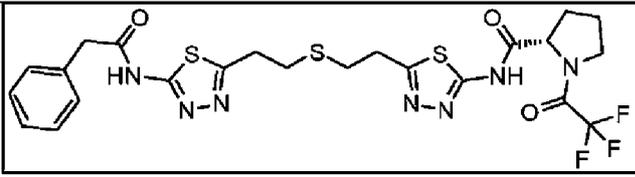
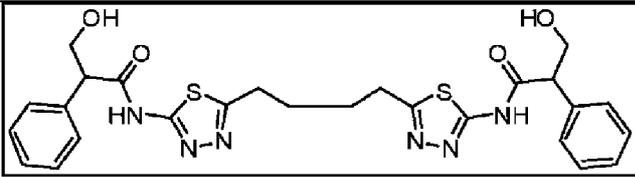
Таблица 1. Выбранные соединения формулы I

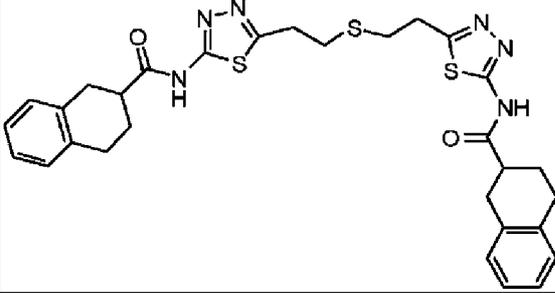
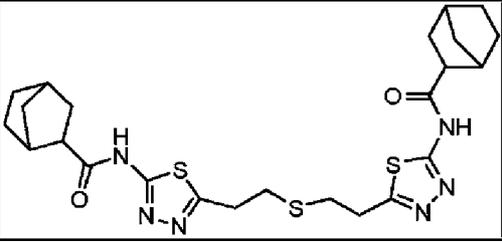
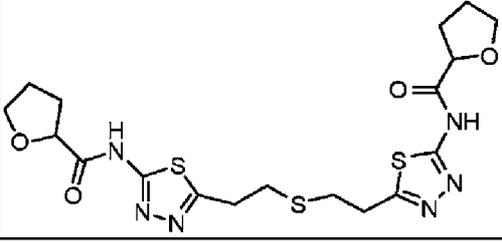
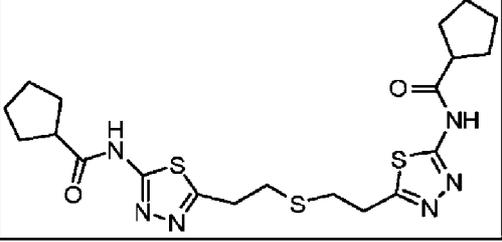
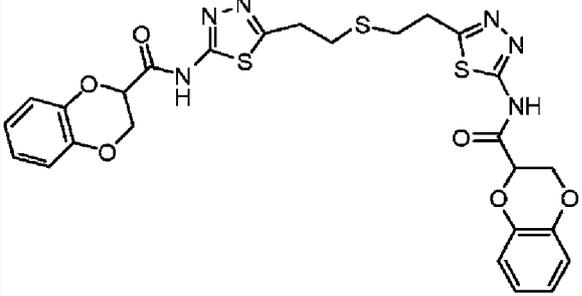
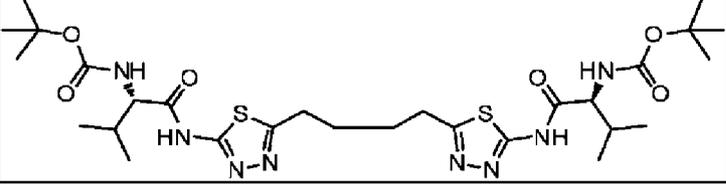
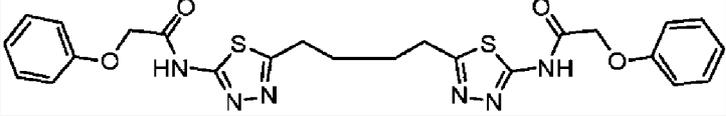
Номер соединения	Структура
1	
2	

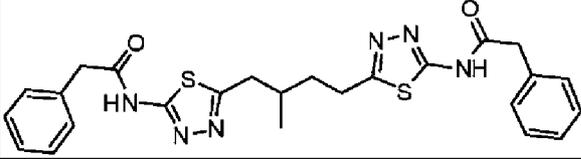
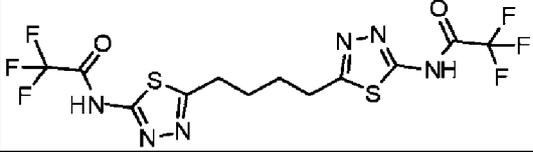
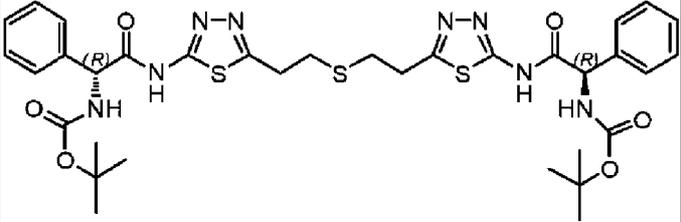
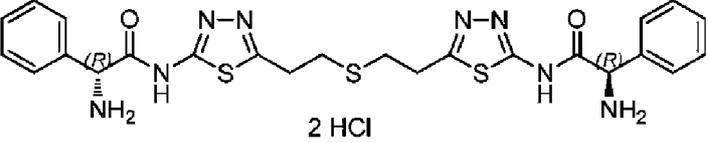
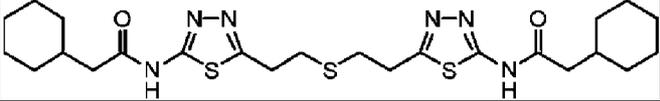
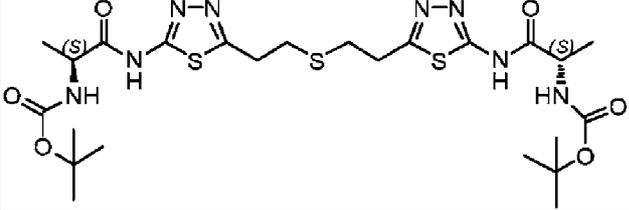
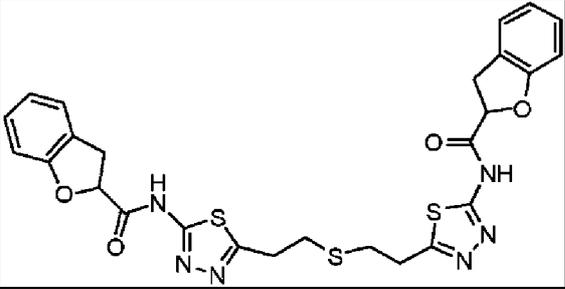
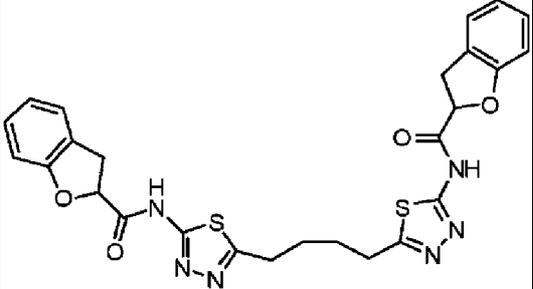
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

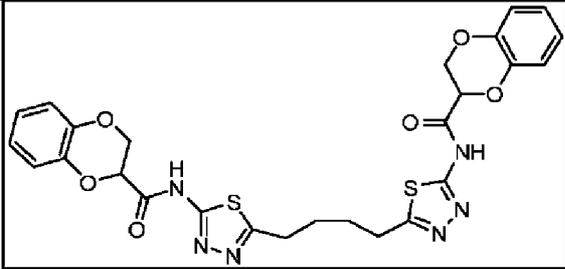
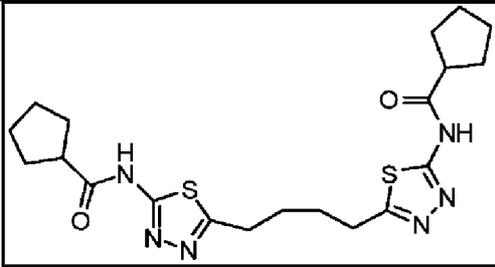
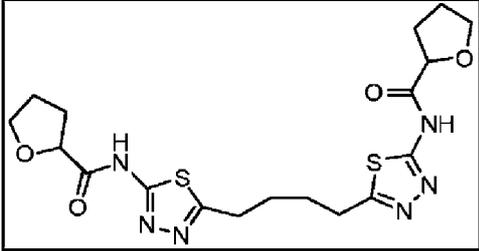
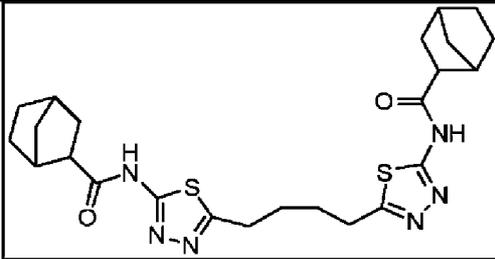
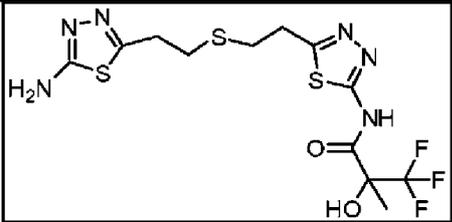
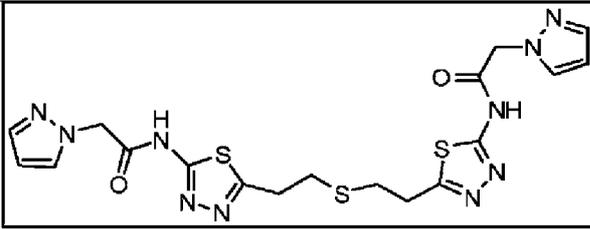
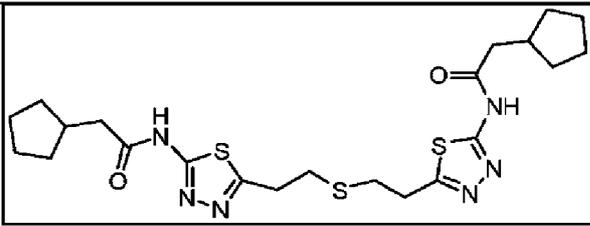
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

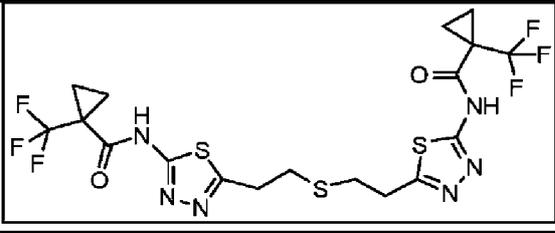
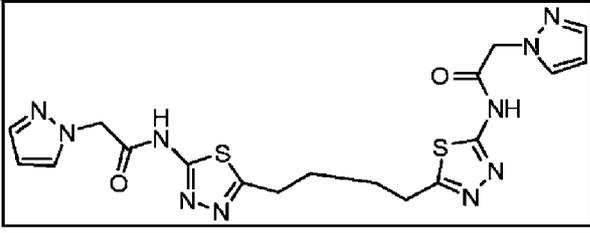
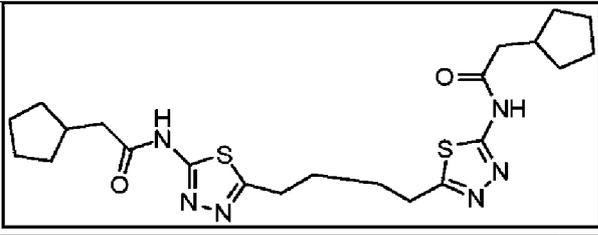
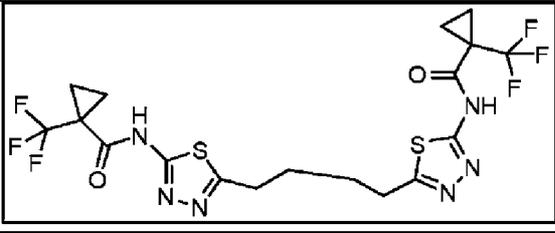
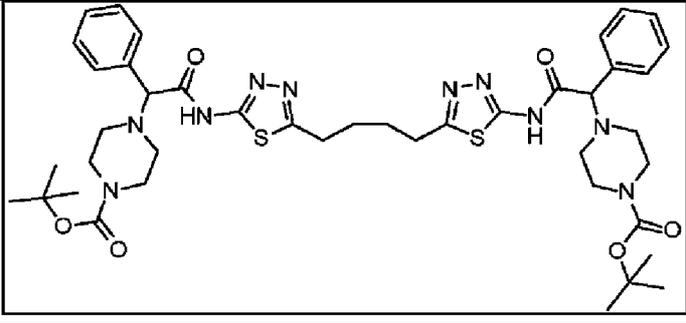
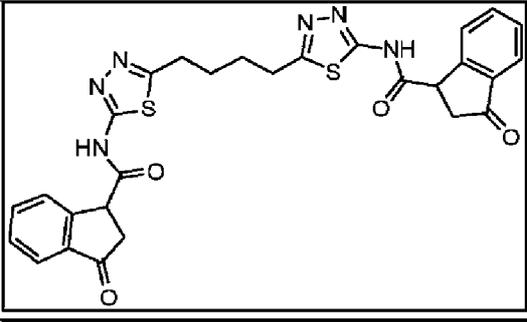
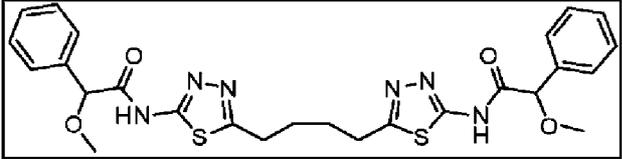
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		

29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		

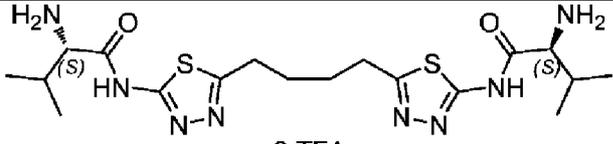
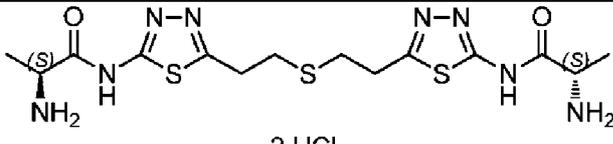
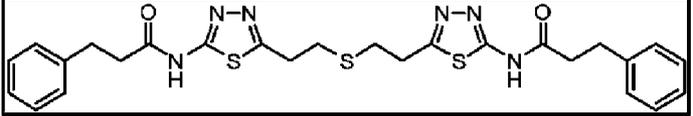
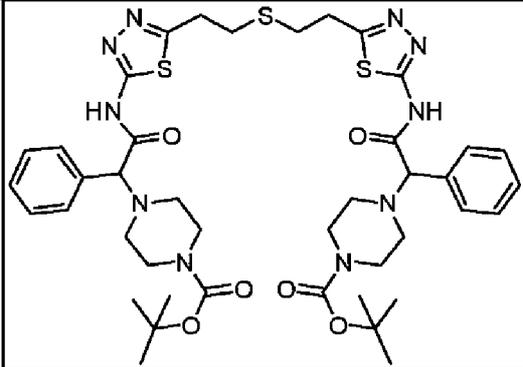
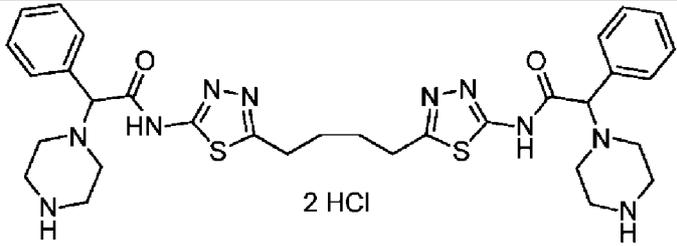
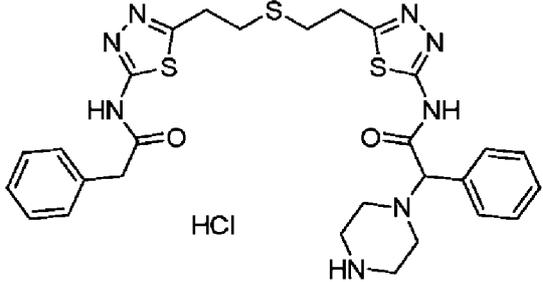
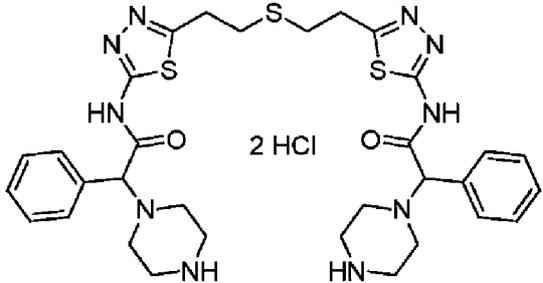
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

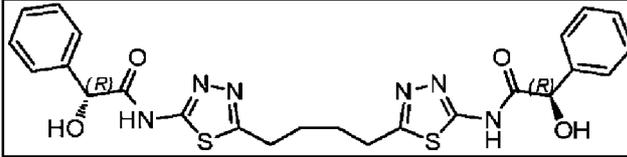
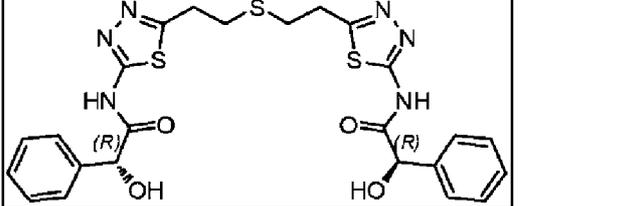
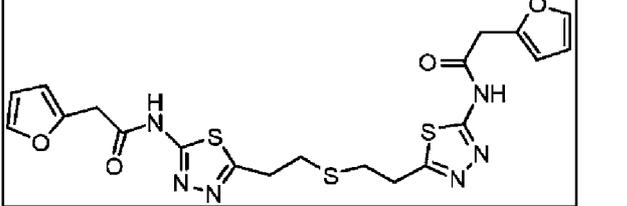
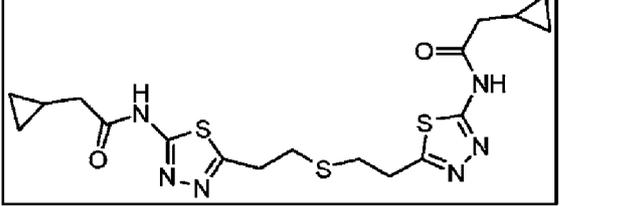
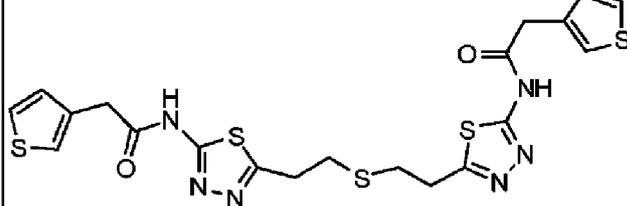
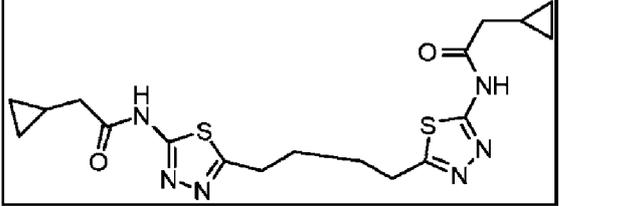
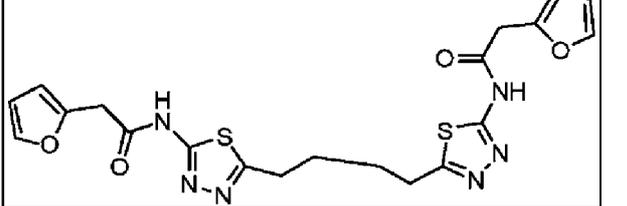
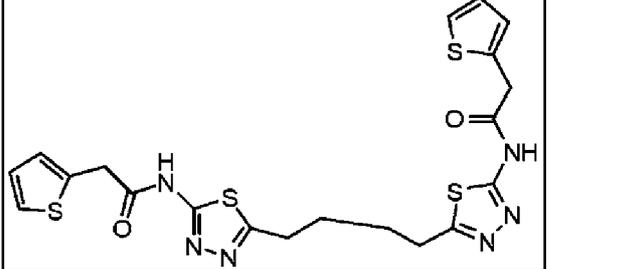
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

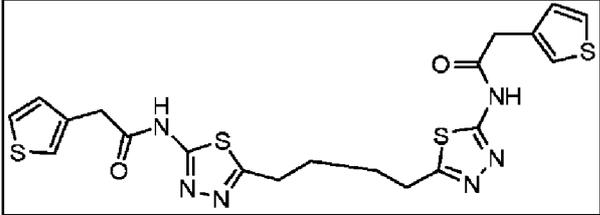
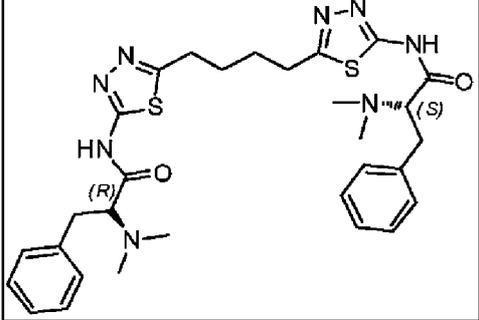
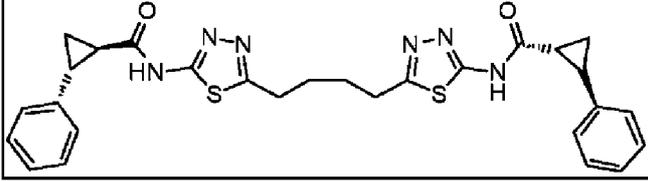
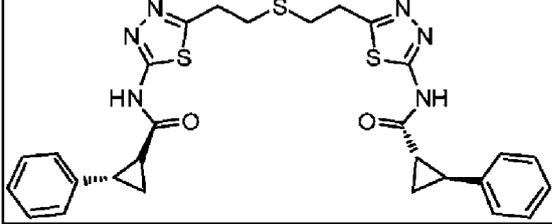
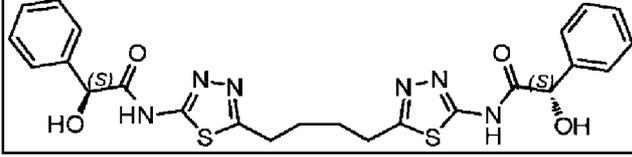
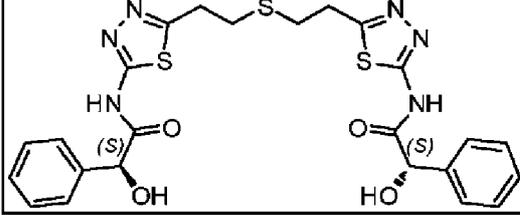
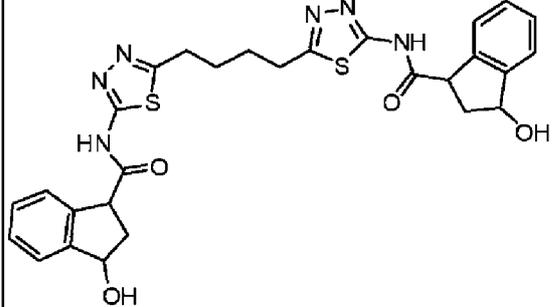
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	

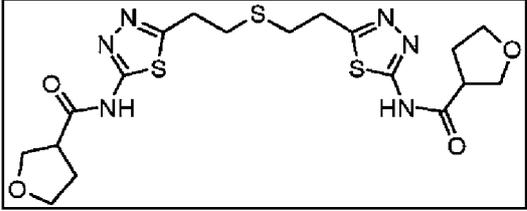
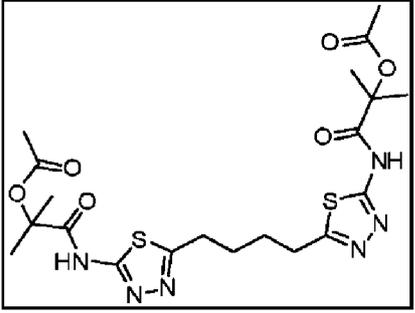
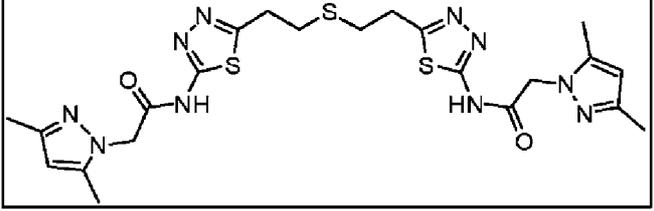
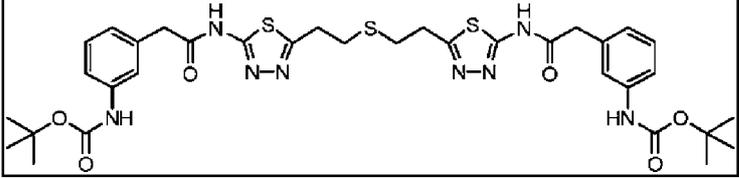
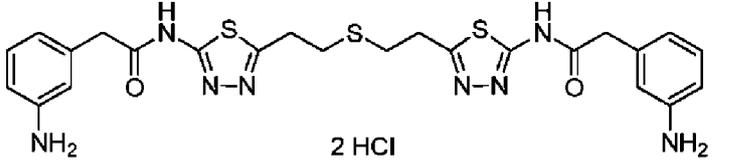
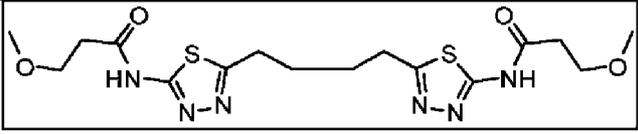
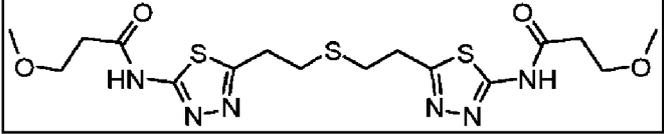
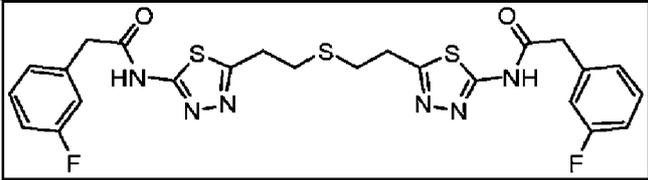
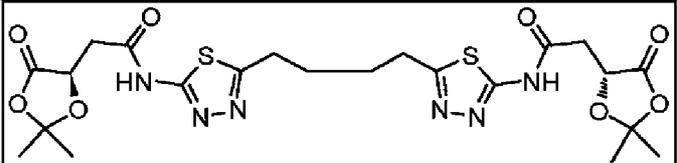
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	

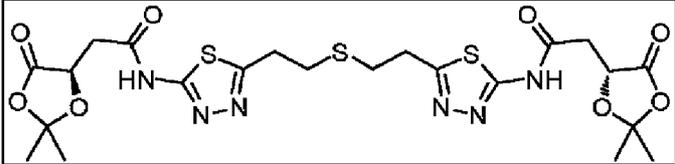
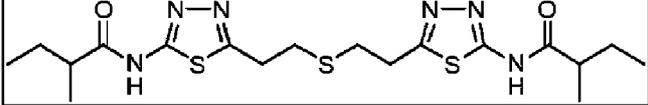
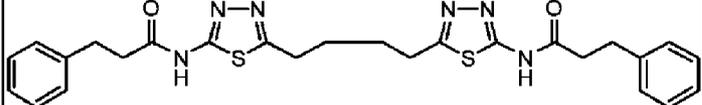
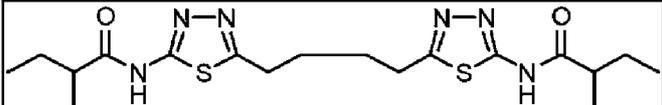
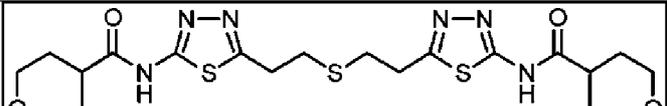
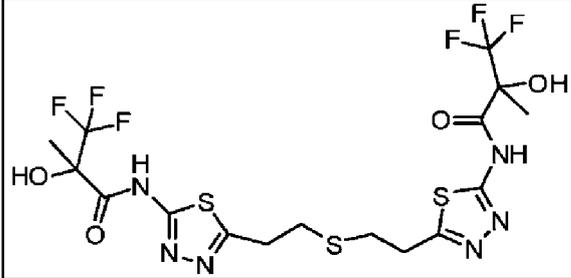
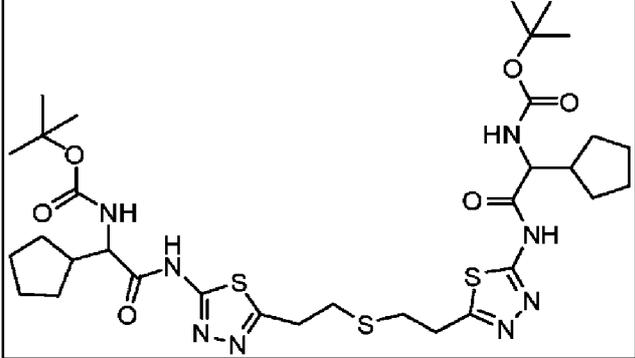
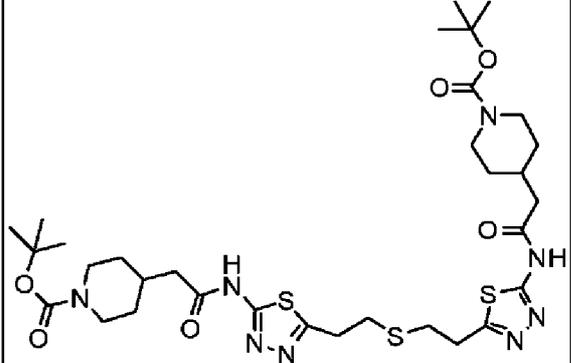
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

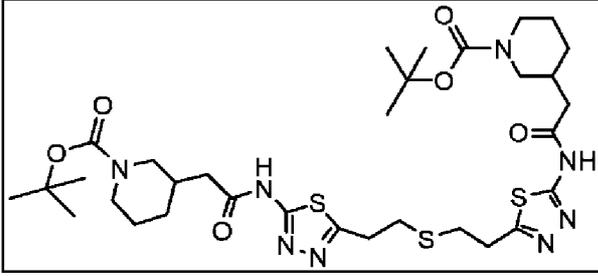
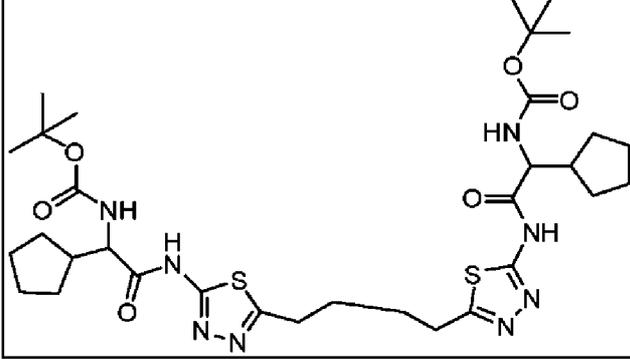
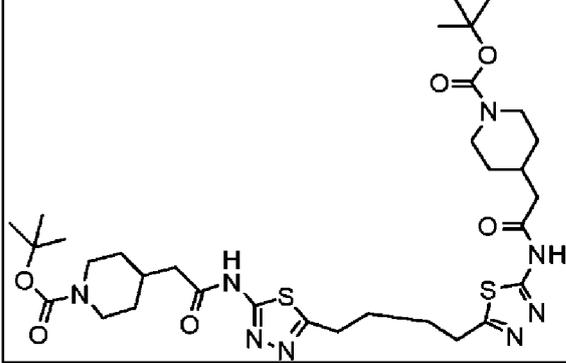
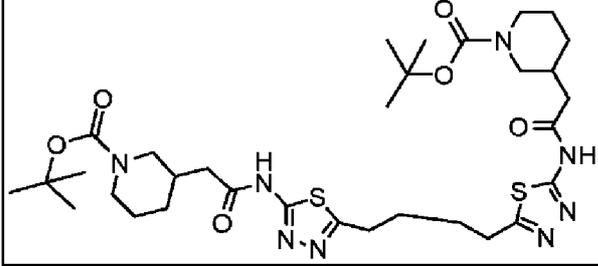
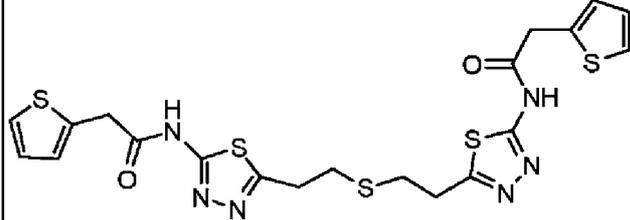
73	 <p style="text-align: center;">2 TFA</p>
74	 <p style="text-align: center;">2 HCl</p>
75	
76	
77	 <p style="text-align: center;">2 HCl</p>
78	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
79	 <p style="text-align: center;">2 HCl</p>

80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

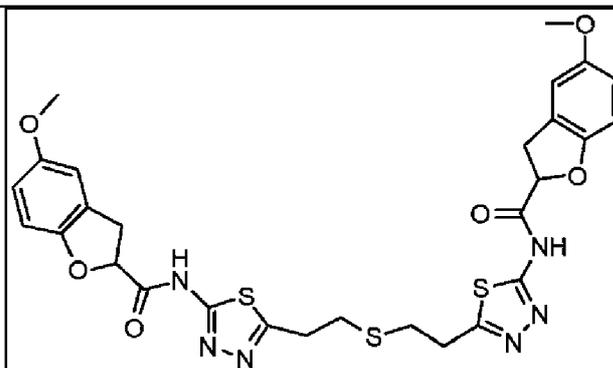
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

95	
96	
97	
98	
99	 <p style="text-align: center;">2 HCl</p>
100	
101	
102	
103	

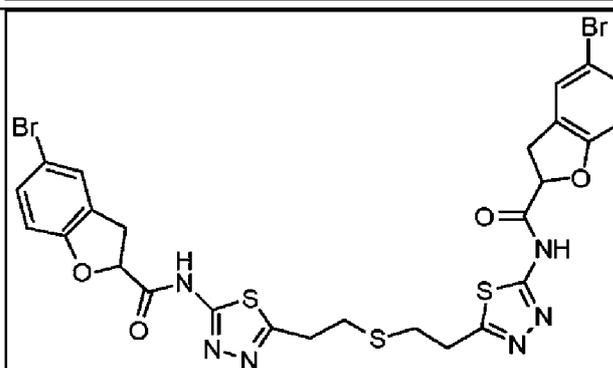
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

112	
113	
114	
115	
116	

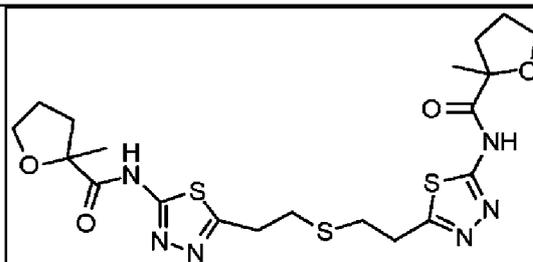
117



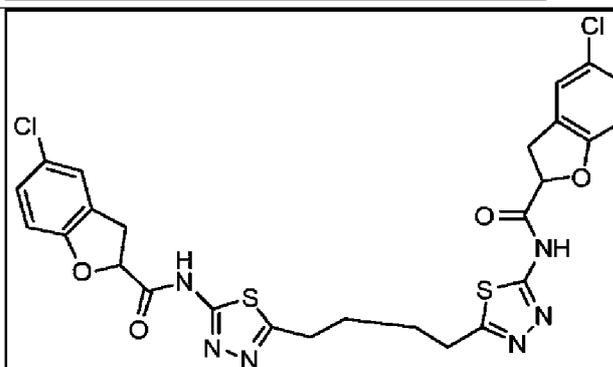
118



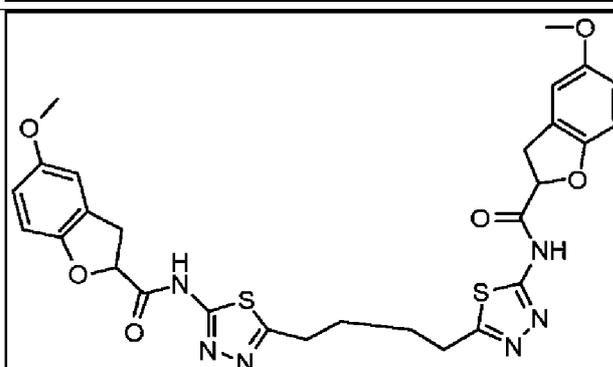
119

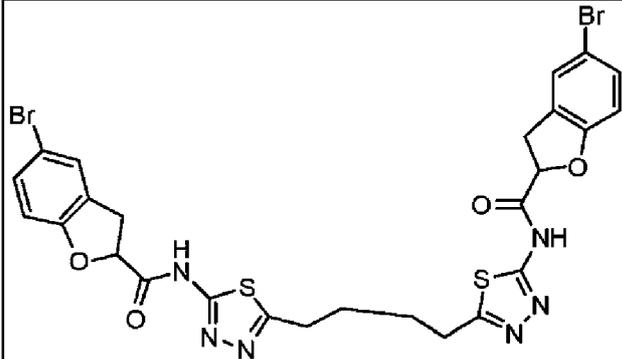
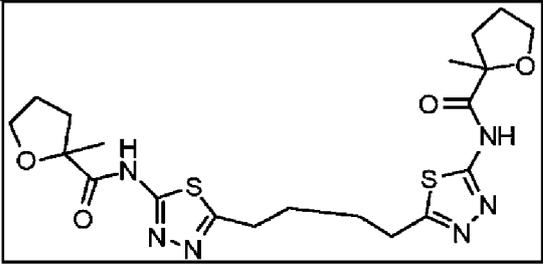
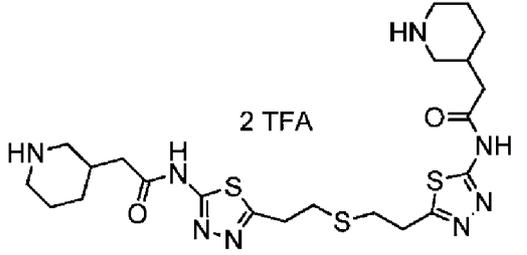
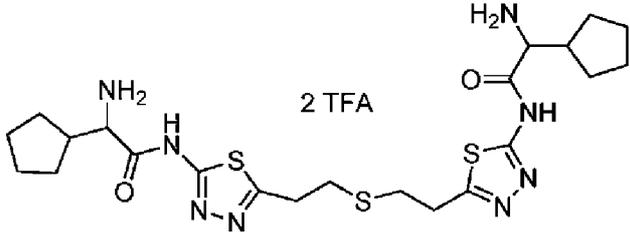
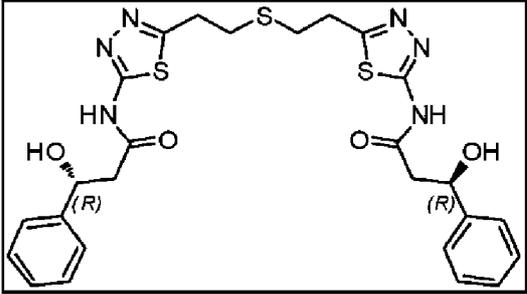
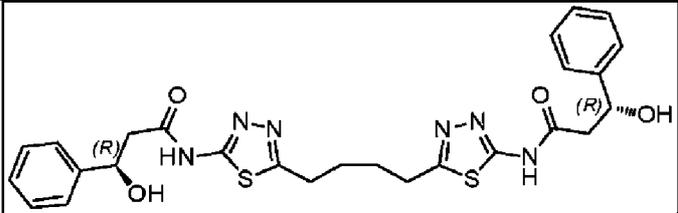


120



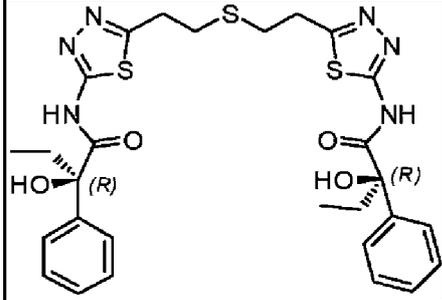
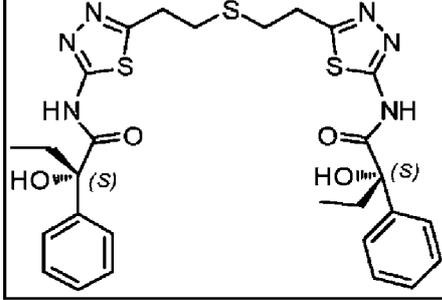
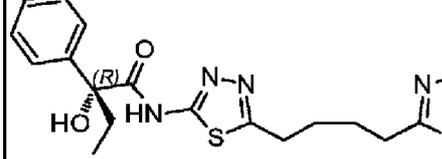
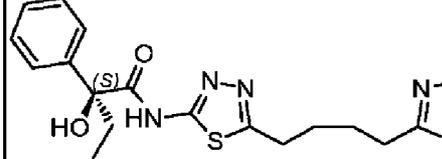
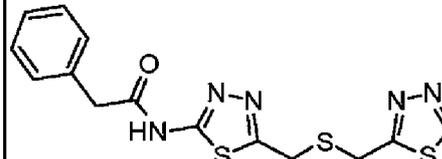
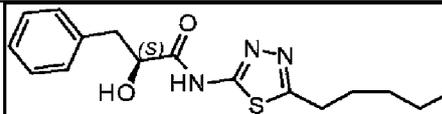
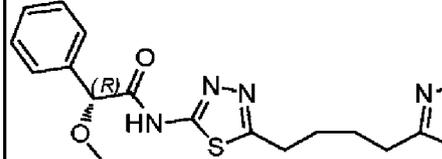
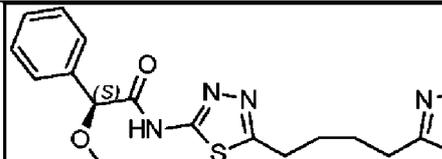
121

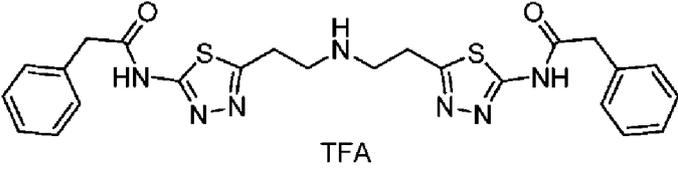
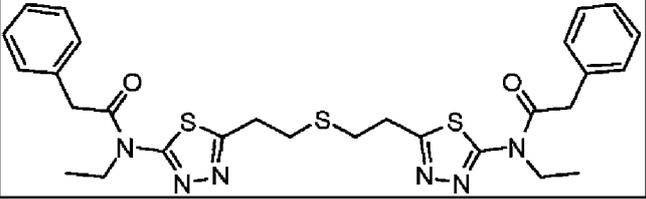
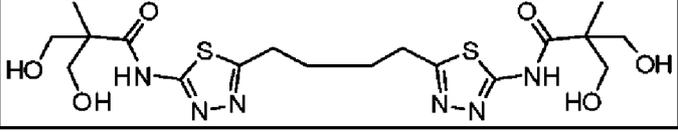
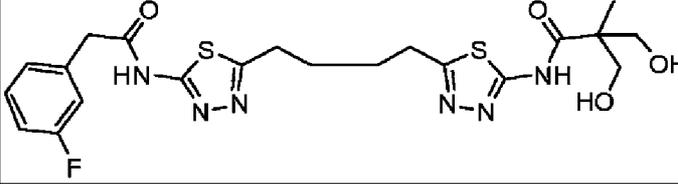
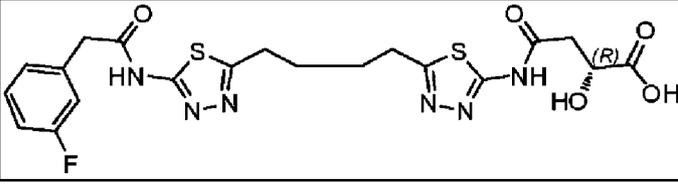
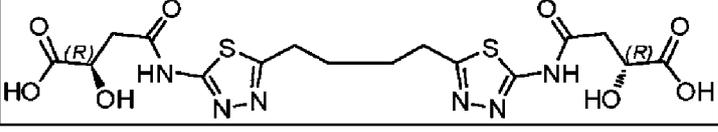
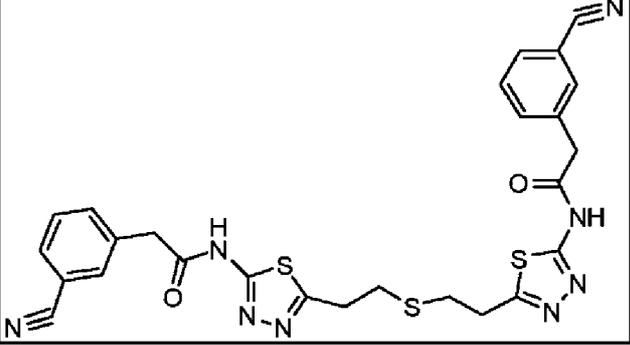
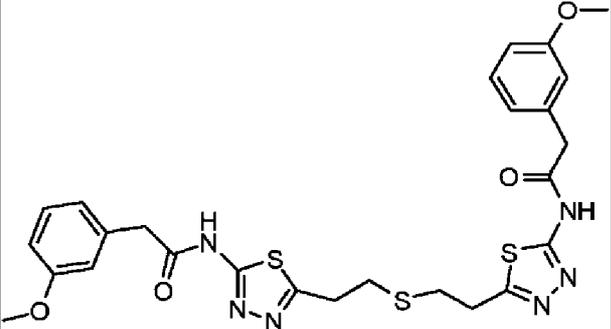


122	
123	
124	
125	
126	
127	

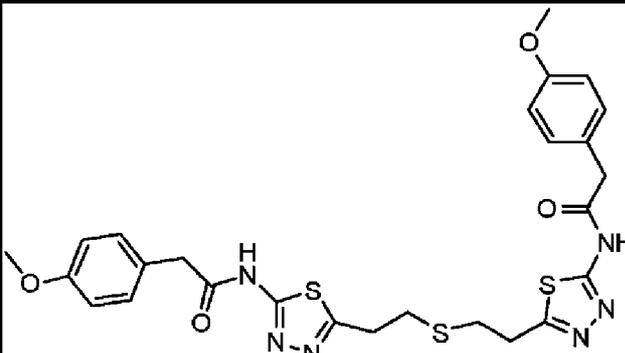
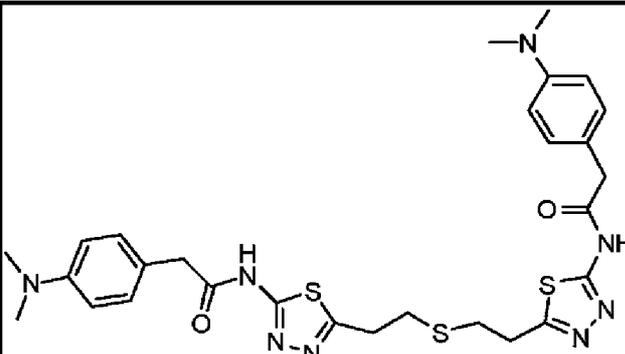
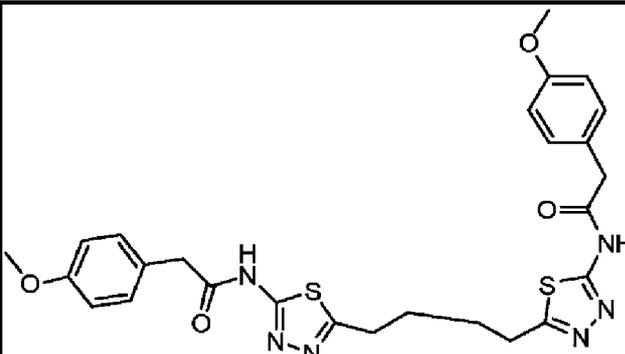
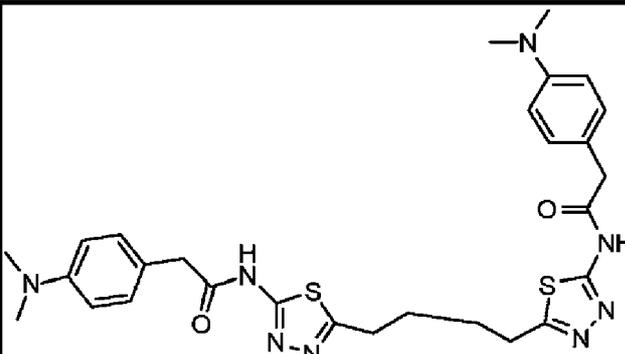
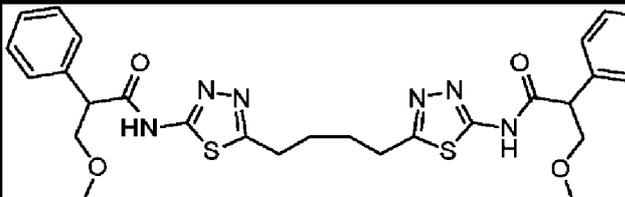
128	
129	<p>2 HCO₂H</p>
130	<p>2 TFA</p>
131	<p>2 TFA</p>
132	<p>2 HCl</p>
133	

134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	

141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		
148		

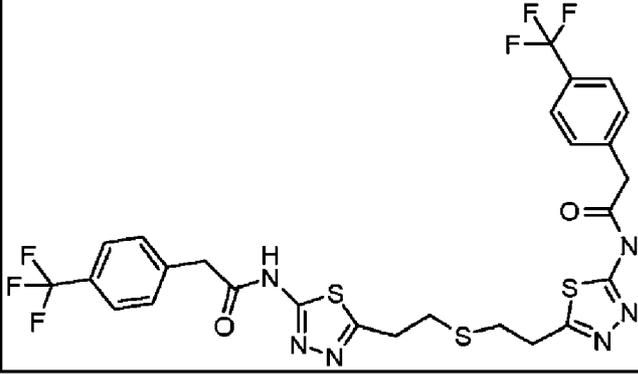
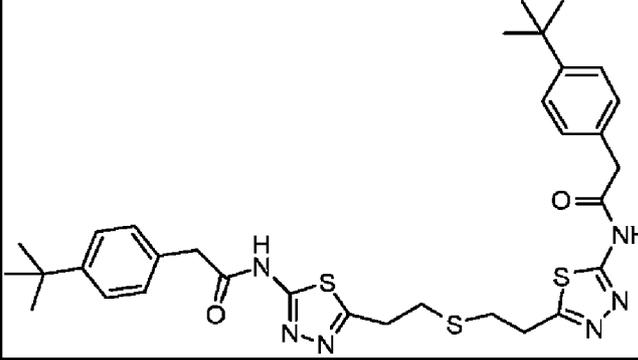
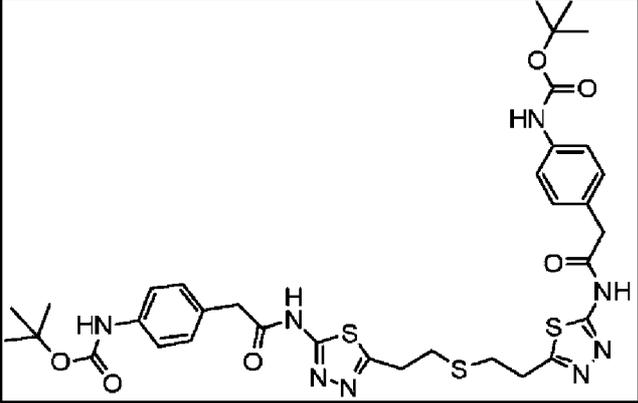
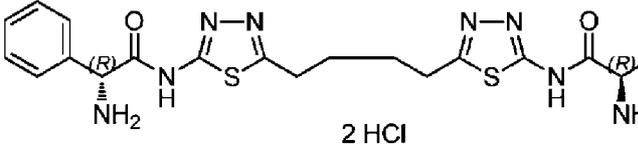
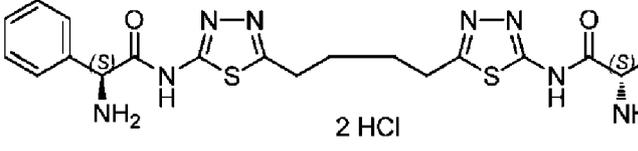
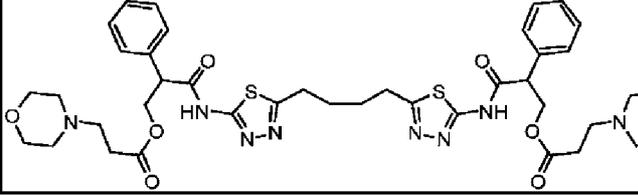
149	 <p style="text-align: center;">TFA</p>
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

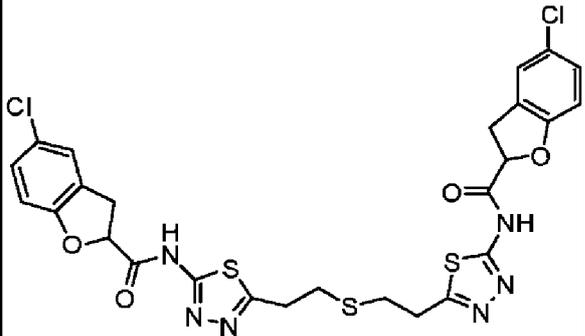
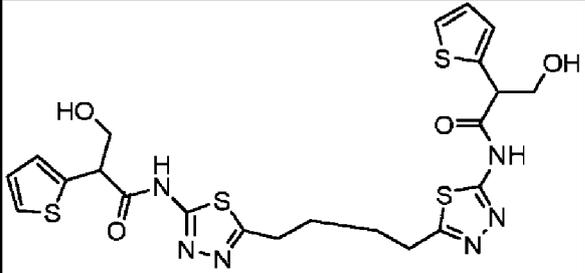
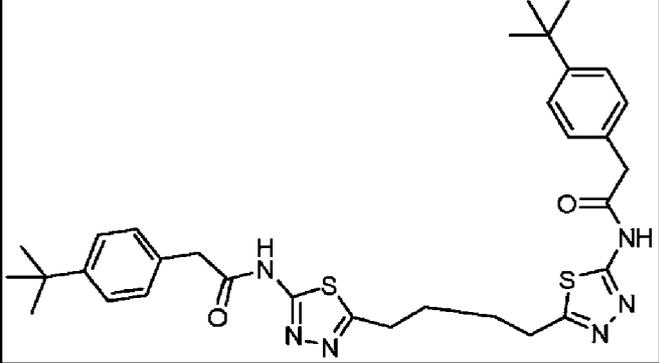
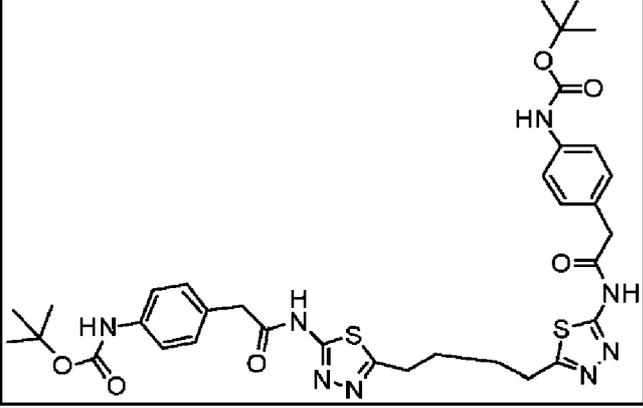
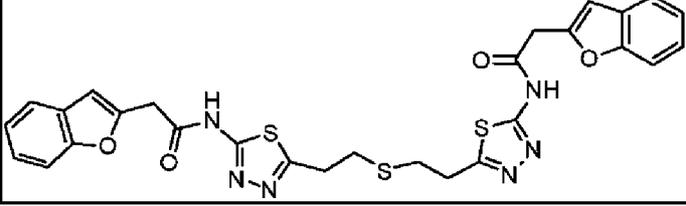
157	
158	
159	
160	

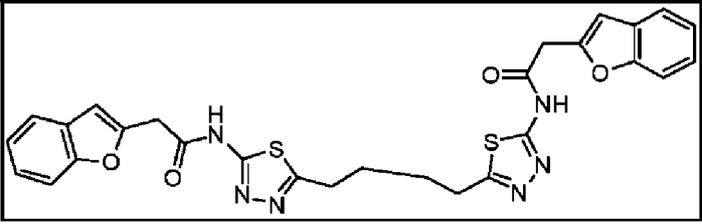
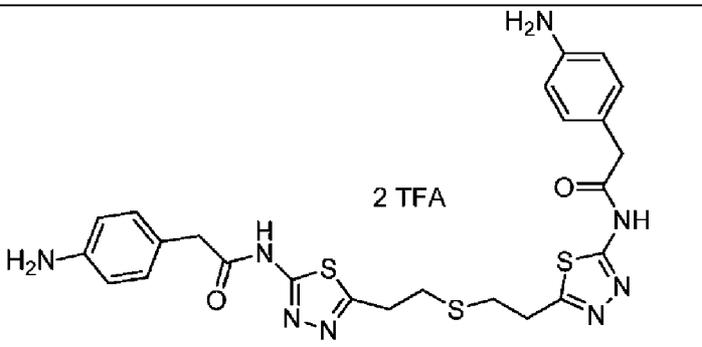
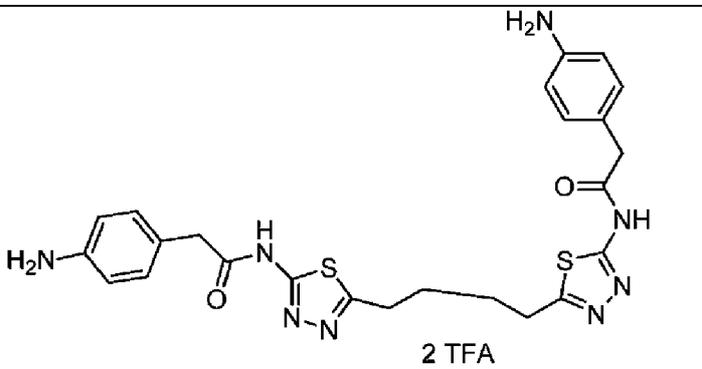
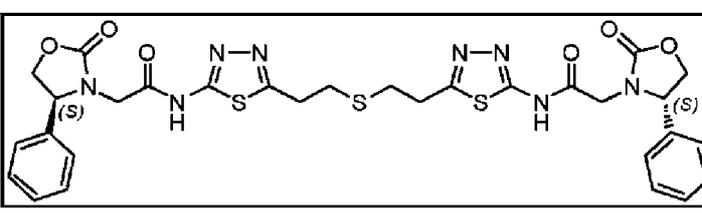
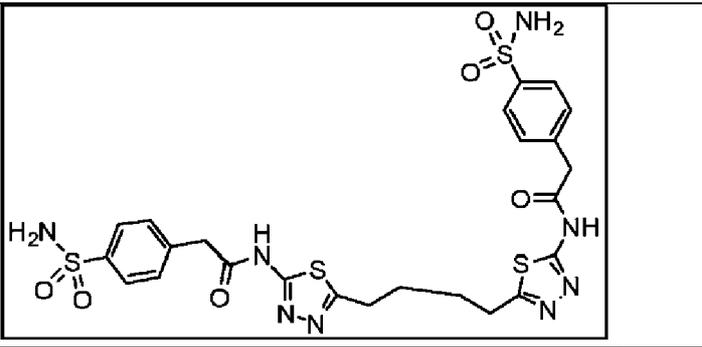
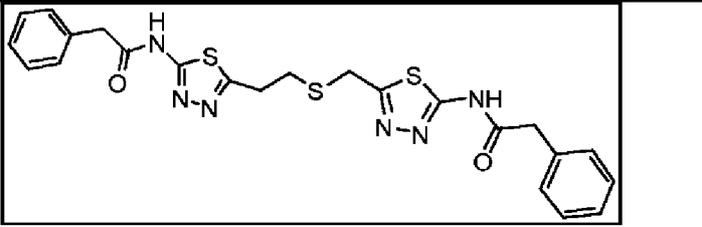
161	
162	
163	
164	
165	

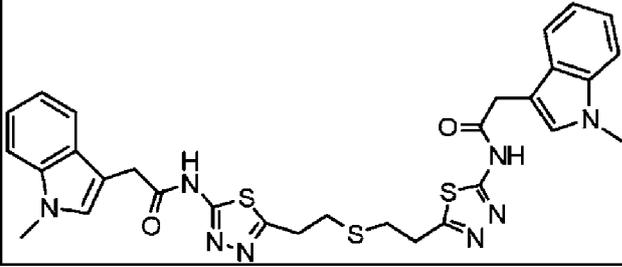
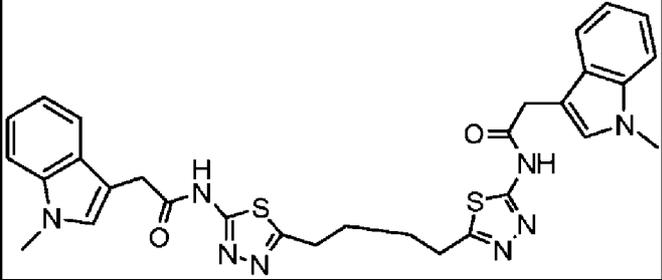
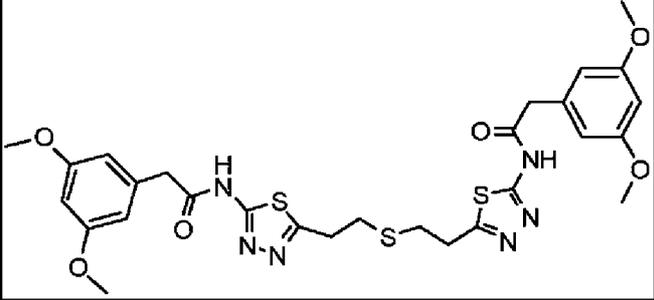
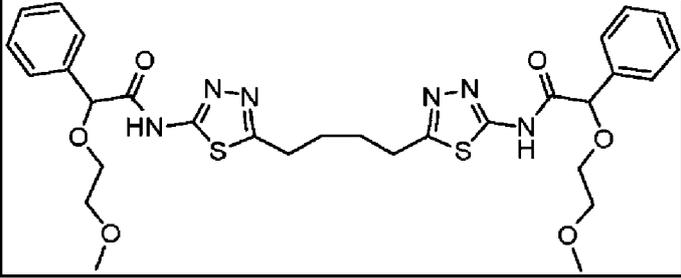
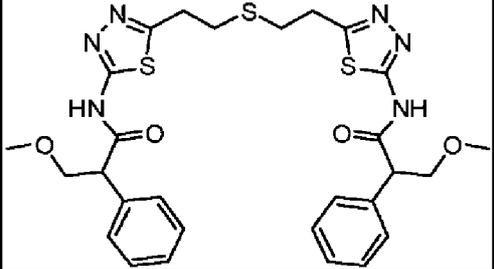
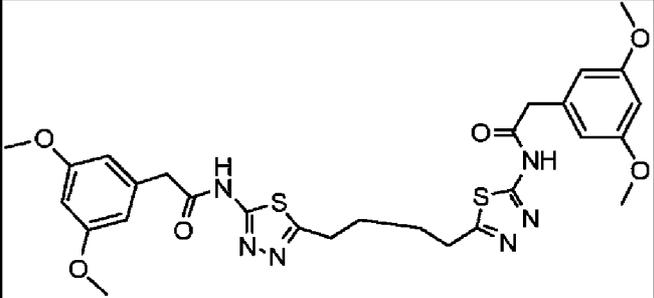
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

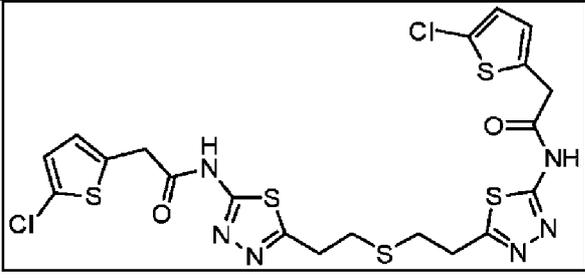
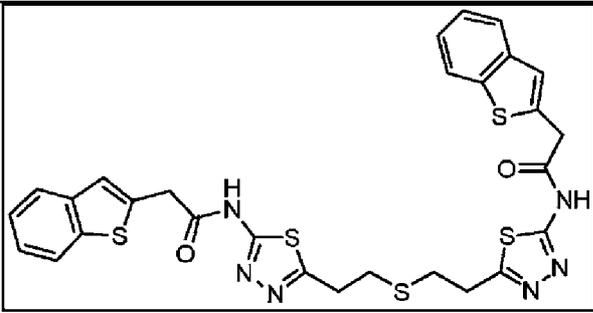
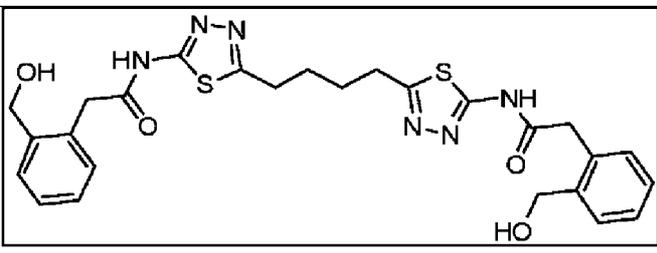
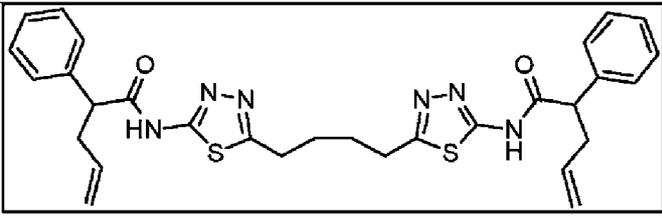
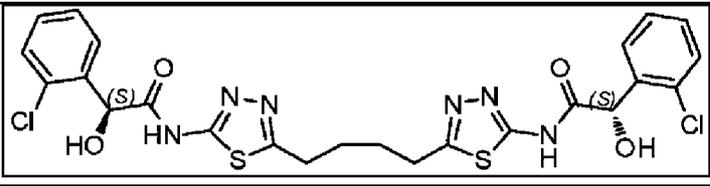
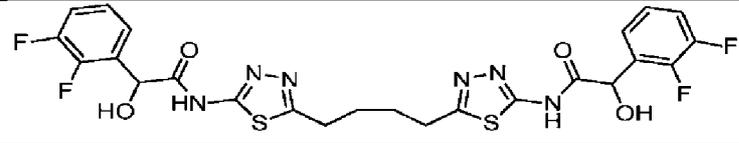
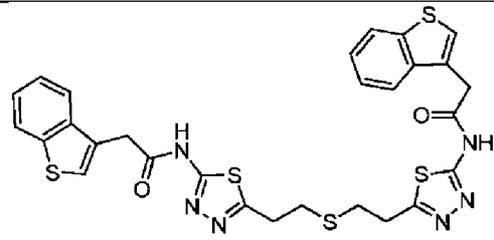
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	

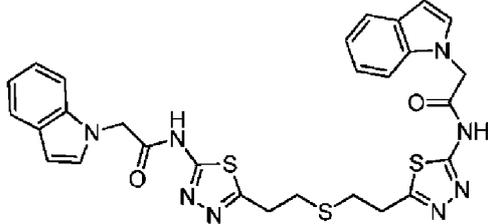
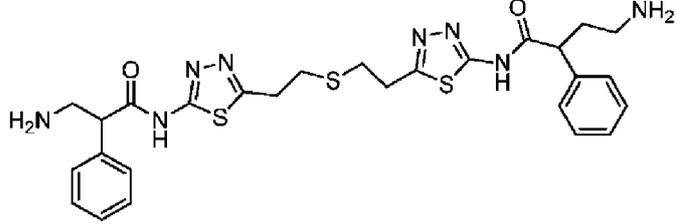
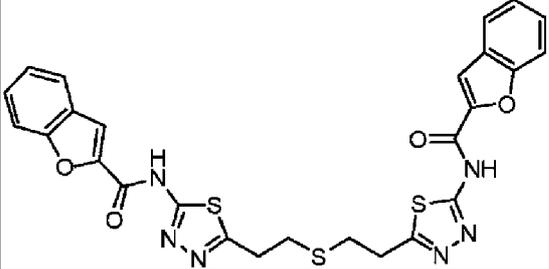
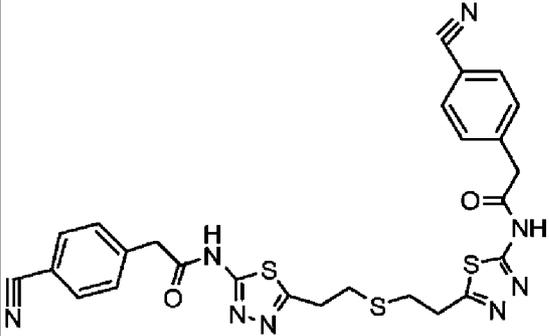
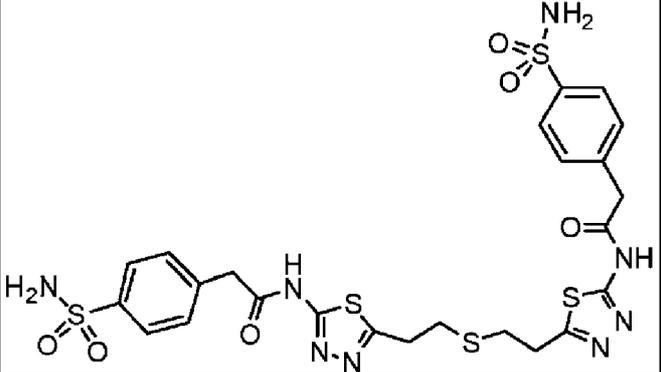
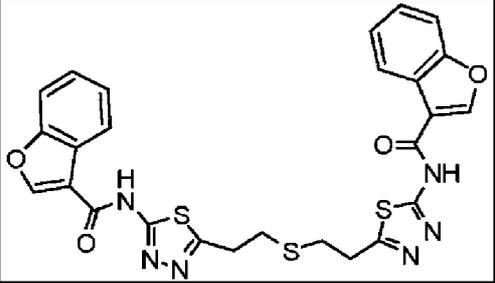
183	
184	
185	
186	 <p style="text-align: center;">2 HCl</p>
187	 <p style="text-align: center;">2 HCl</p>
188	

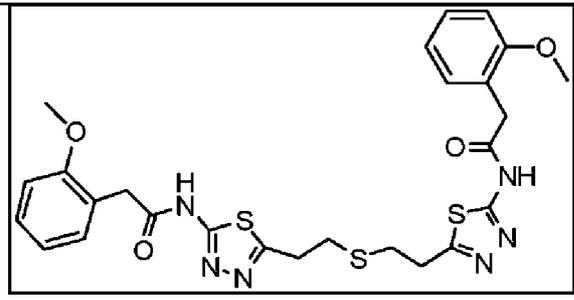
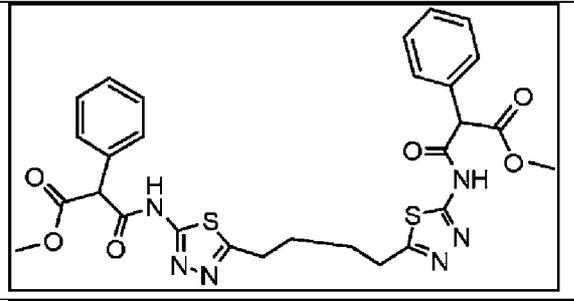
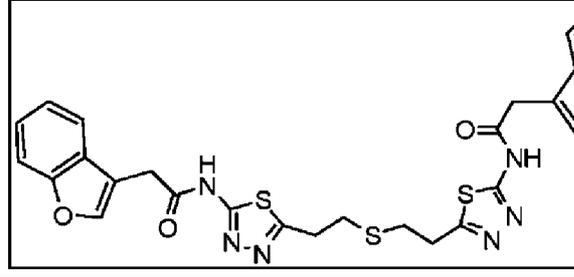
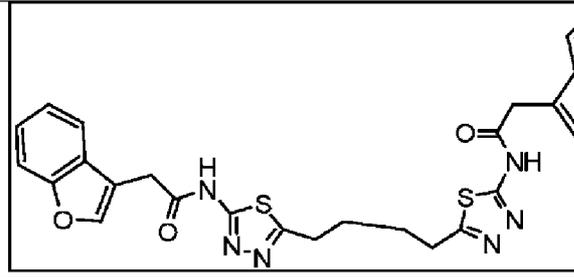
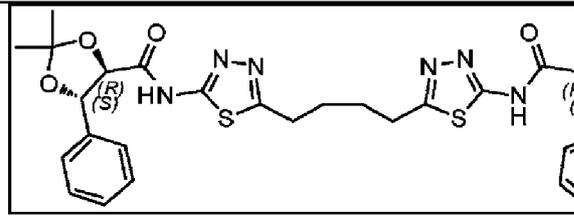
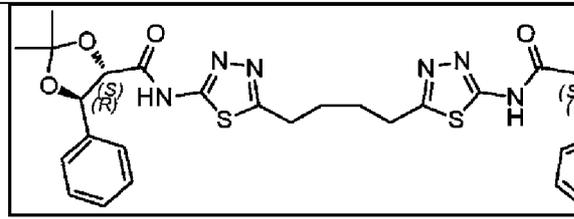
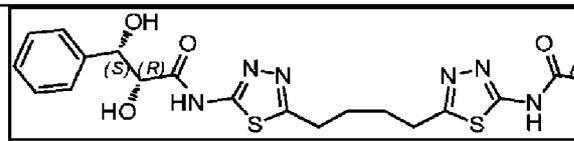
189	
190	
191	
192	
193	

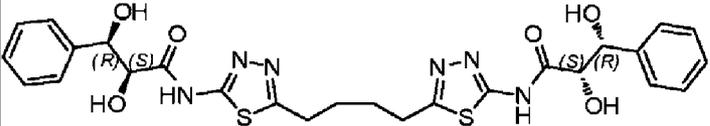
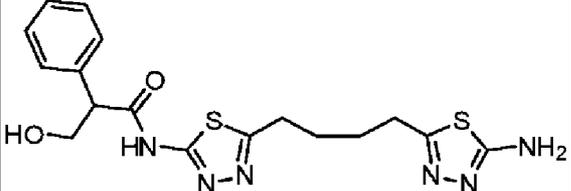
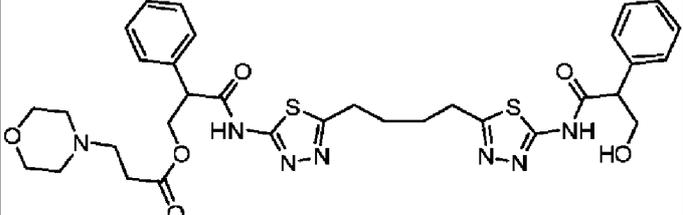
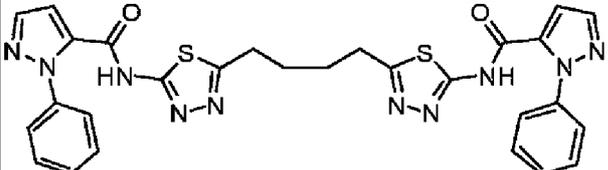
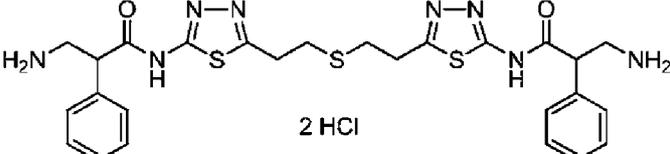
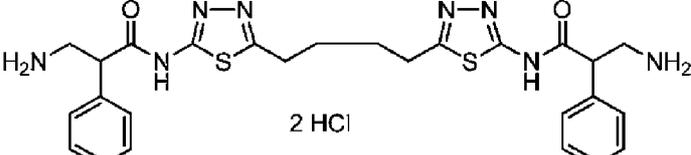
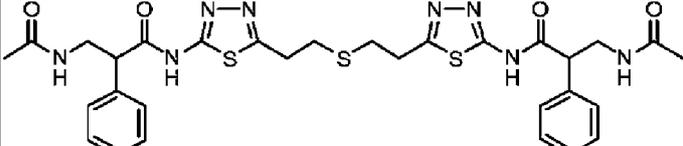
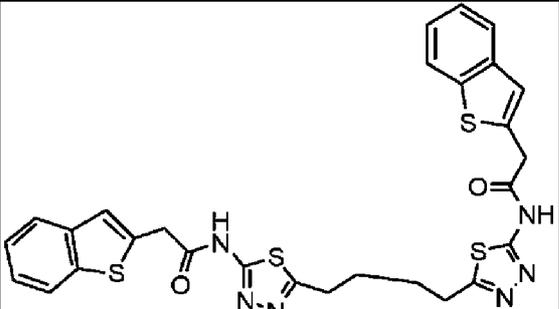
194	
195	 <p>2 TFA</p>
196	 <p>2 TFA</p>
197	 <p>(s)</p>
198	 <p>(s)</p>
199	

200	
201	
202	
203	
204	
205	

206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	

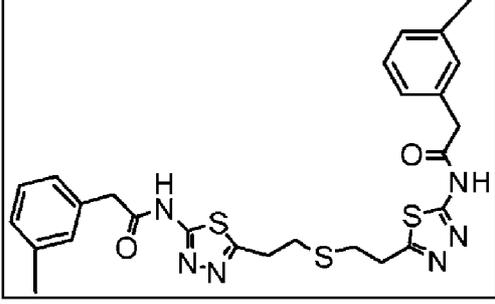
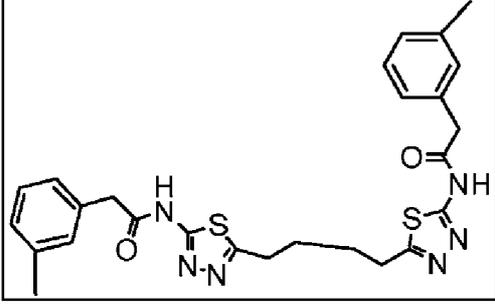
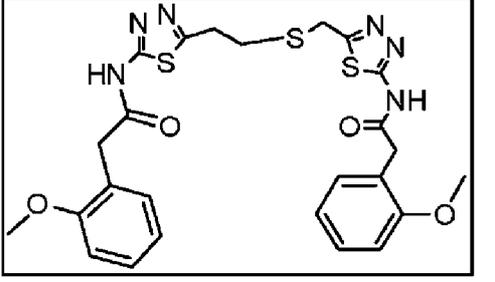
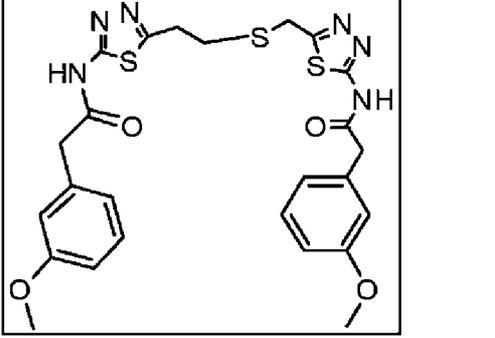
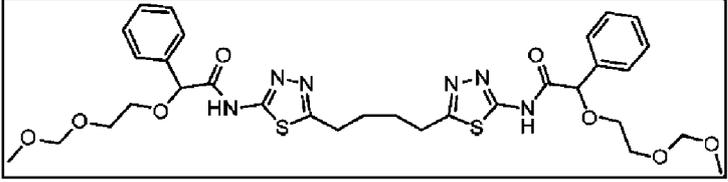
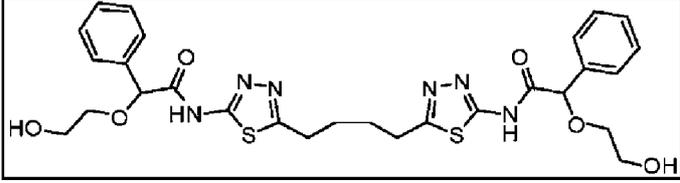
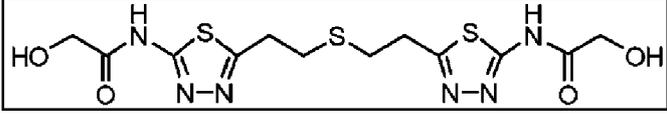
213	
214	
215	
216	
217	
218	

219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	

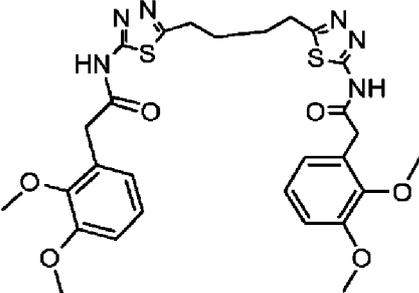
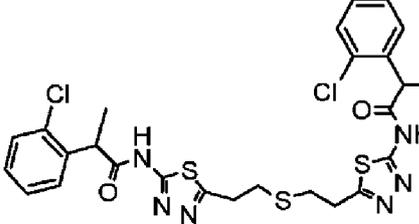
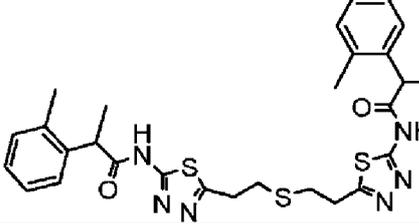
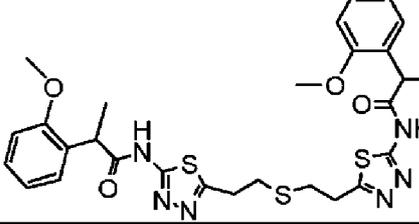
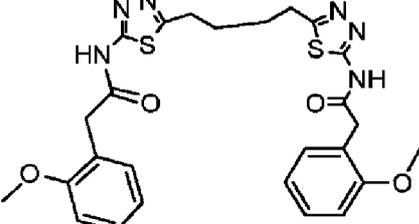
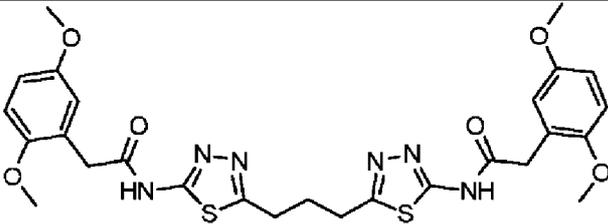
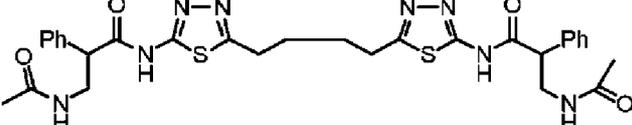
226	
227	
228	
229	
230	 <p style="text-align: center;">2 HCl</p>
231	 <p style="text-align: center;">2 HCl</p>
232	
233	

234	
235	
236	
237	
238	
239	

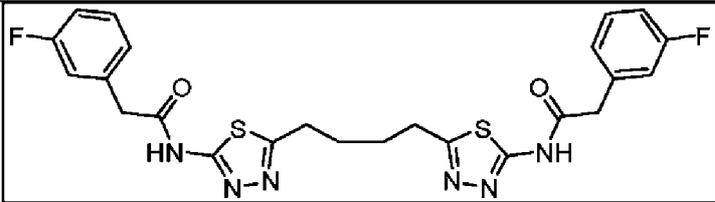
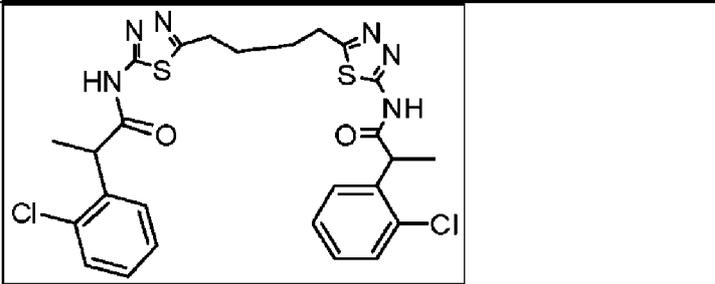
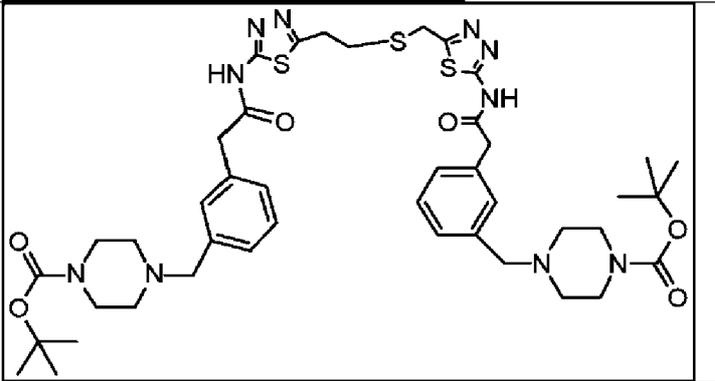
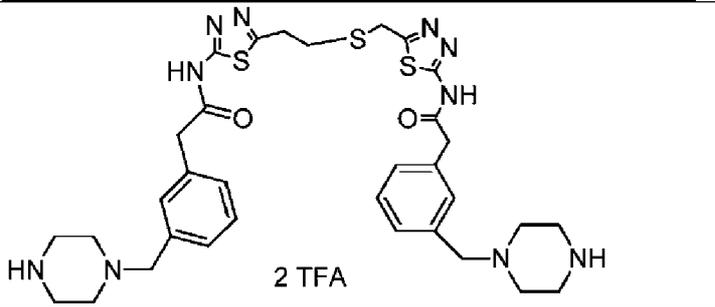
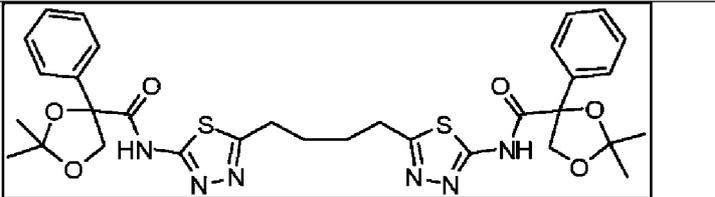
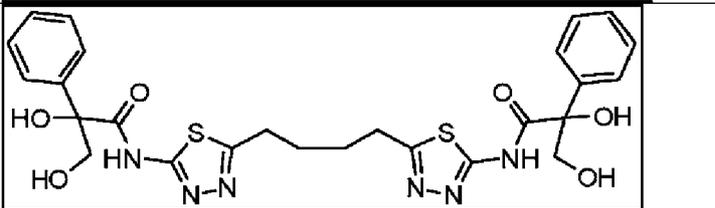
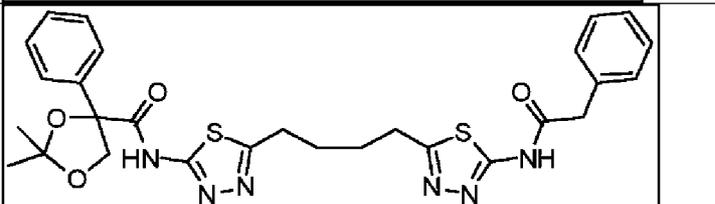
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	

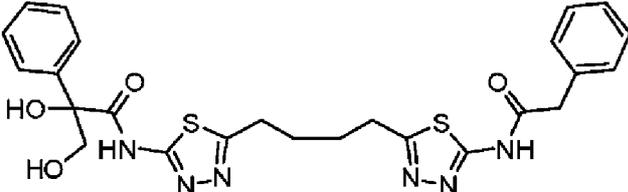
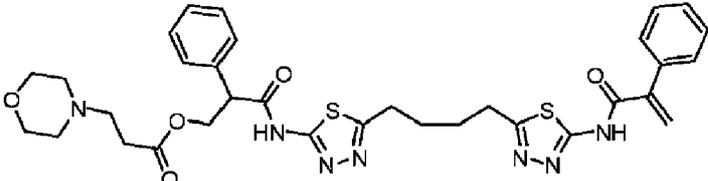
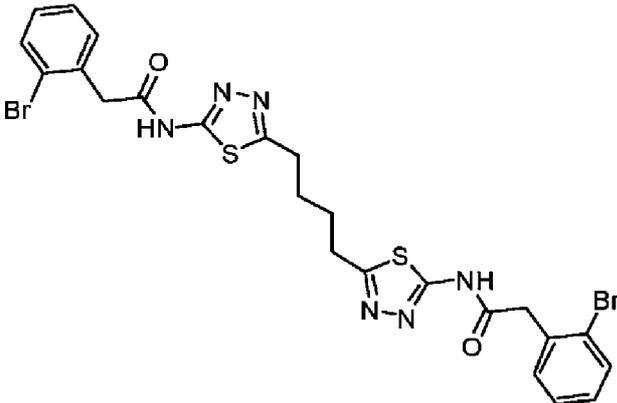
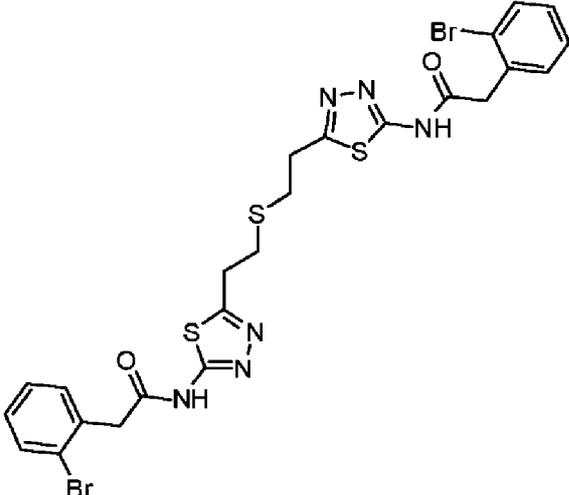
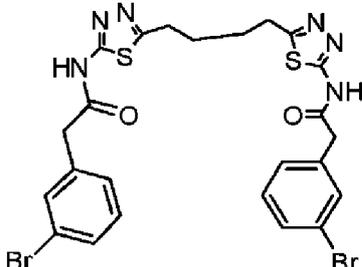
247		
248		
249		
250		
251		
252		
253		

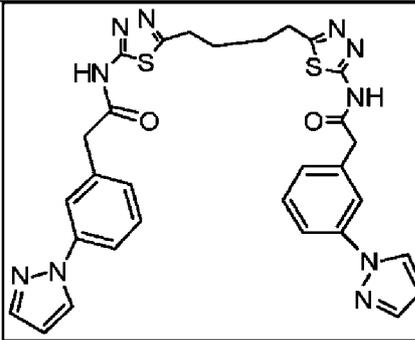
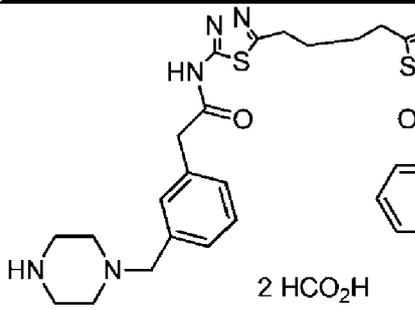
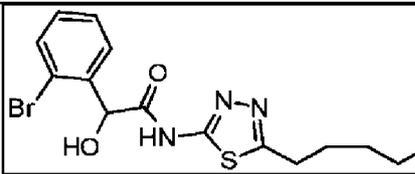
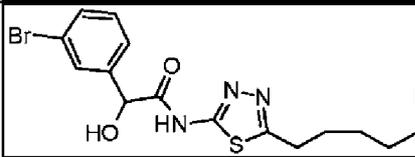
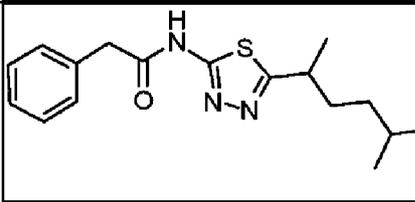
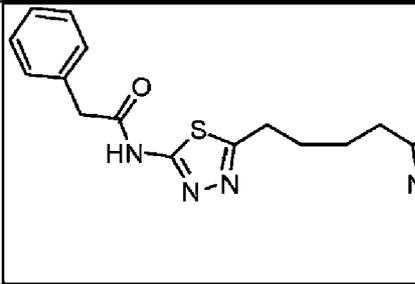
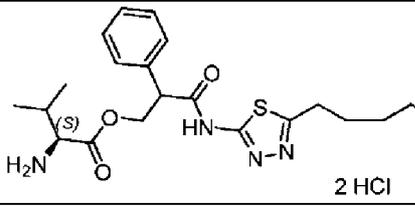
254		
255		
256		
257		
258		
259		

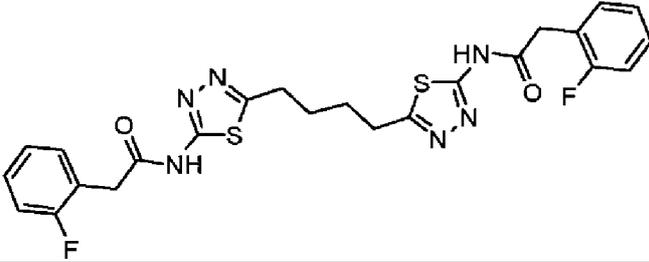
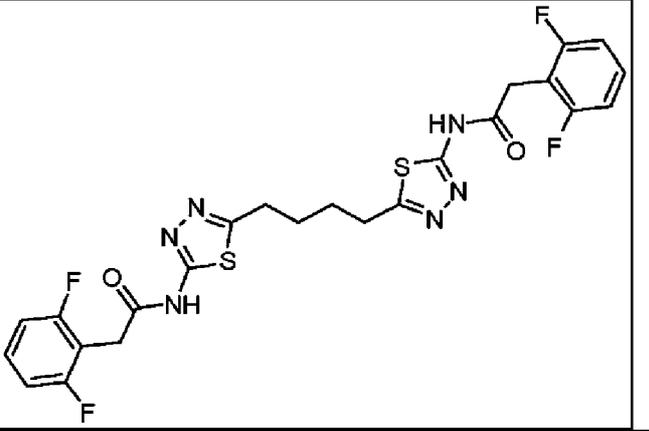
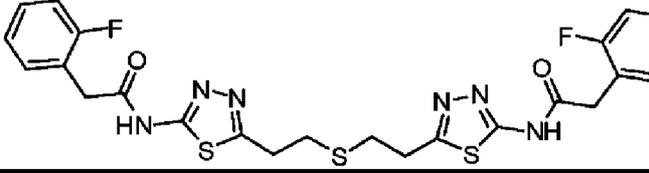
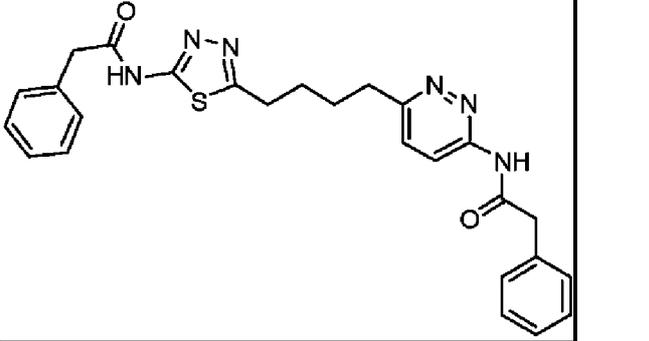
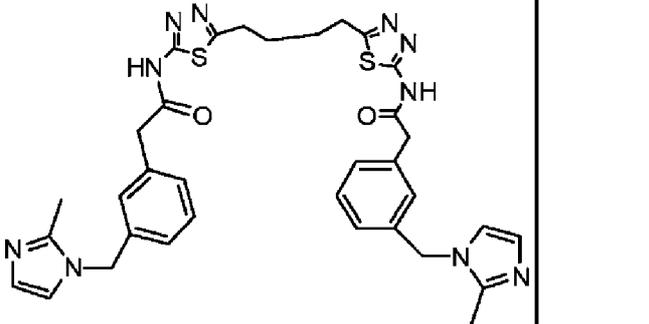
260		
261		
262		
263		
264		
265		
266		

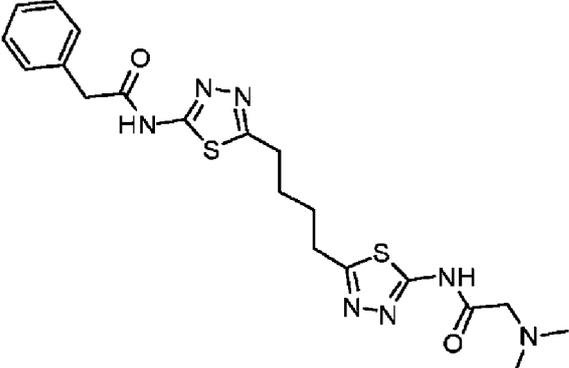
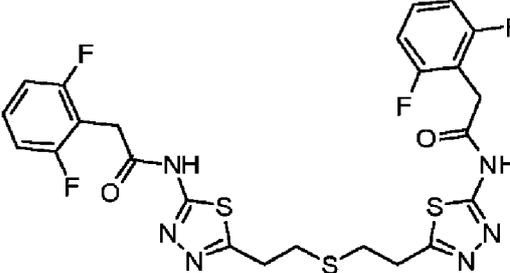
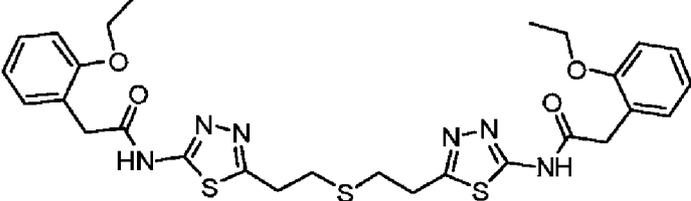
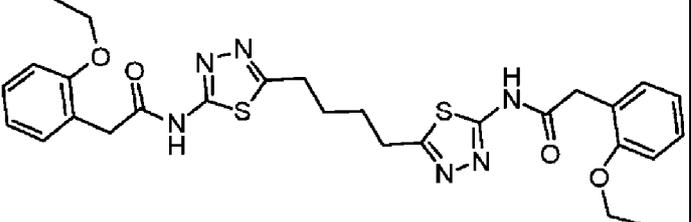
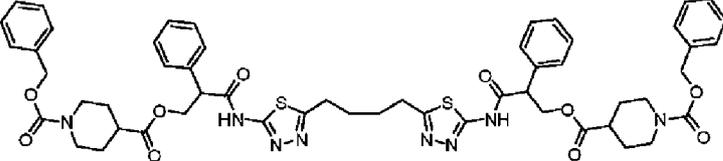
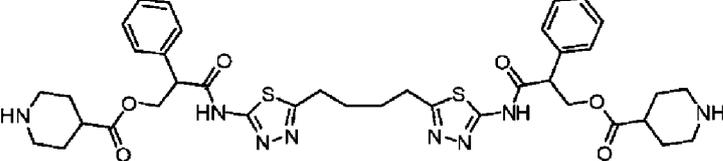
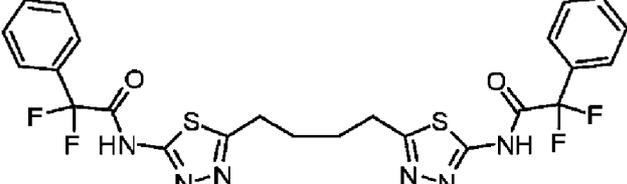
267		
268		
269		
270		
271		
272		

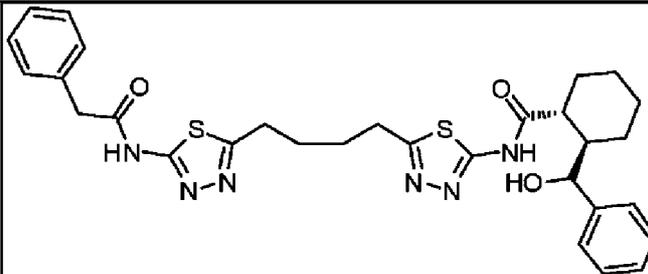
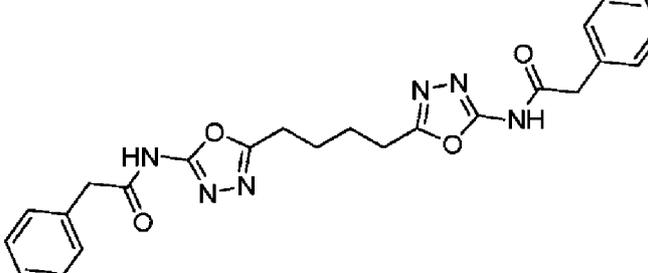
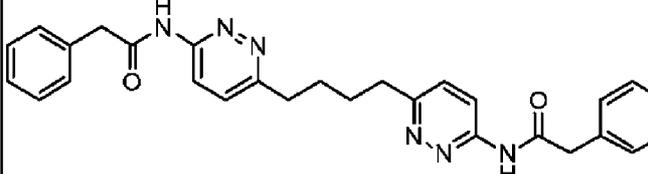
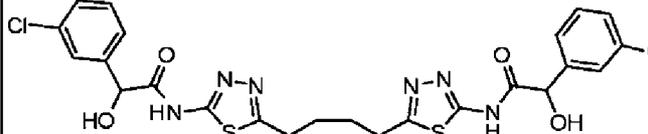
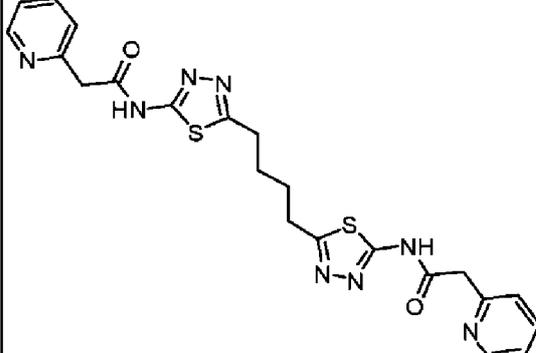
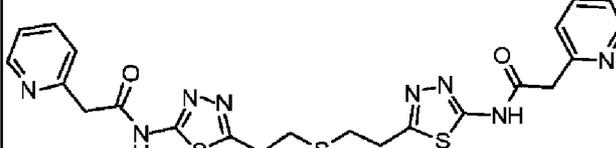
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	

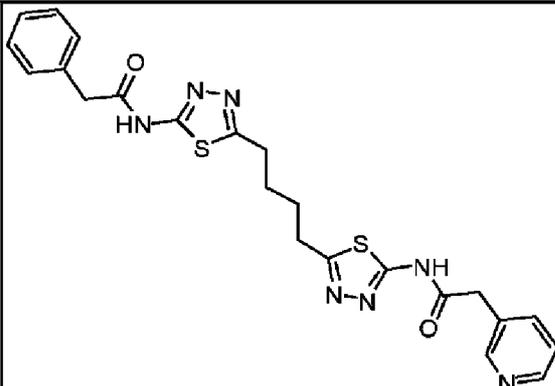
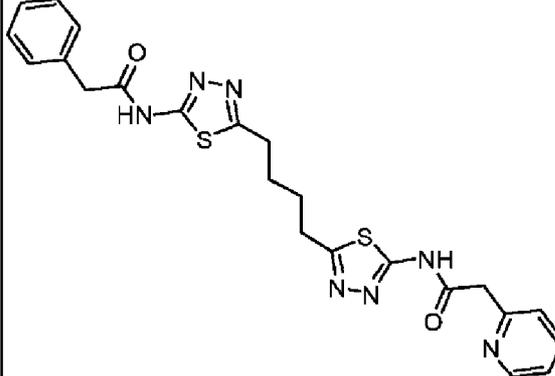
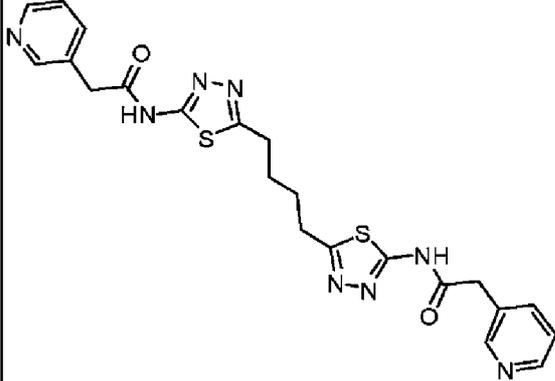
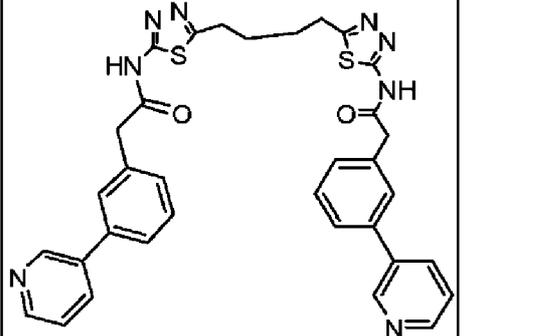
280	
281	
282	
283	
284	

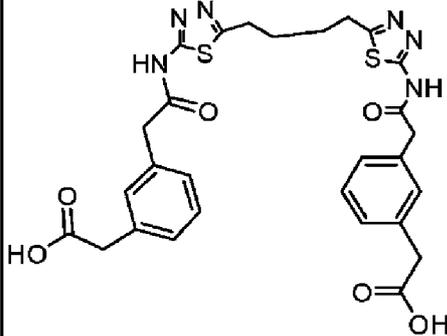
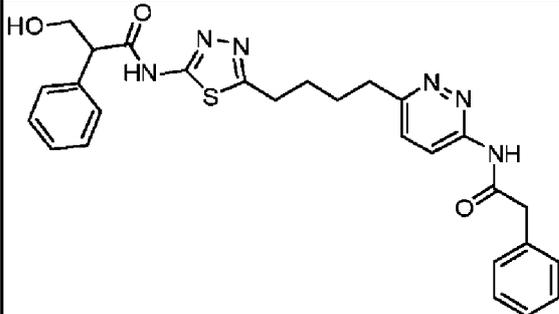
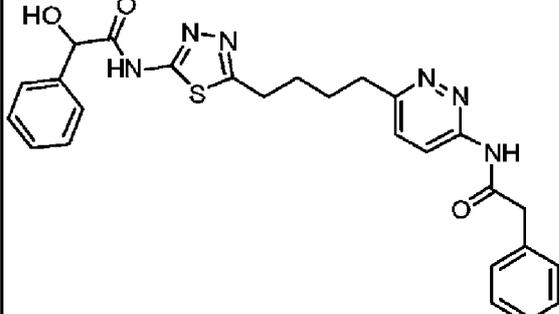
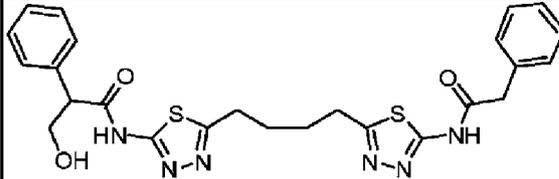
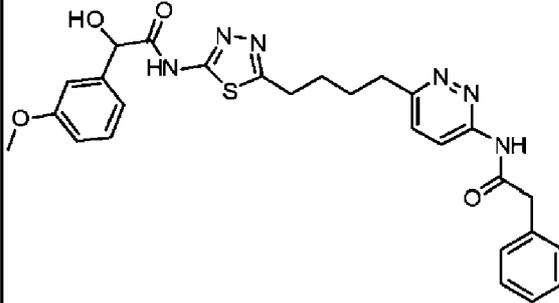
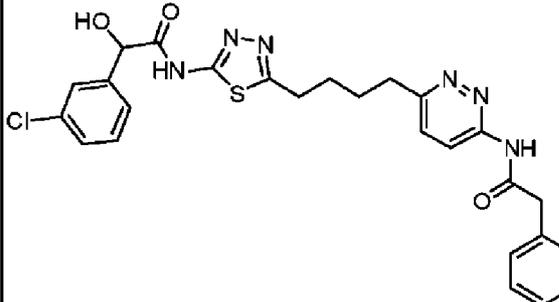
285		
286		
287		
288		
289		
290		
291		

292	
293	
294	
295	
296	

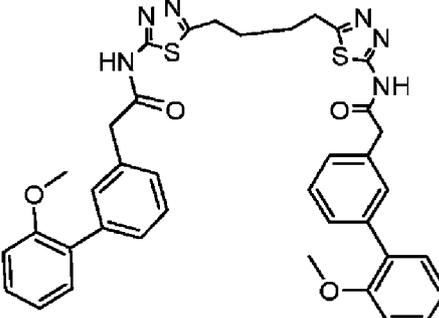
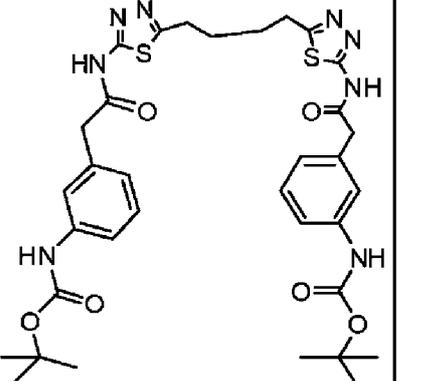
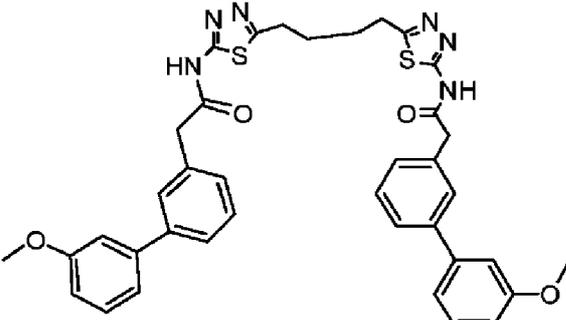
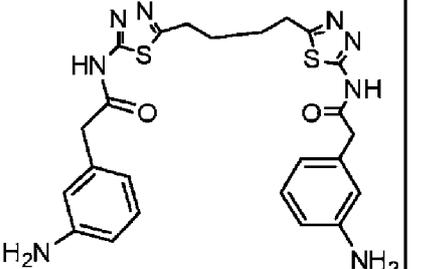
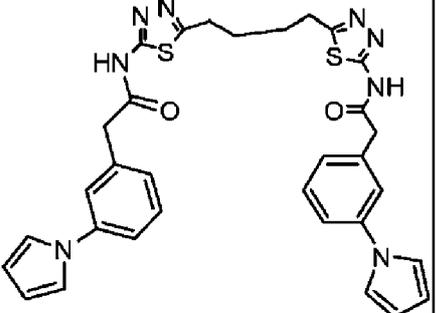
297		
298		
299		
300		
301		
302		
303		

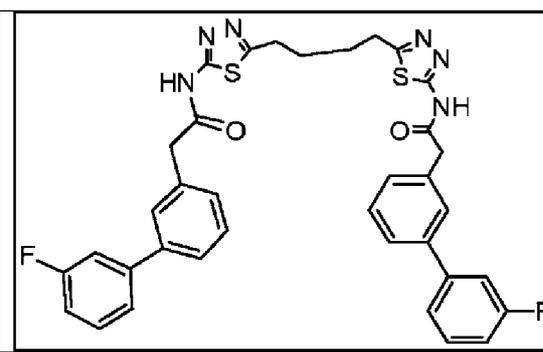
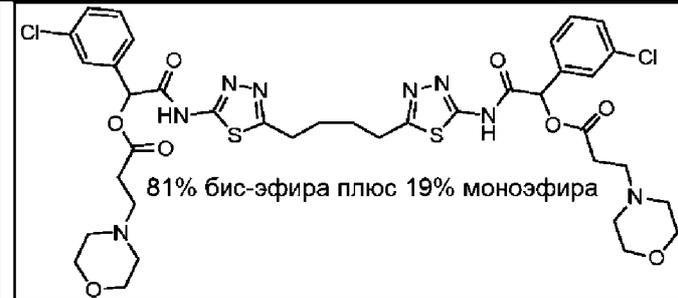
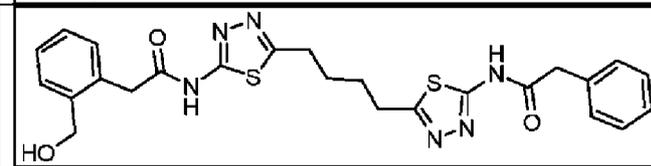
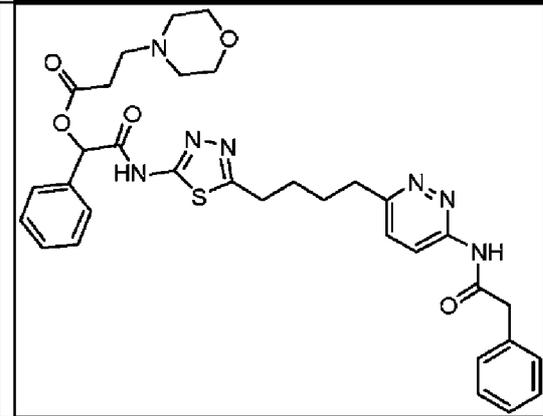
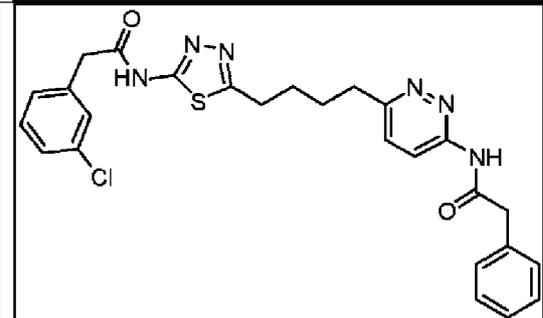
304		
305		
1038		
306		
307		
308		

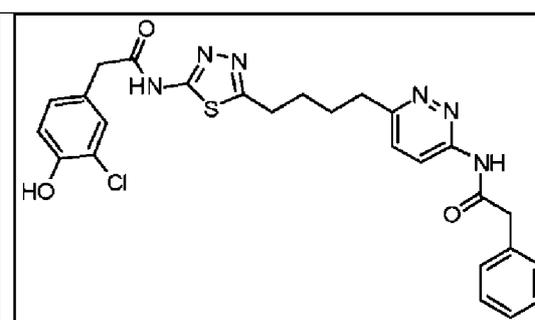
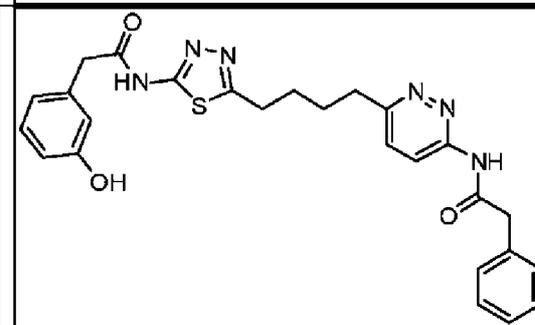
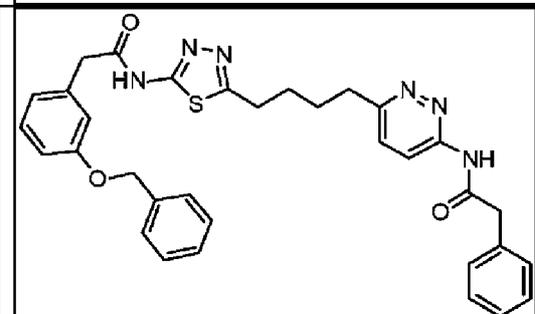
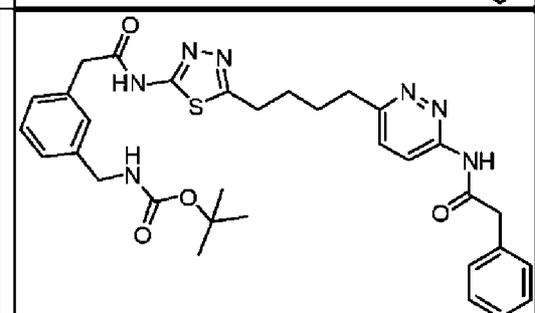
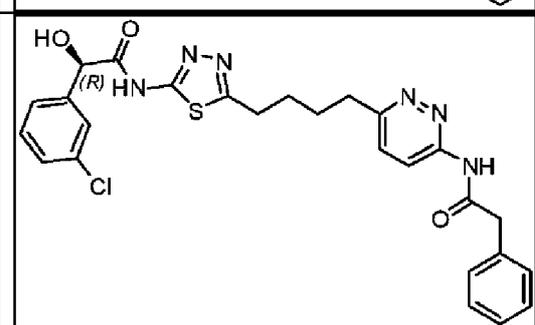
309		
310		
311		
312		

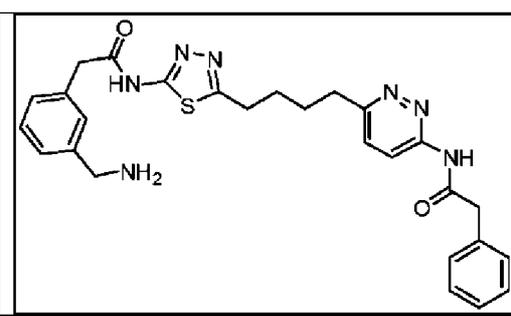
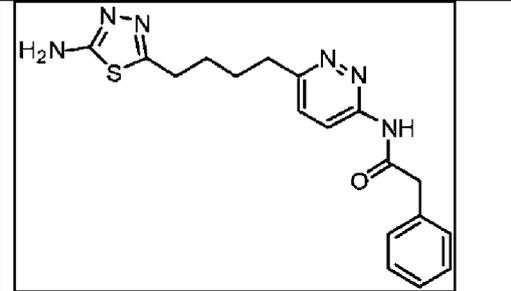
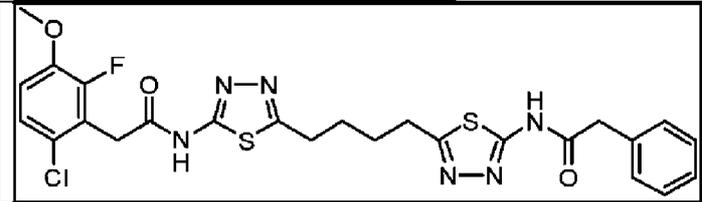
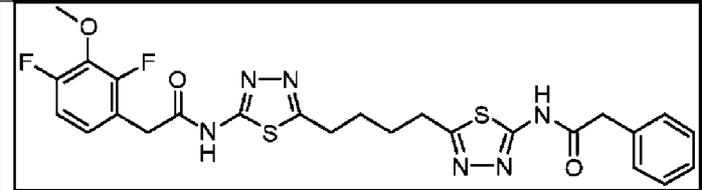
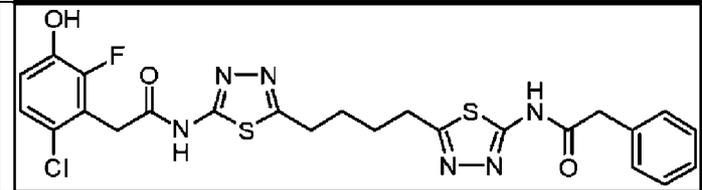
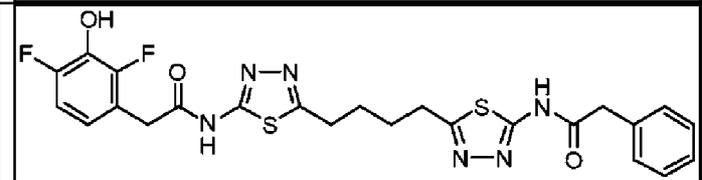
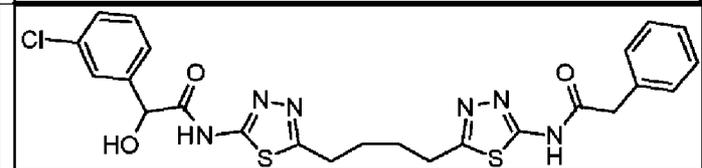
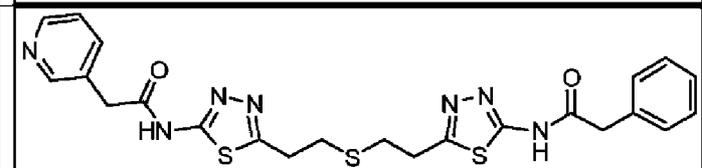
313		
314		
315		
316		
317		
318		

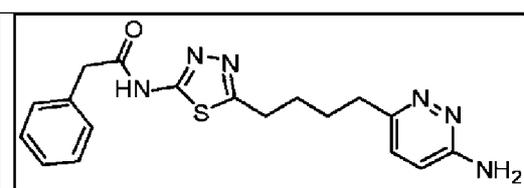
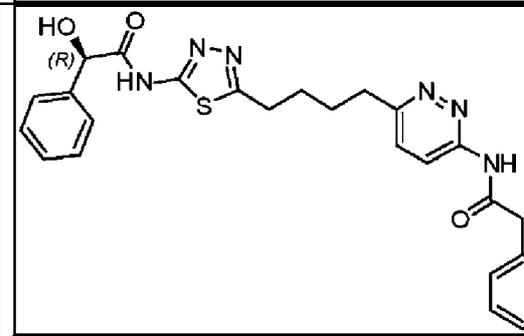
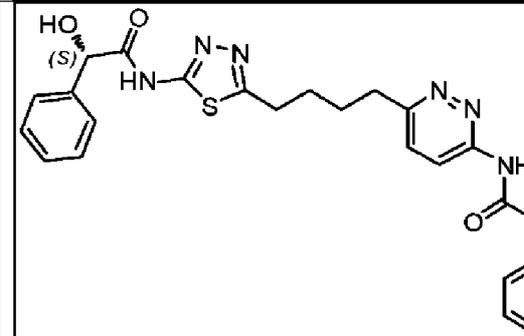
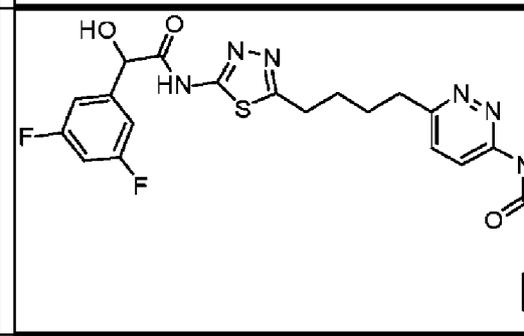
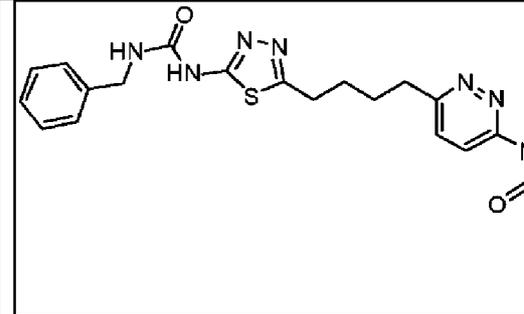
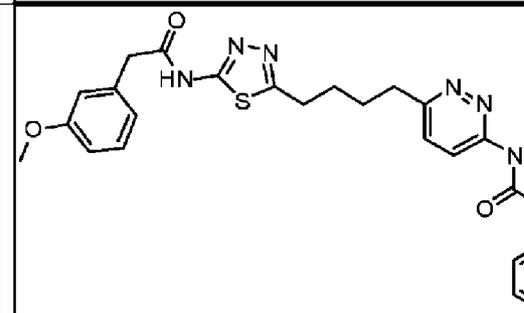
319		
320		
321		
322		
323		
324		
325		

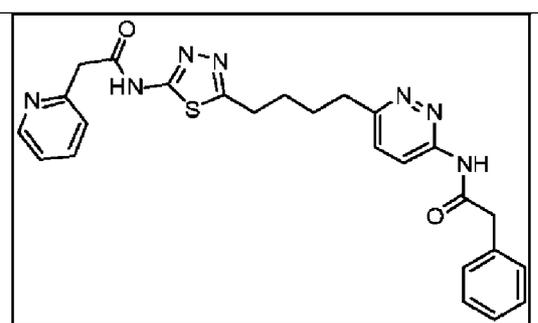
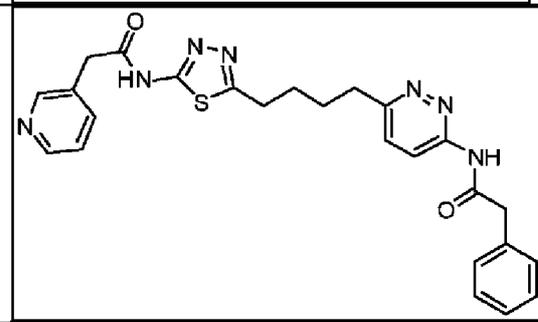
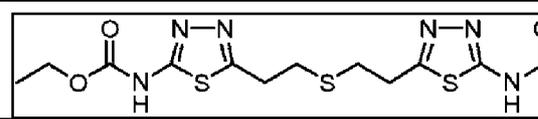
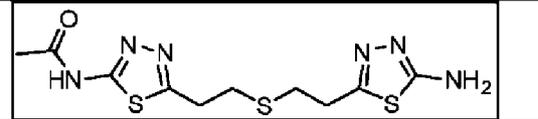
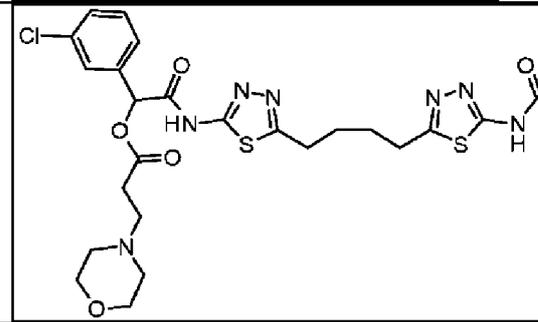
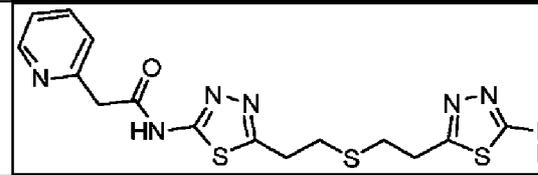
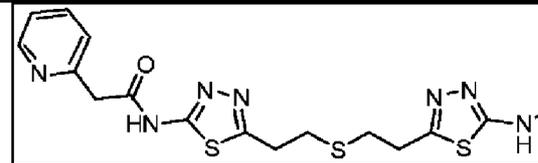
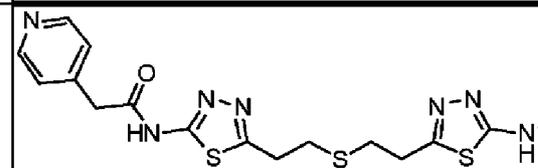
326		
327		
328		
329		
330		

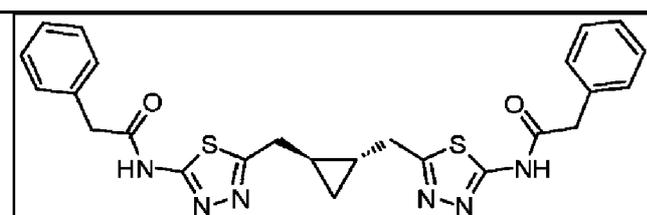
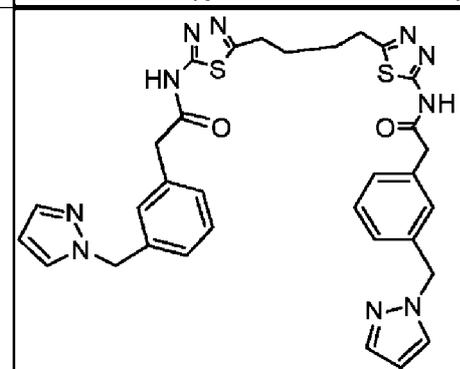
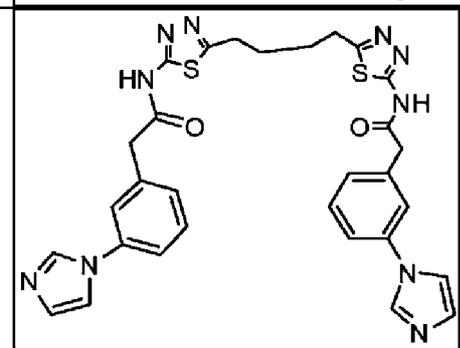
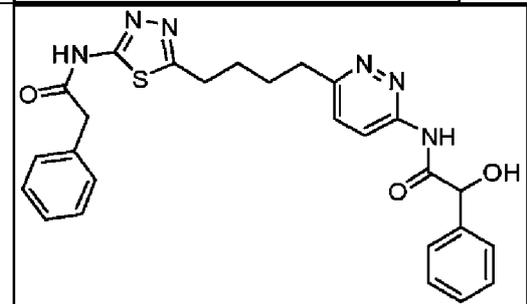
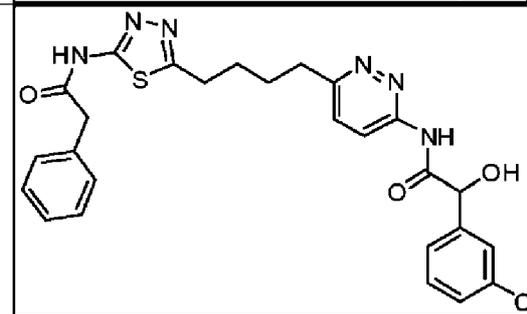
331		
332	 <p>81% бис-эфира плюс 19% моноэфира</p>	
333		
334		
335		

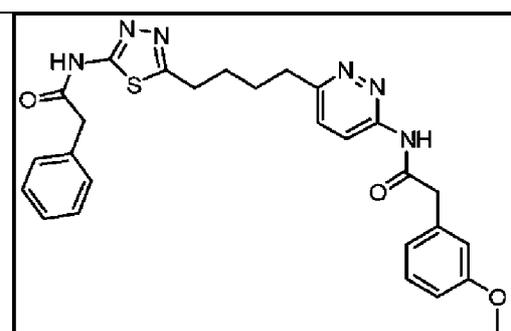
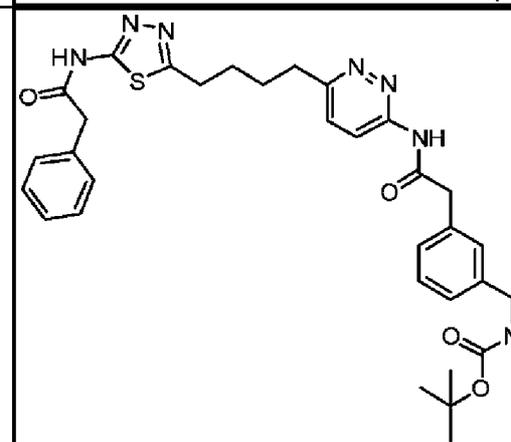
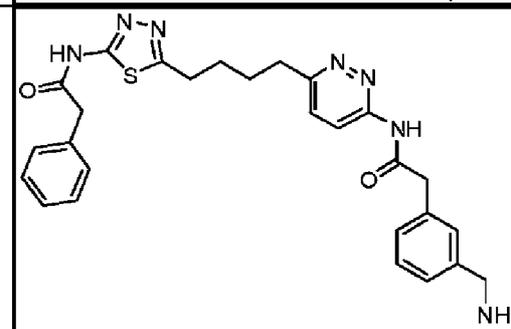
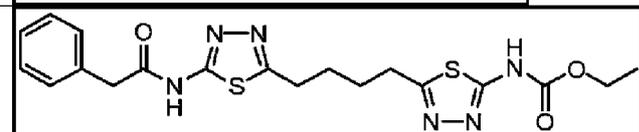
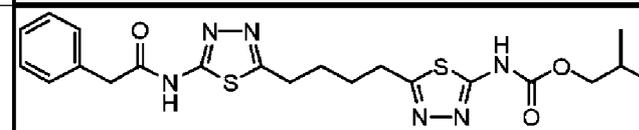
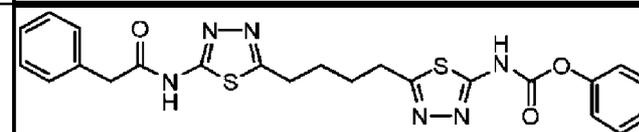
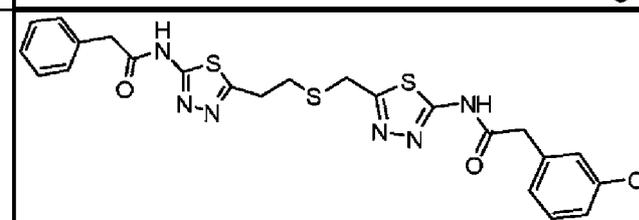
336		
337		
338		
339		
340		

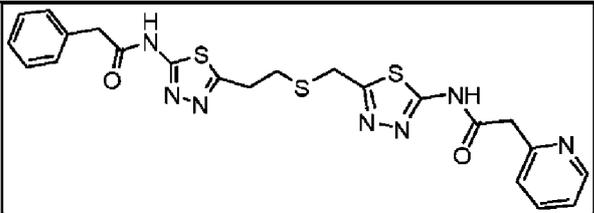
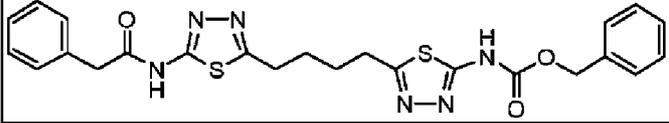
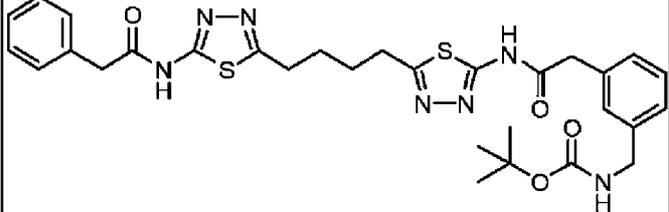
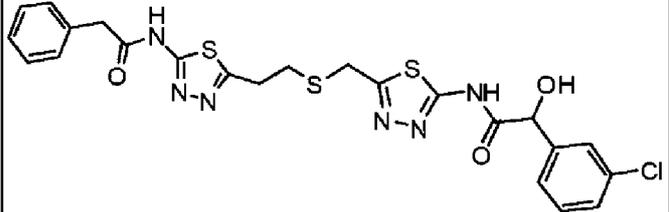
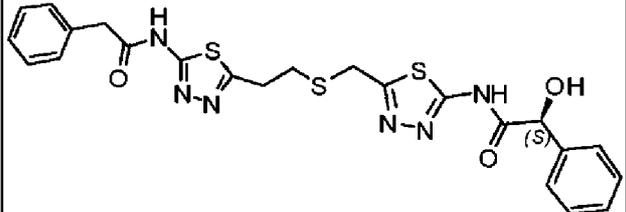
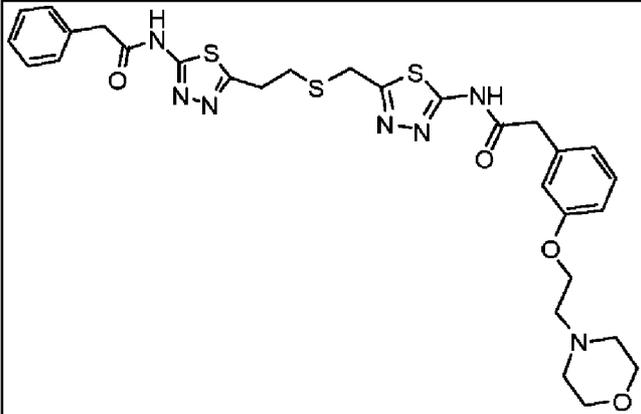
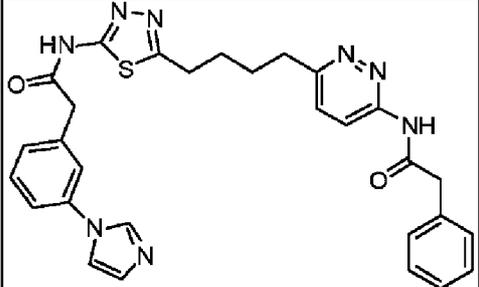
341		
342		
343		
344		
345		
346		
527		
347		

348		
349		
350		
351		
352		
353		

354		
355		
356		
357		
358		
359		
360		
361		

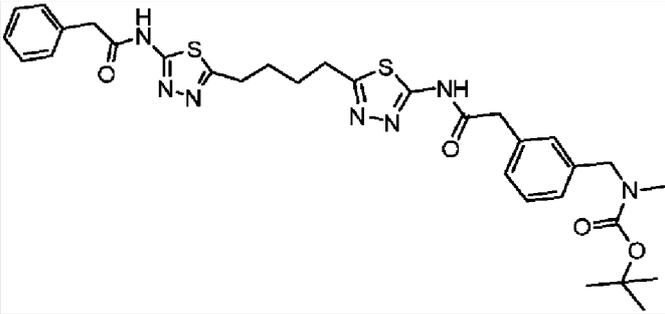
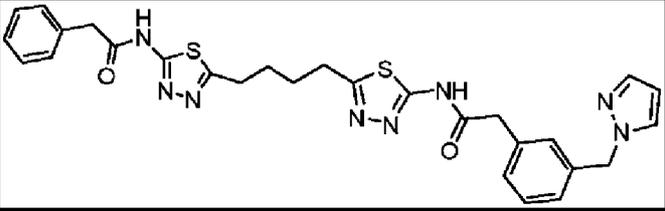
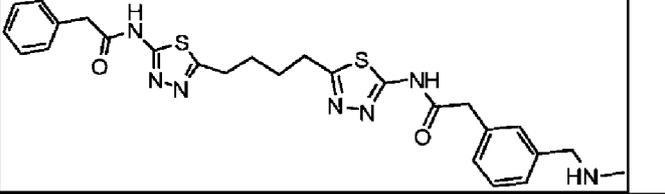
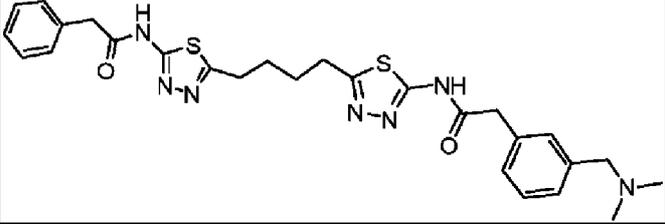
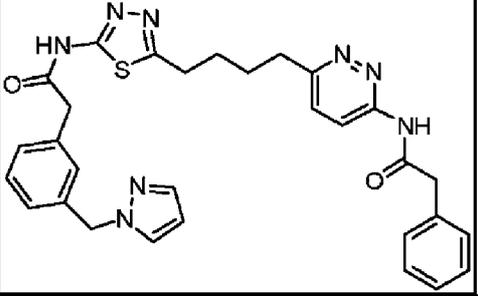
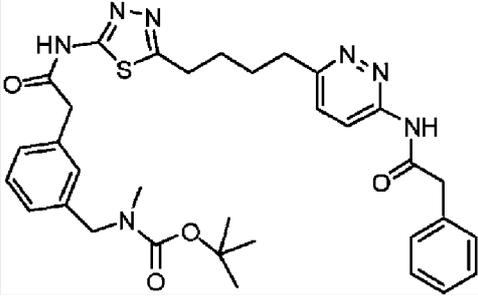
1035		
362		
363		
364		
365		

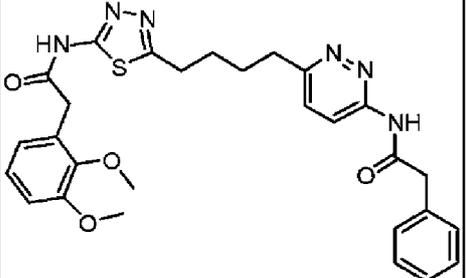
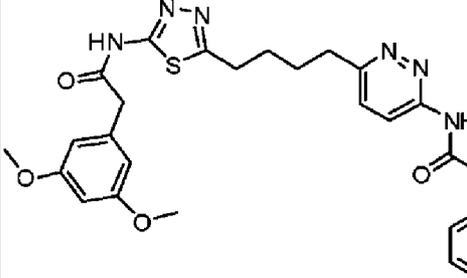
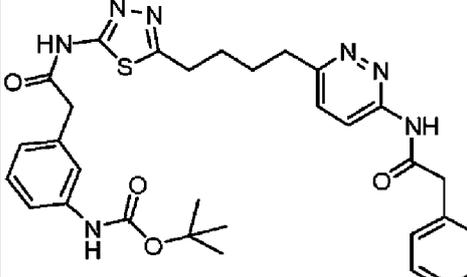
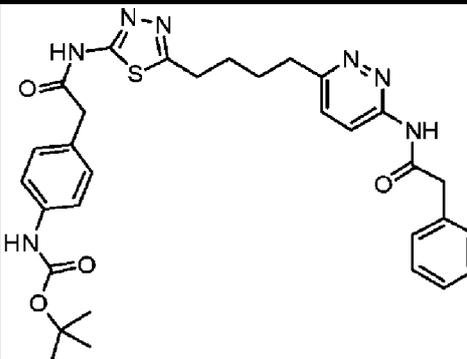
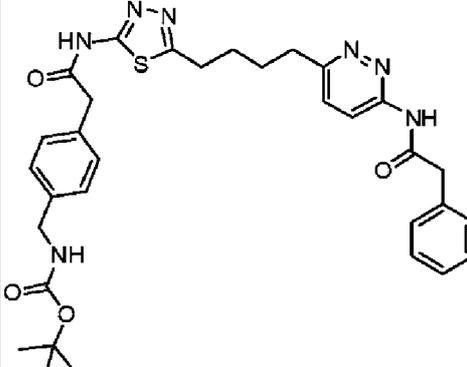
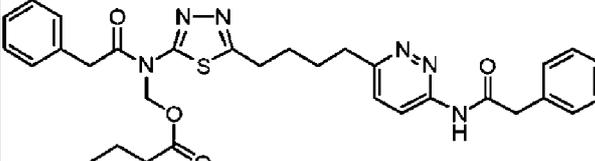
366		
367		
368		
369		
370		
371		
372		

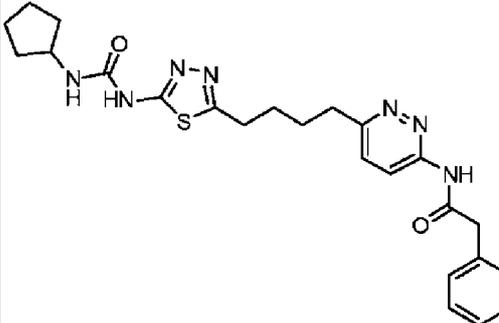
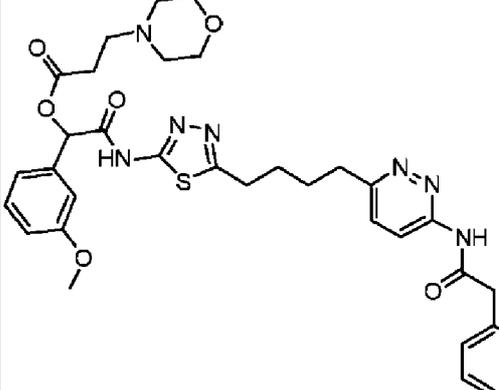
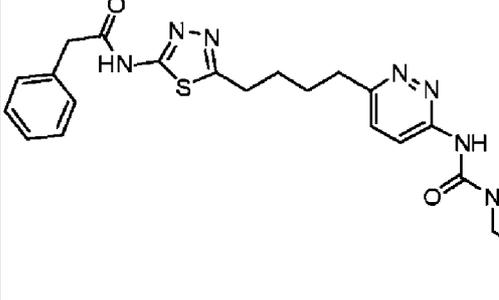
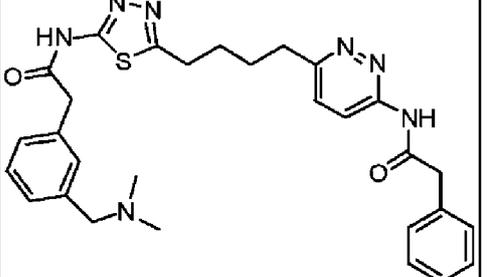
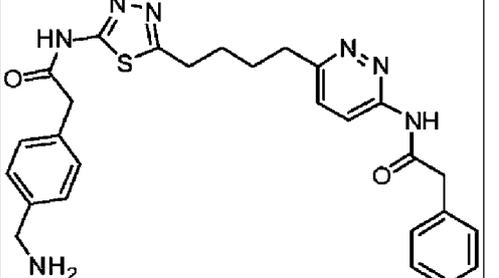
373		
374		
375		
376		
377		
378		
379		

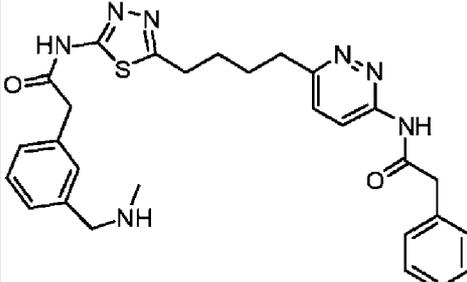
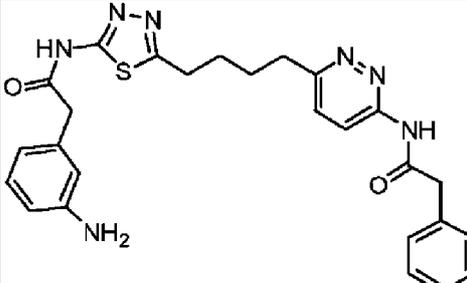
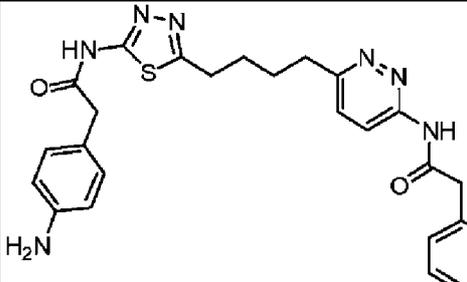
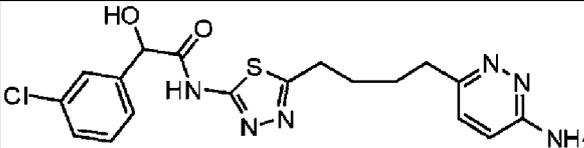
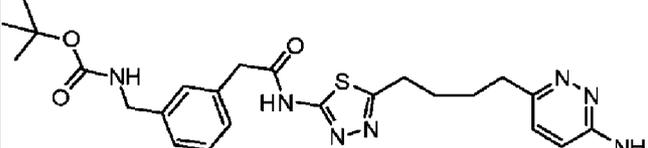
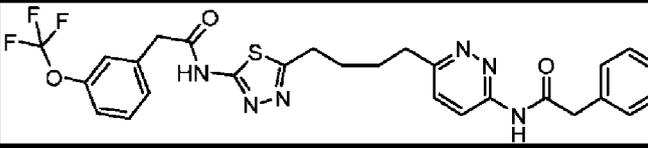
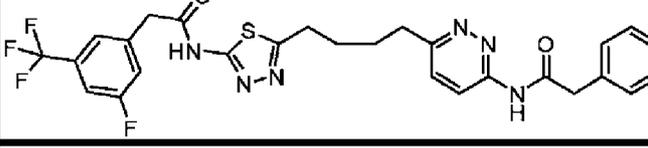
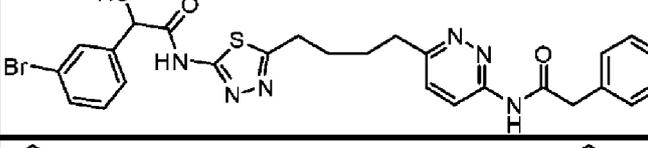
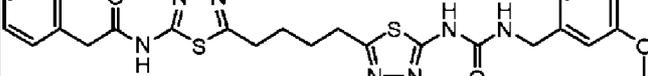
380		
381		
382		
383		
384		

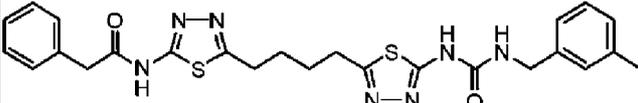
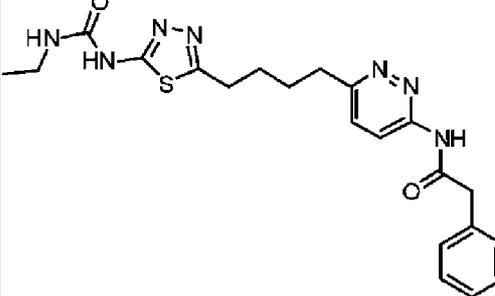
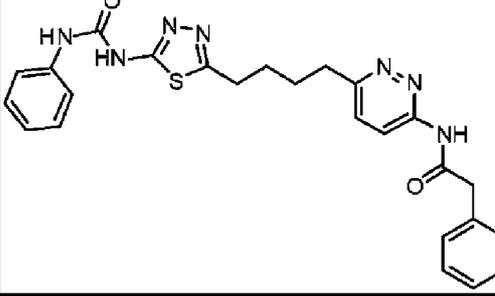
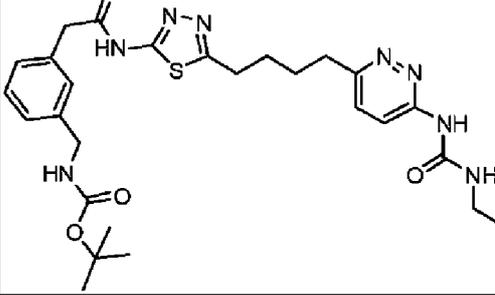
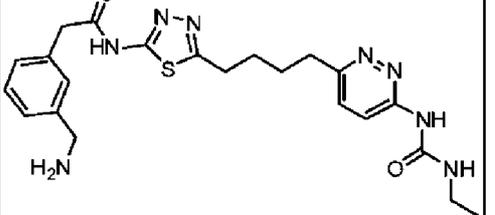
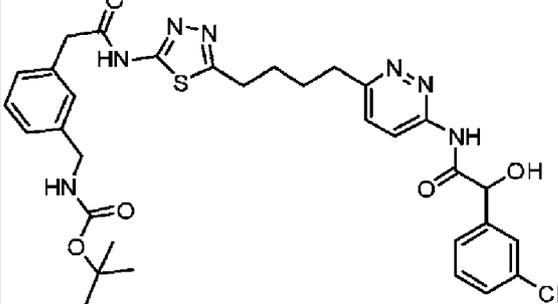
385		
386		
387		
388		
389		
390		

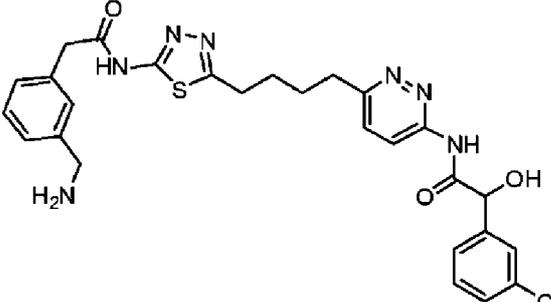
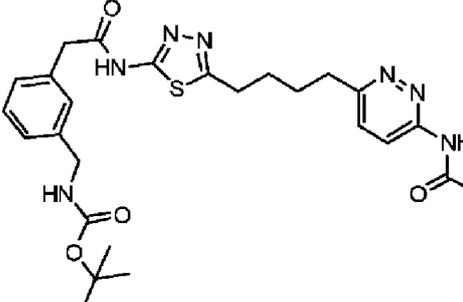
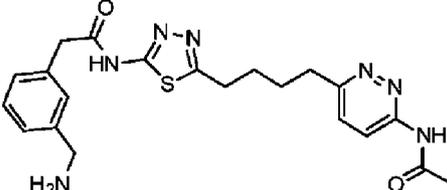
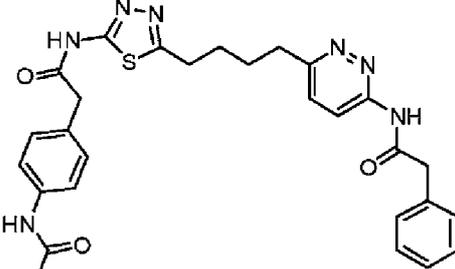
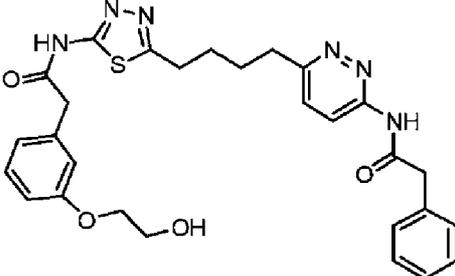
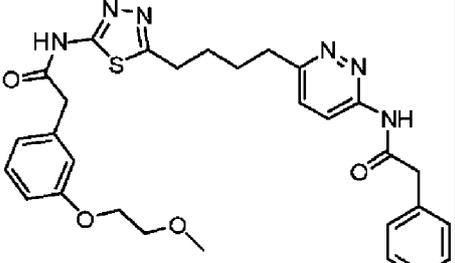
391		
392		
393		
394		
395		
396		

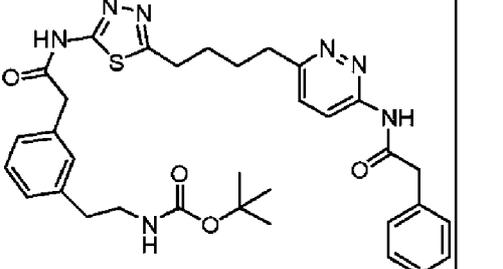
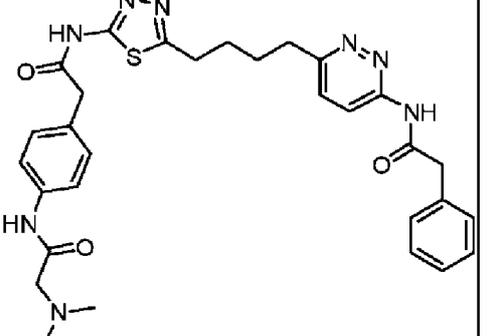
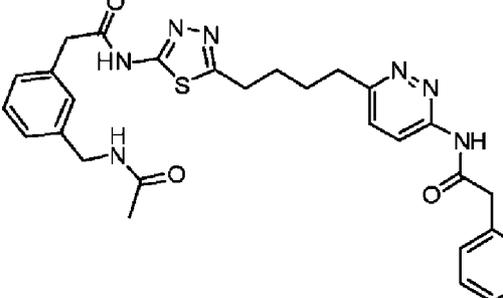
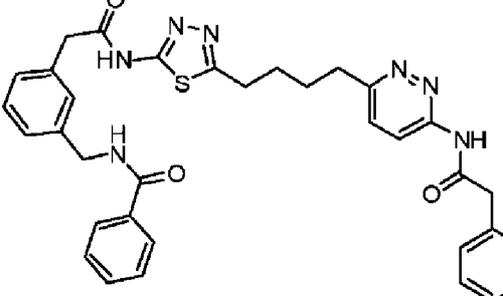
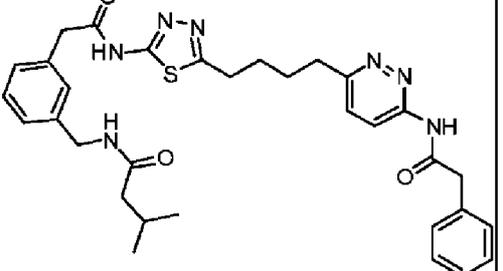
397		
398		
399		
400		
401		
402		

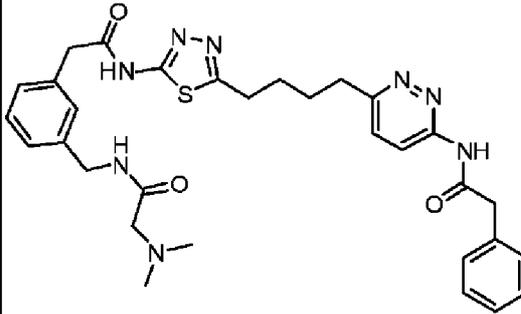
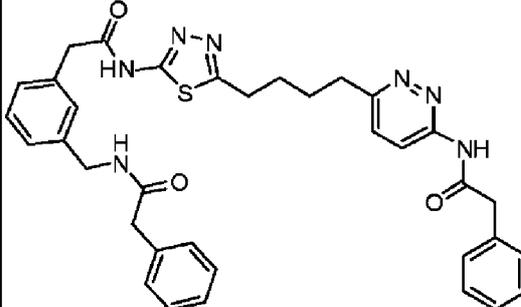
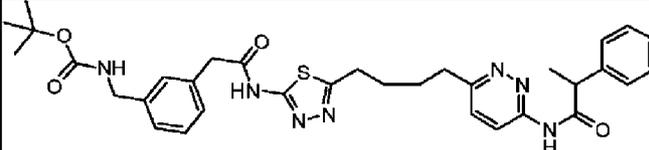
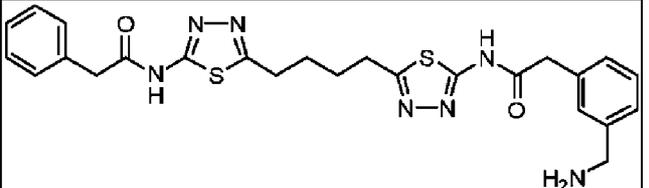
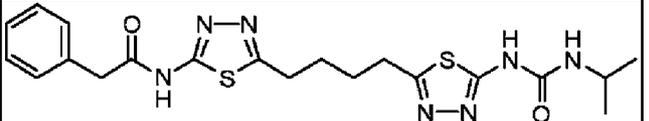
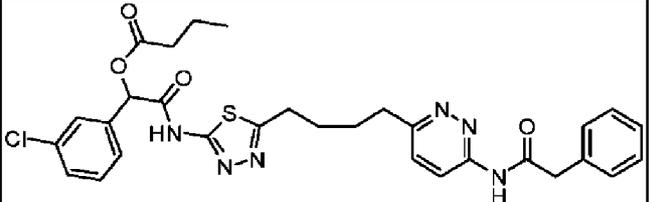
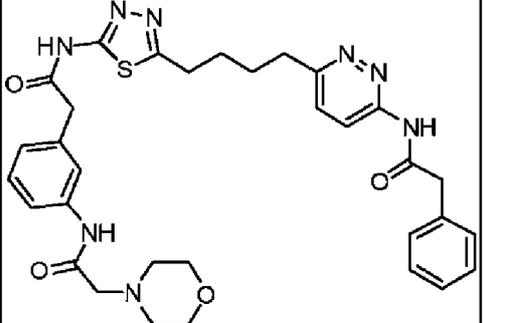
403		
404		
405		
406		
407		

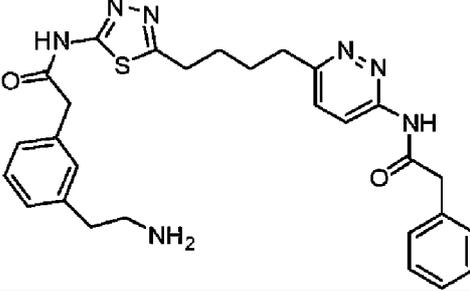
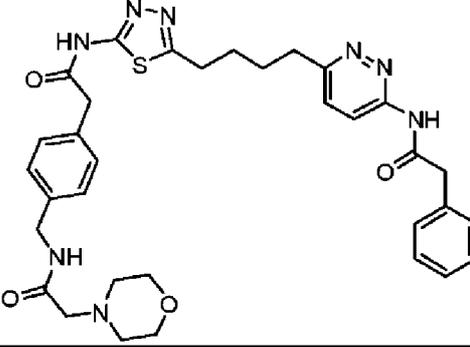
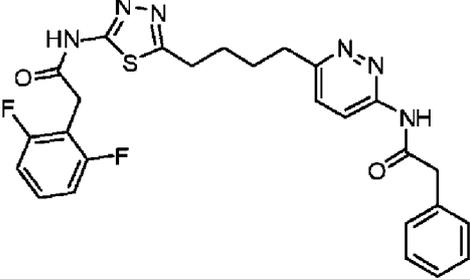
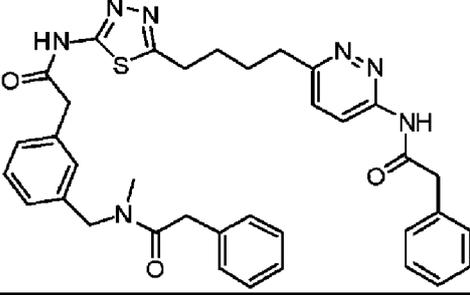
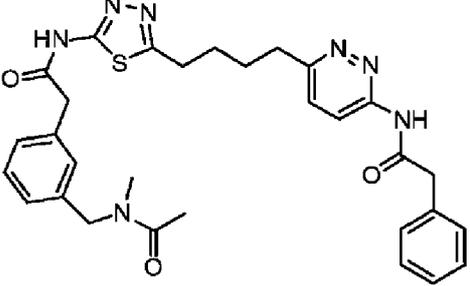
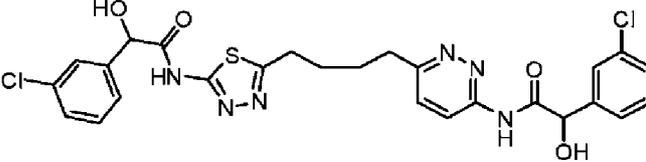
408		
409		
410		
411		
412		
413		
414		
415		
416		

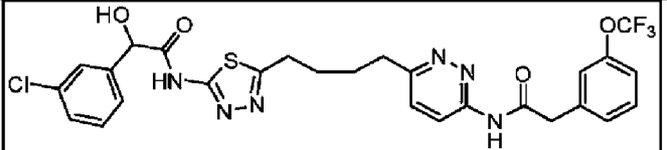
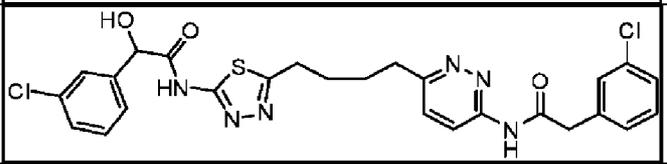
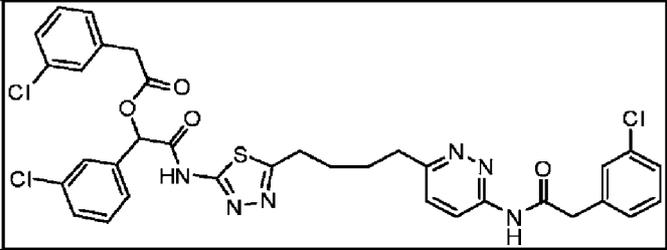
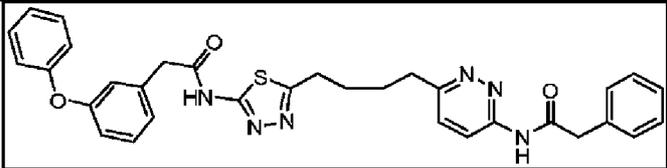
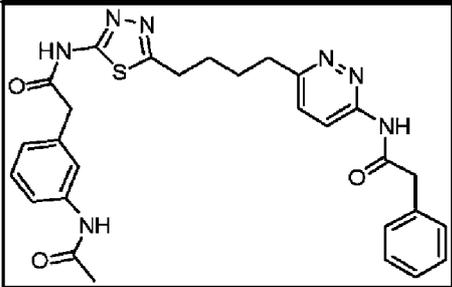
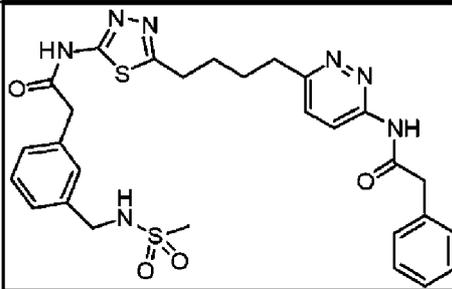
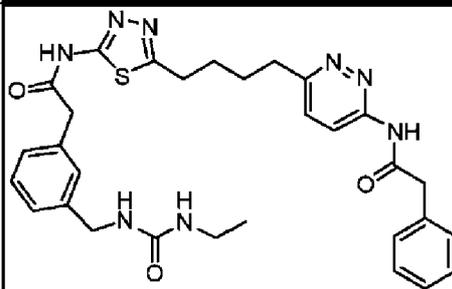
417		
418		
419		
420		
421		
422		

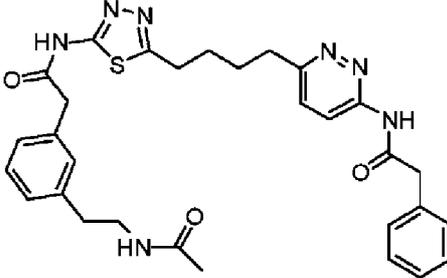
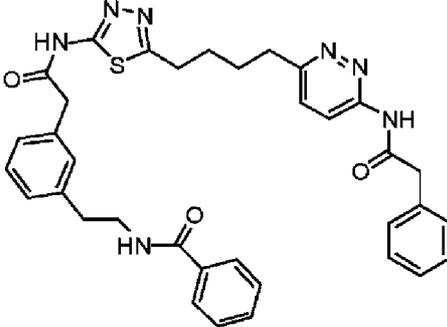
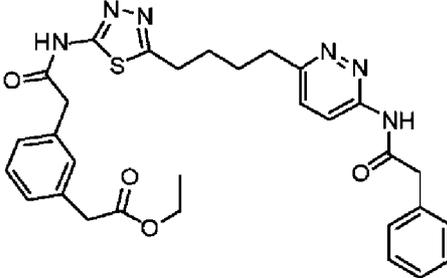
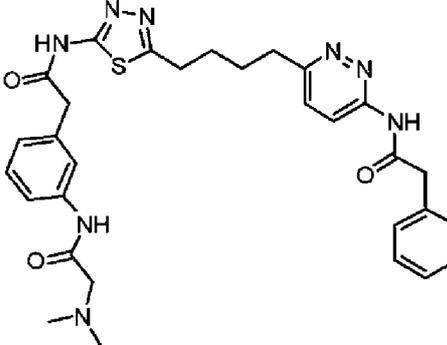
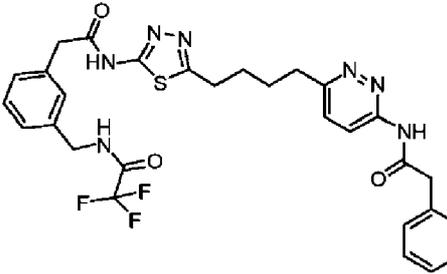
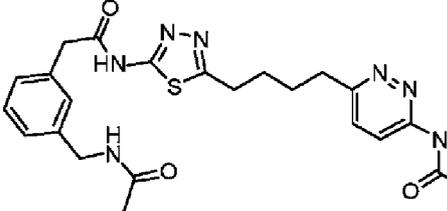
423		
424		
425		
426		
427		
428		

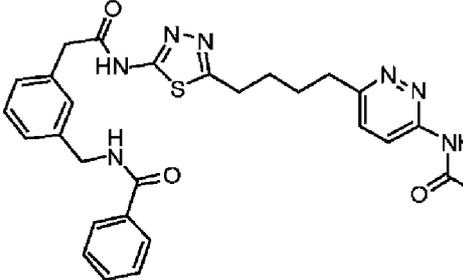
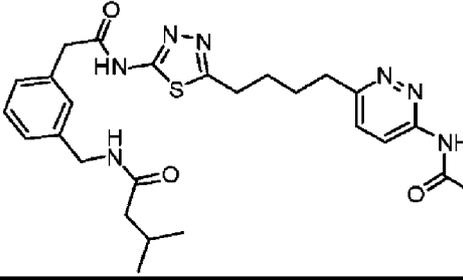
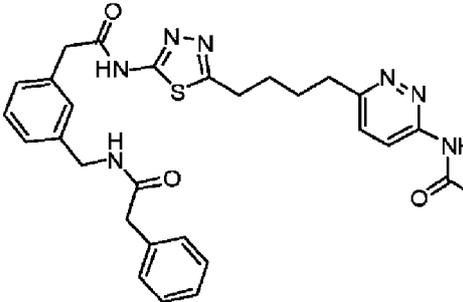
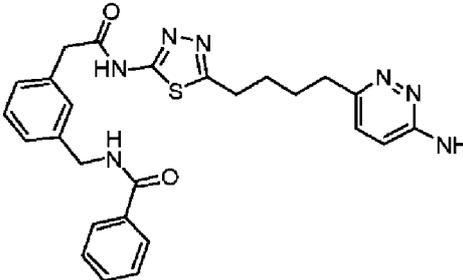
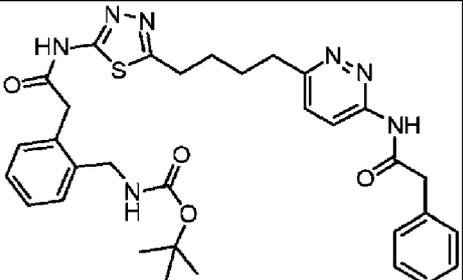
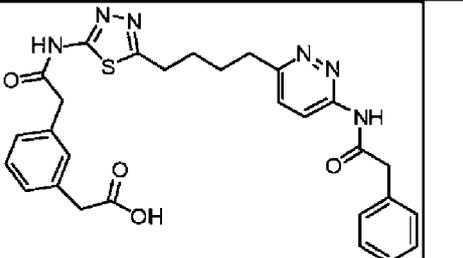
429		
430		
431		
432		
433		

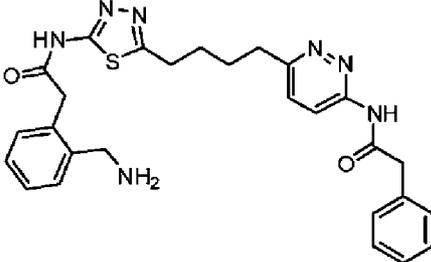
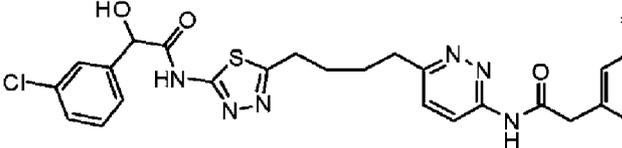
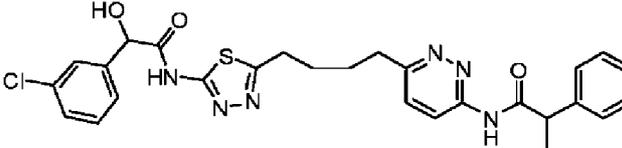
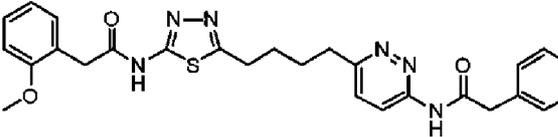
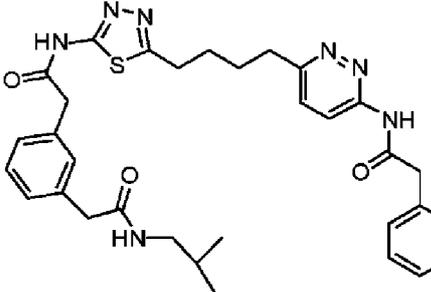
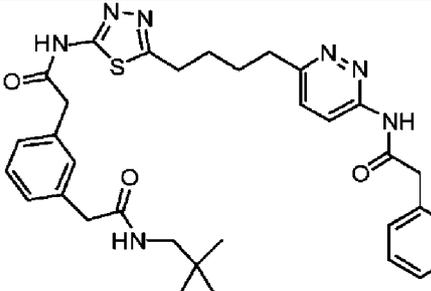
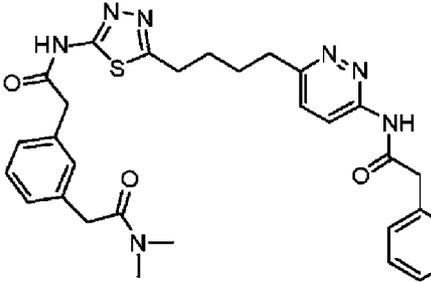
434		
435		
436		
437		
438		
439		
440		

441		
442		
443		
444		
445		
446		

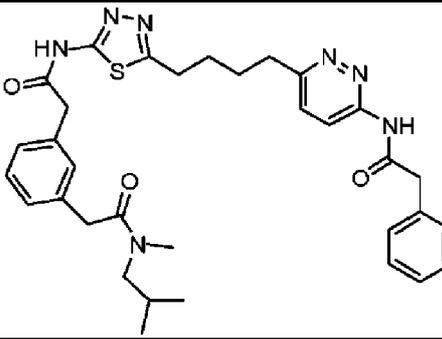
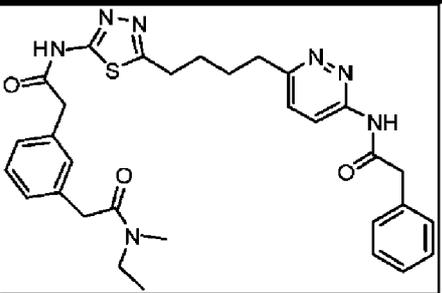
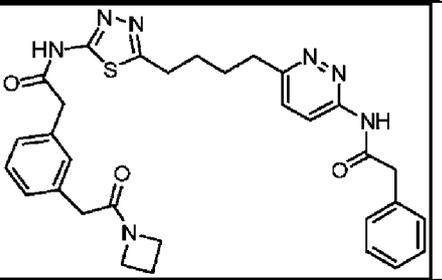
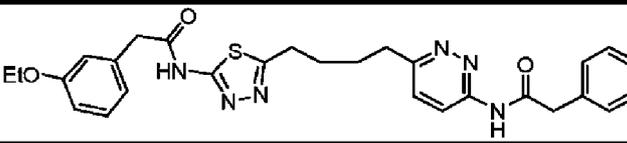
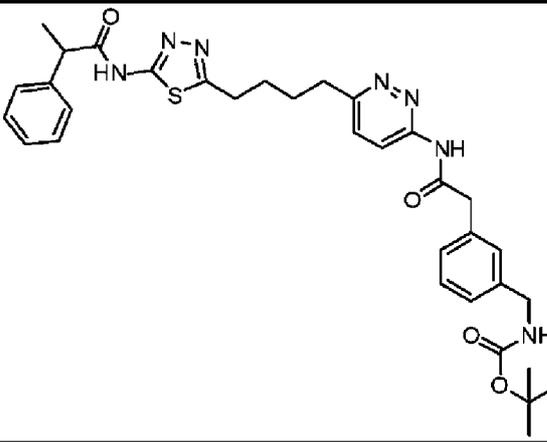
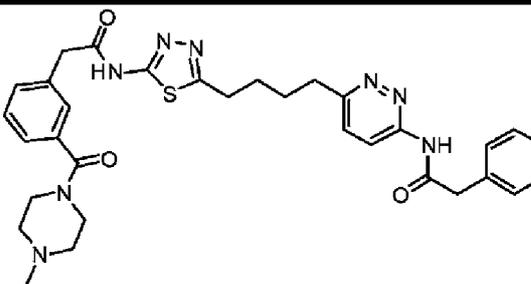
447		
448		
449		
450		
451		
452		
453		

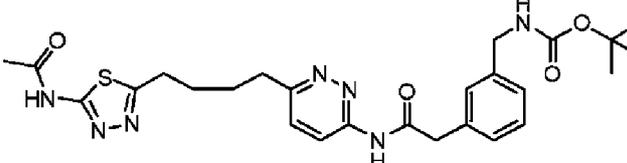
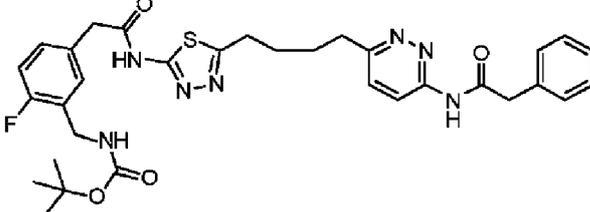
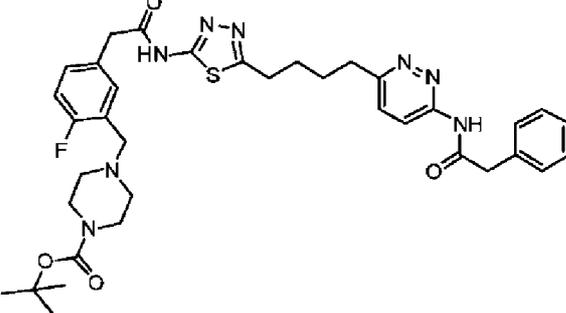
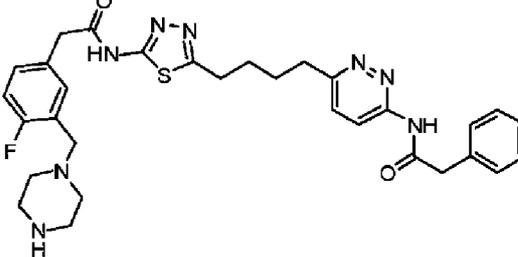
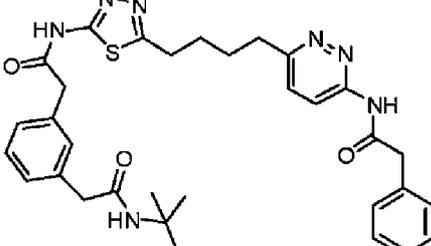
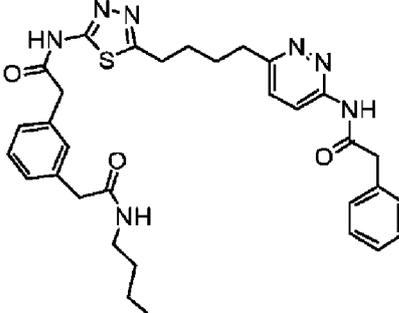
454		
455		
456		
457		
458		
459		

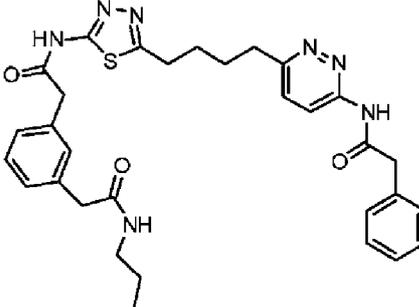
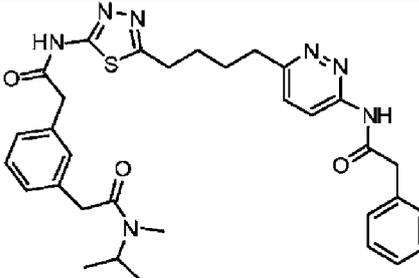
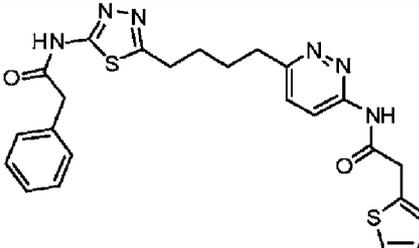
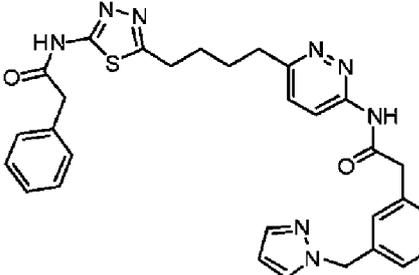
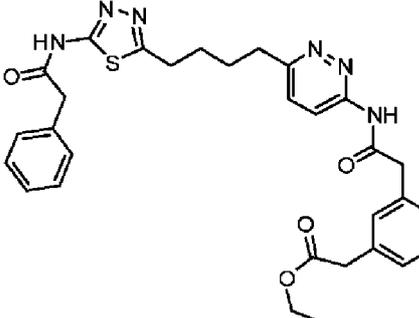
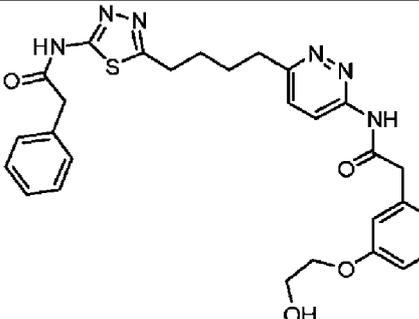
460		
461		
462		
463		
464		
465		

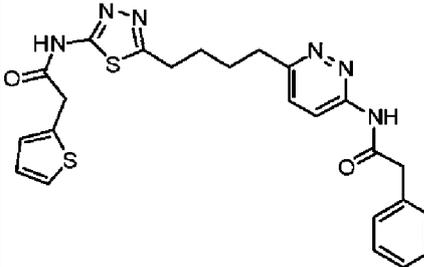
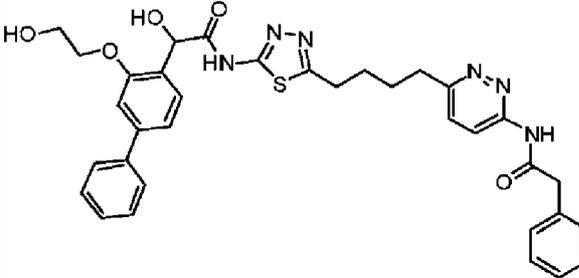
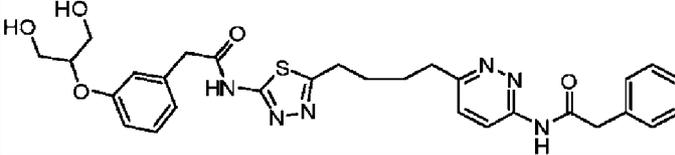
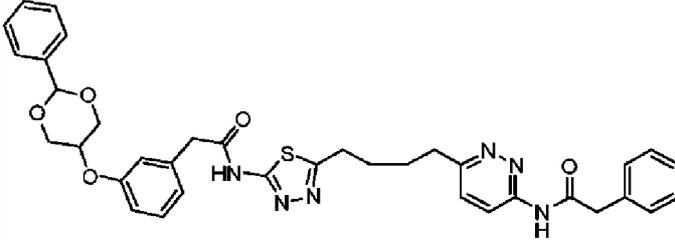
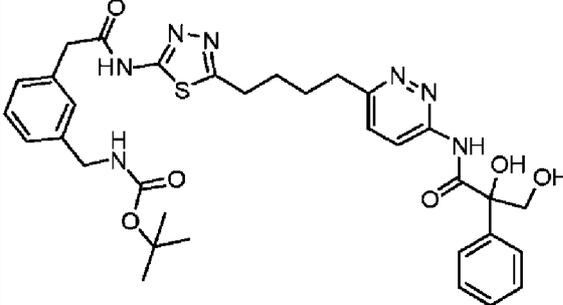
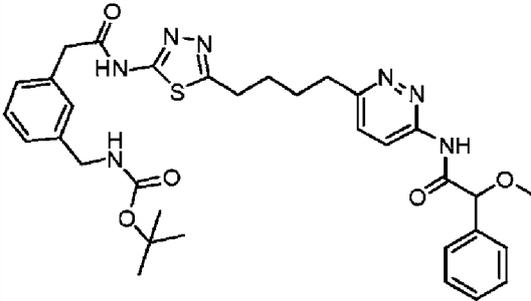
466		
467		
468		
469		
470		
471		
472		

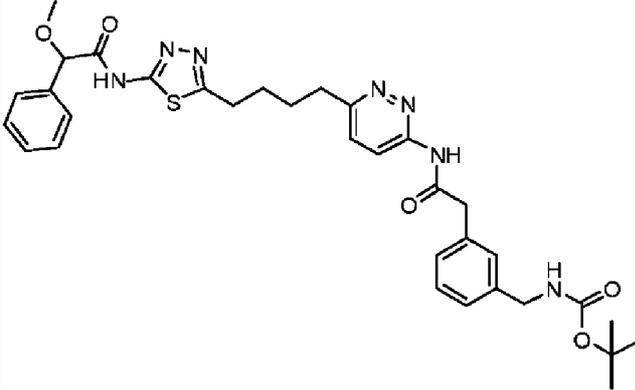
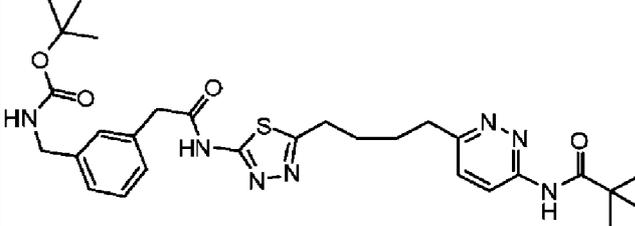
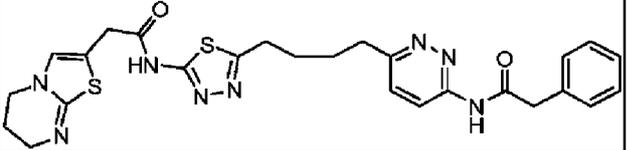
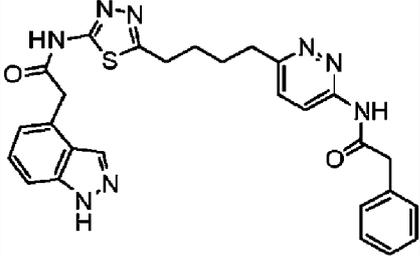
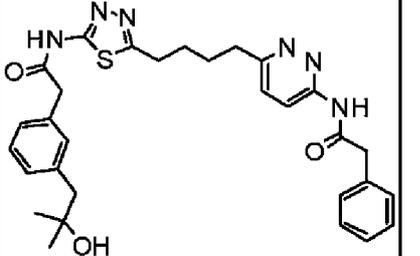
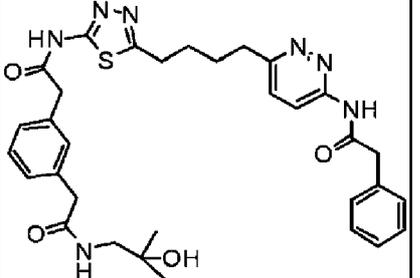
479		
480		
481		
482		
483		
484		

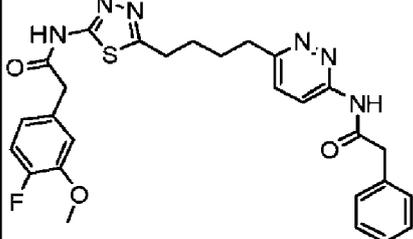
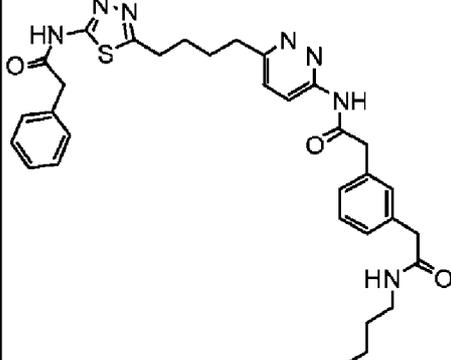
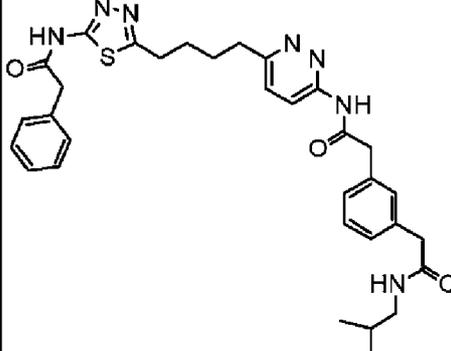
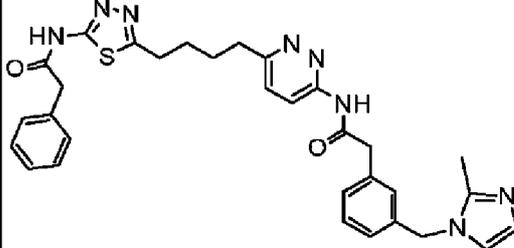
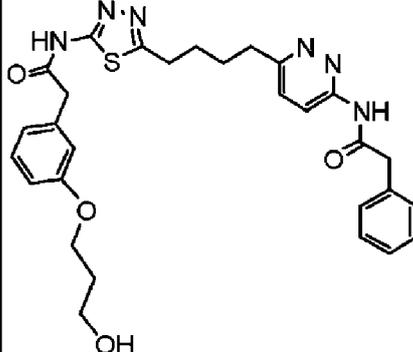
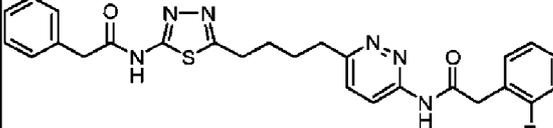
485		
486		
487		
488		
489		
490		

491		
492		
493		
494		
495		
496		

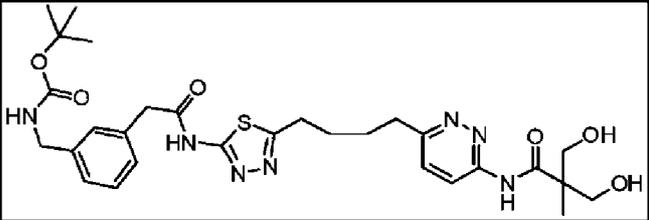
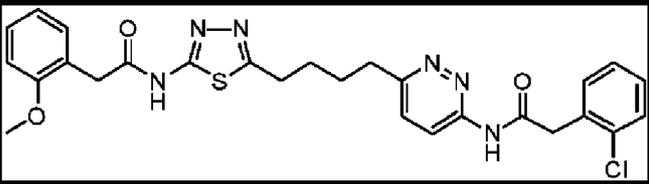
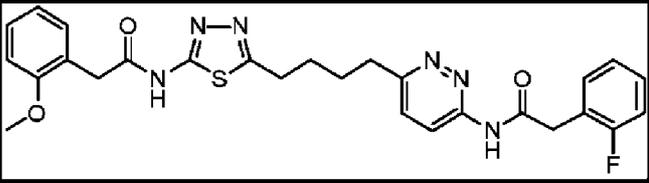
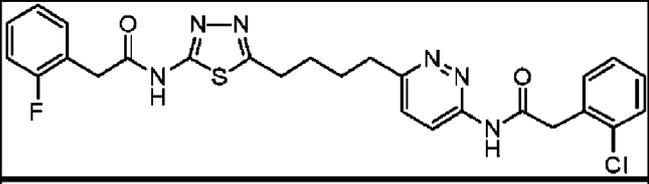
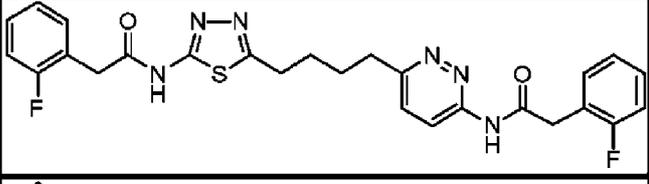
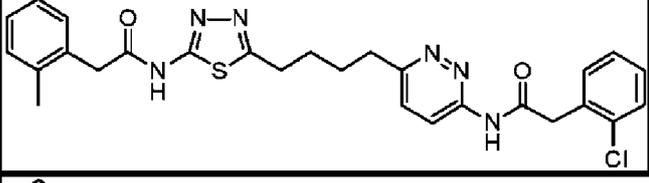
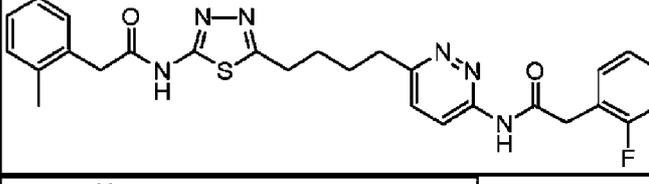
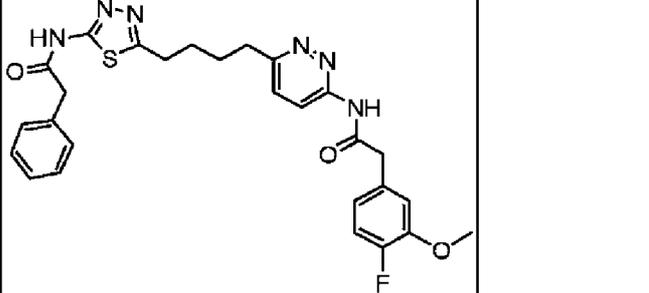
497		
498		
499		
500		
501		
502		

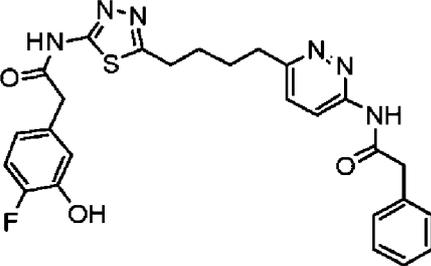
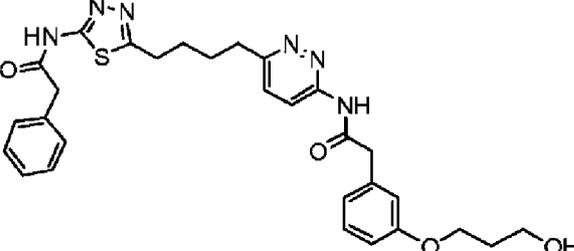
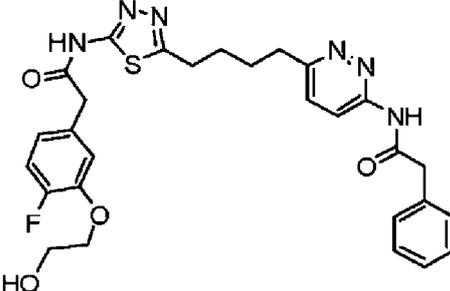
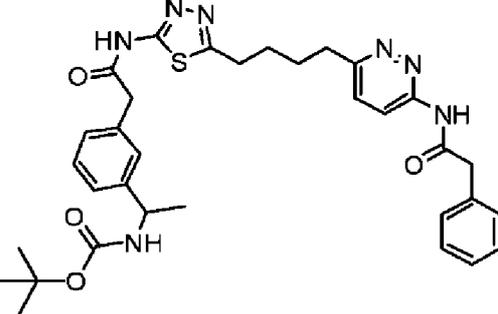
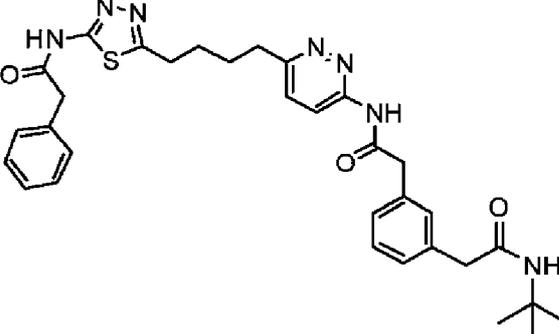
503		
504		
505		
506		
507		
508		

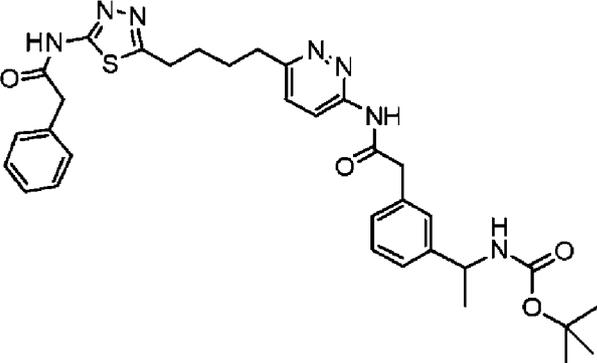
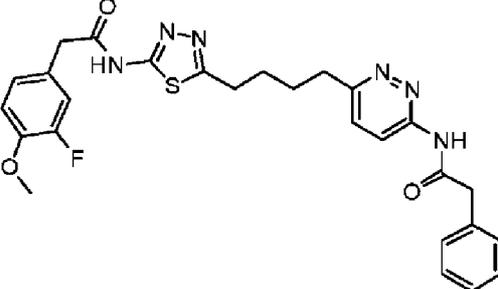
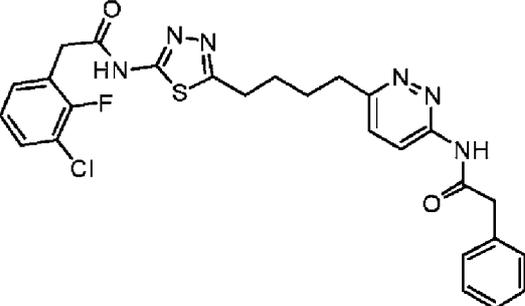
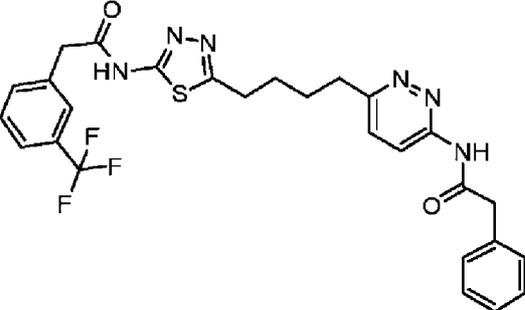
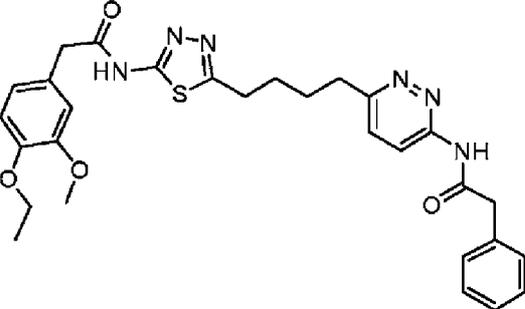
509		
510		
511		
512		
513		
514		

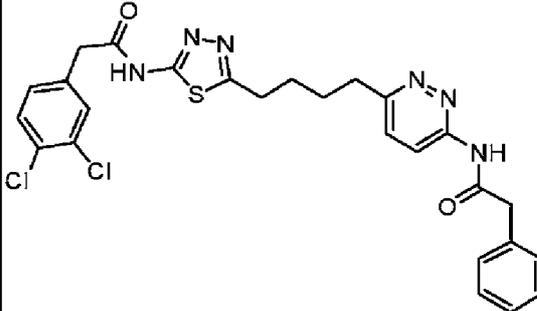
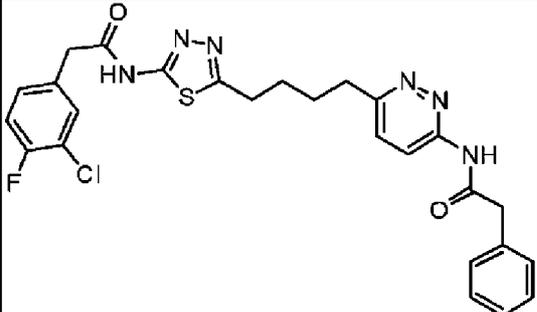
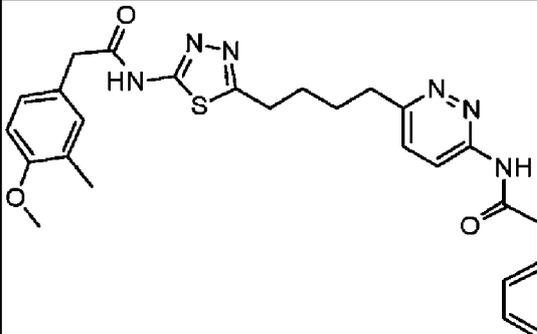
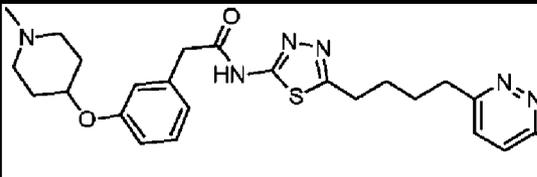
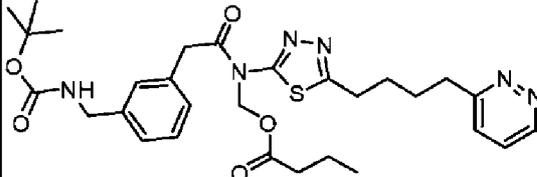
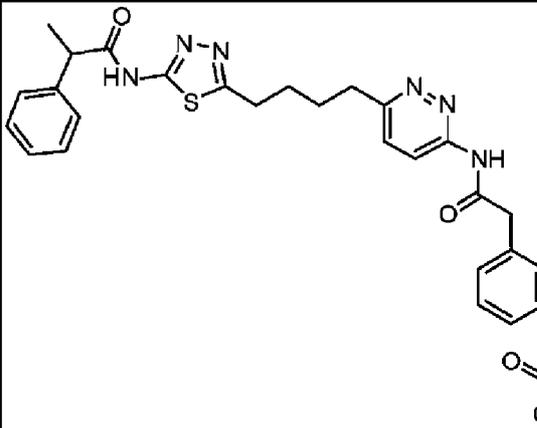
515		
516		
517		
518		
519		
520		

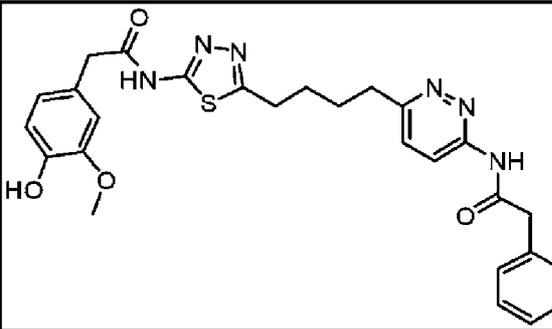
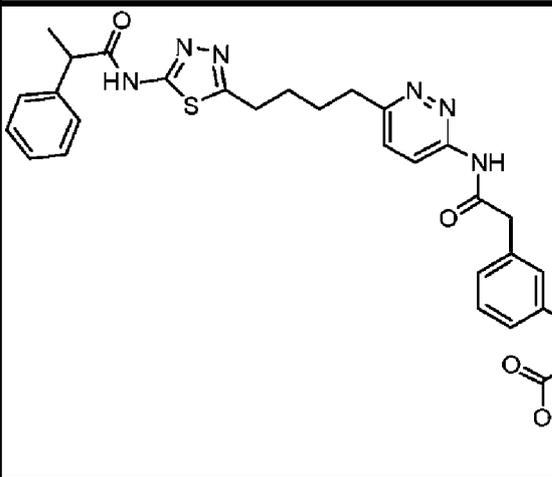
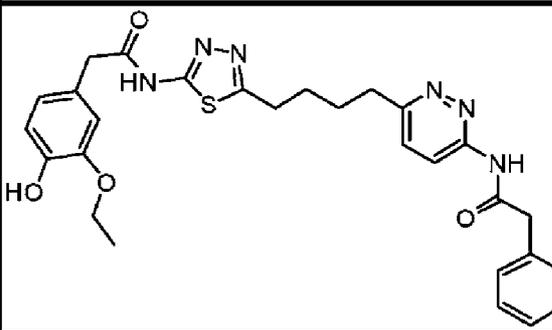
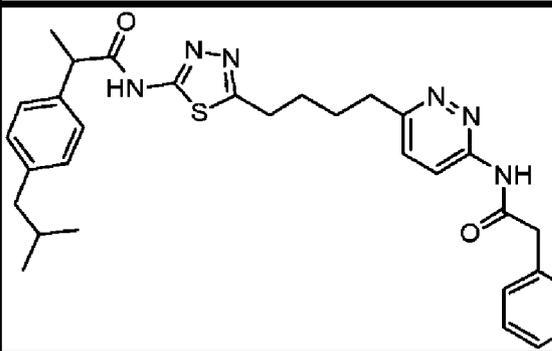
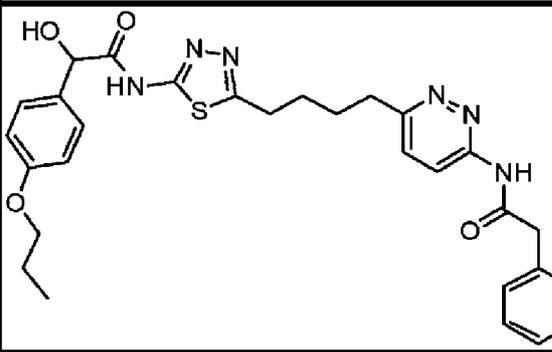
521		
522		
523		
524		
525		
526		
528		
529		

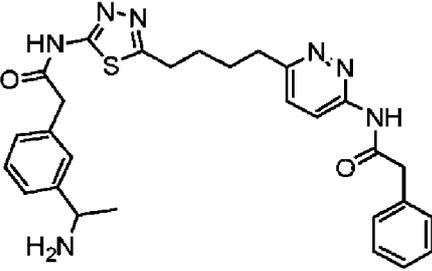
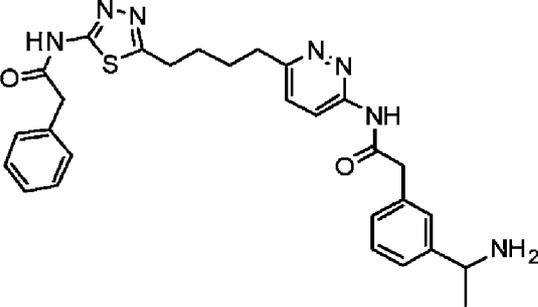
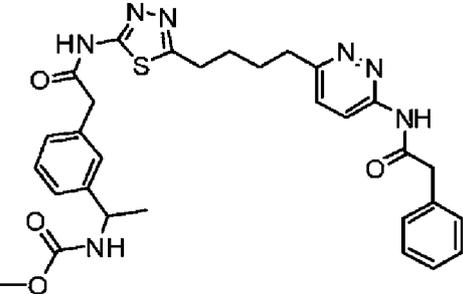
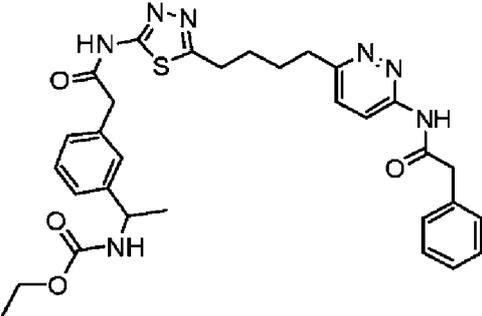
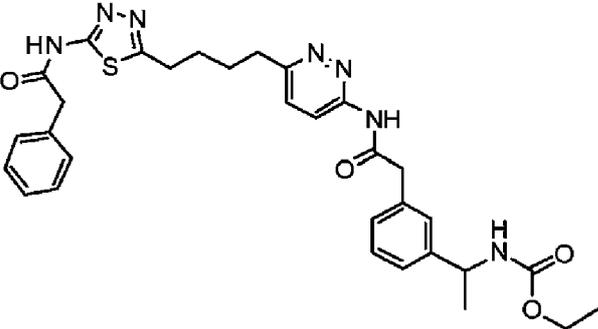
530	
531	
532	
533	
534	
535	
536	
537	

538		
539		
540		
541		
542		

543		
544		
545		
546		
547		

548		
549		
550		
551		
552		
553		

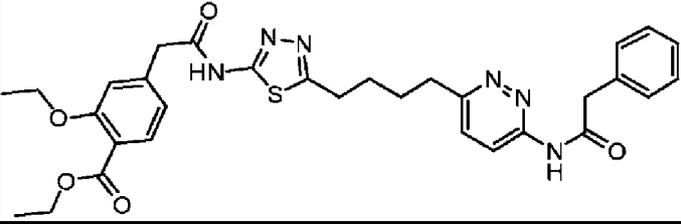
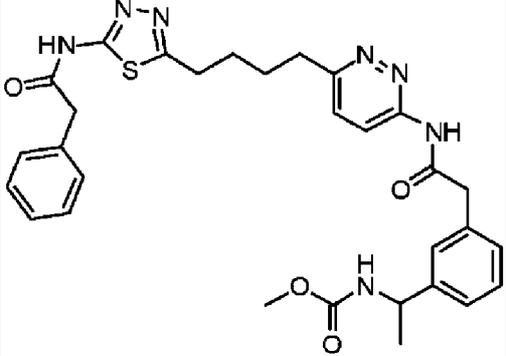
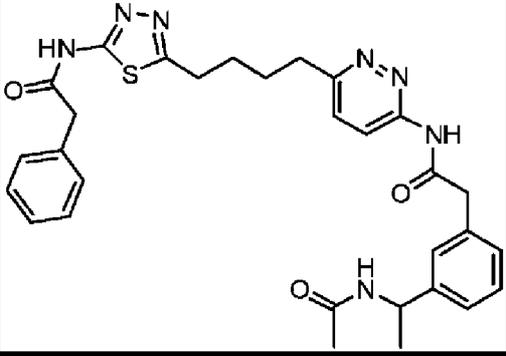
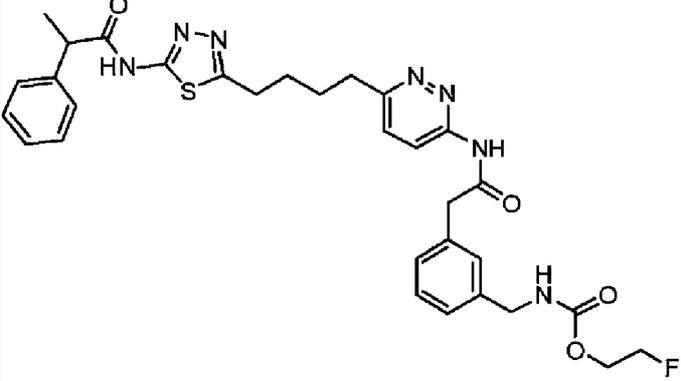
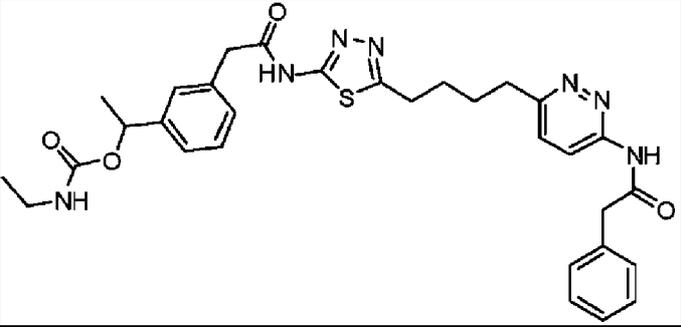
554		
555		
556		
557		
558		

559		
560		
561		
562		
563		

564		
565		
566		
567		
568		
569		
570		

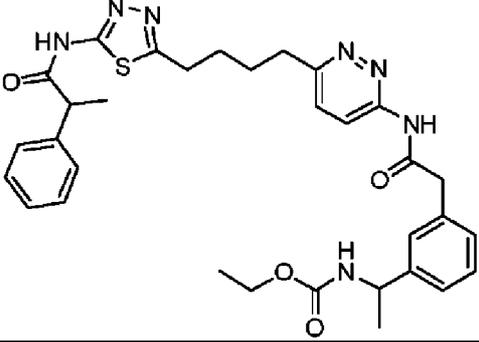
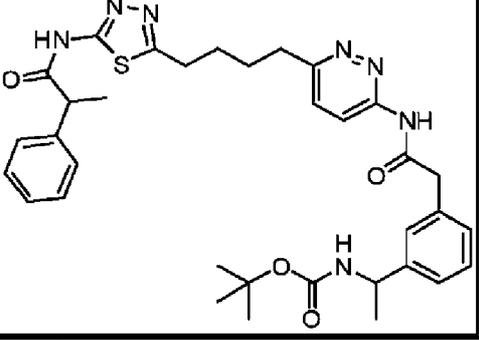
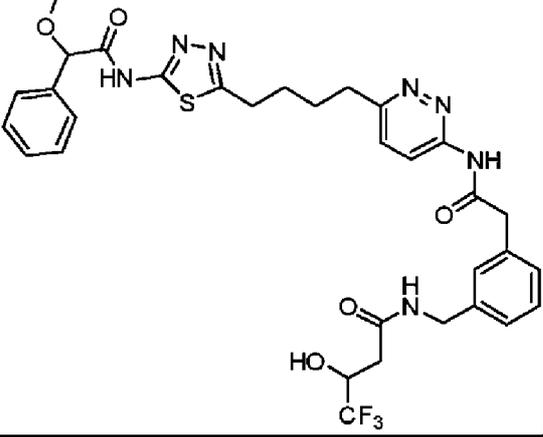
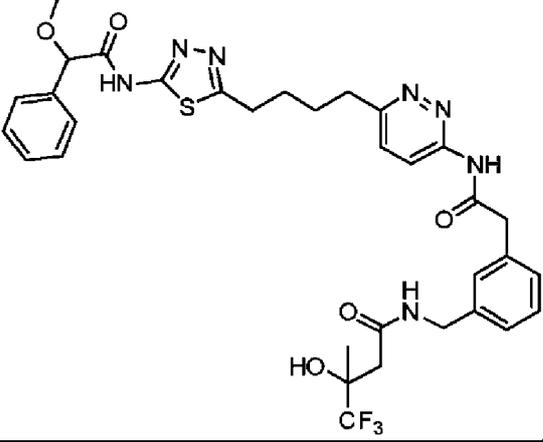
571		
572		
573		
574		
575		
576		

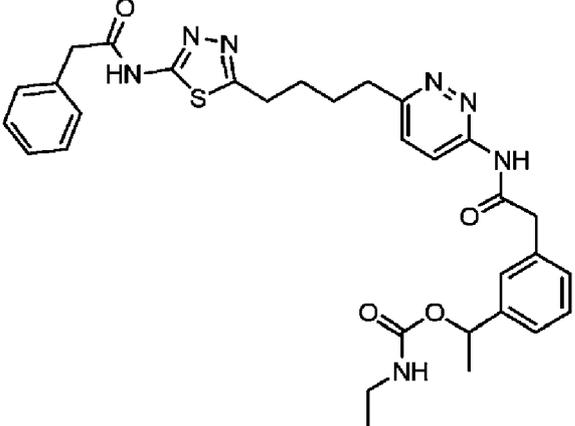
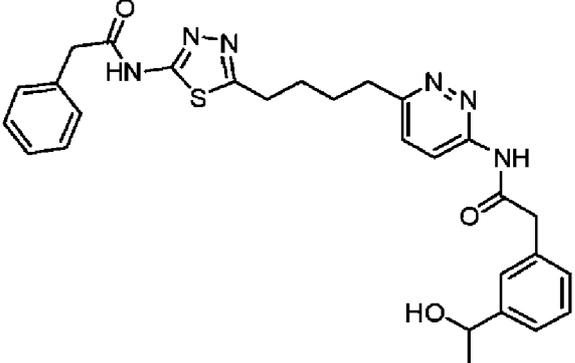
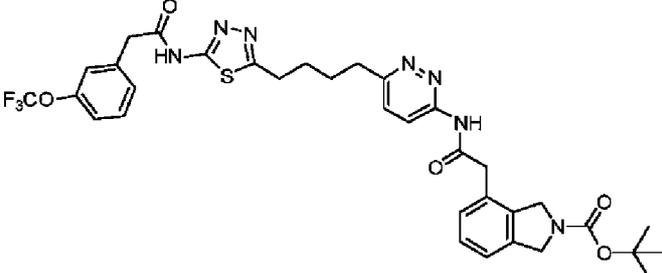
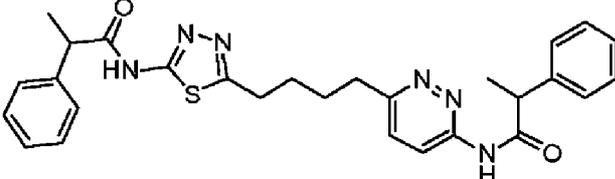
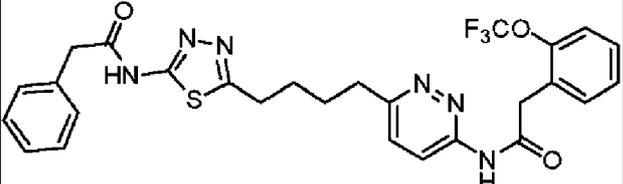
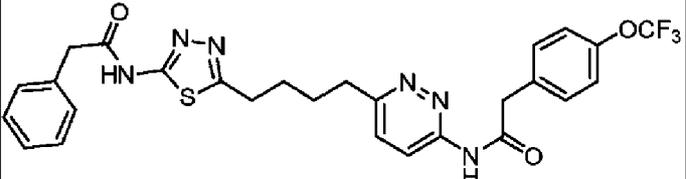
582		
583		
584		
585		
586		
587		

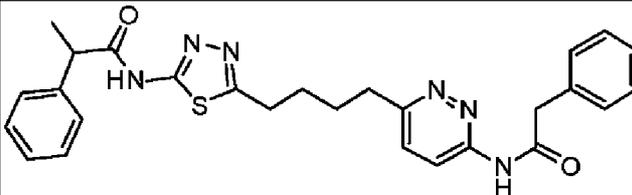
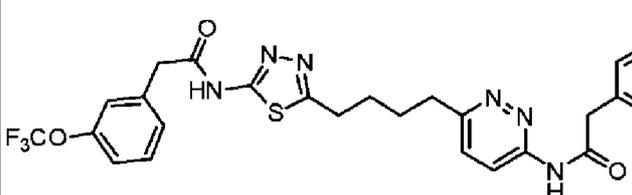
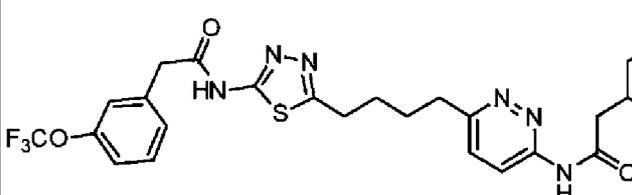
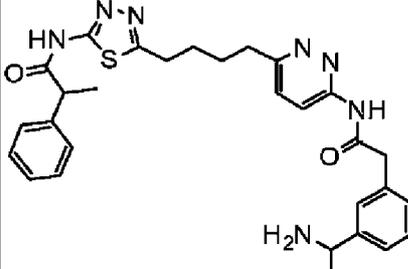
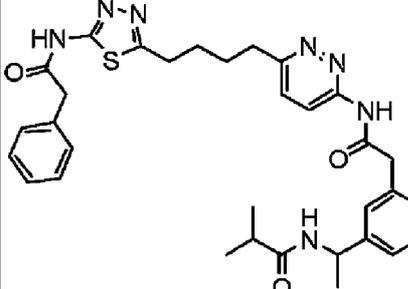
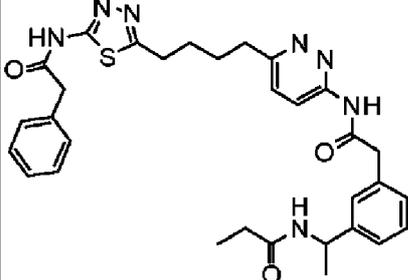
588		
589		
590		
591		
592		

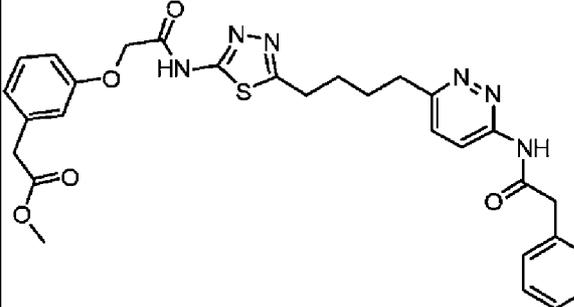
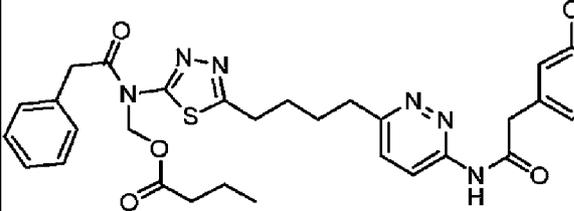
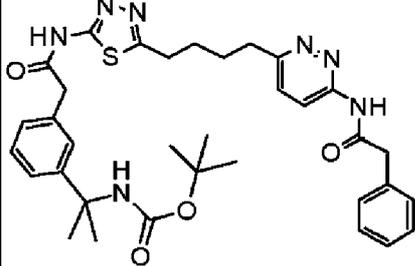
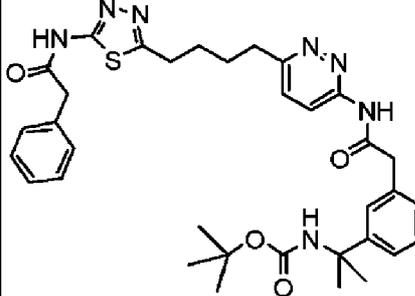
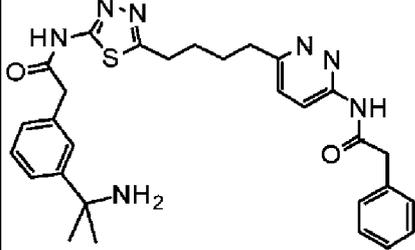
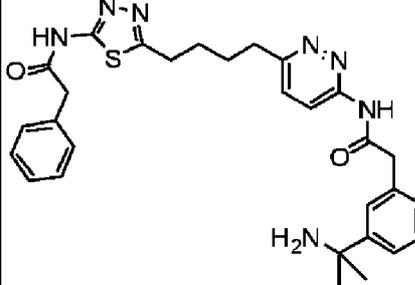
593		
594		
595		
596		

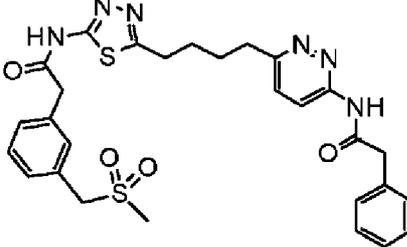
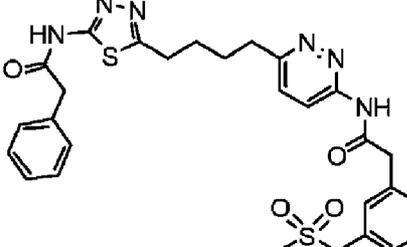
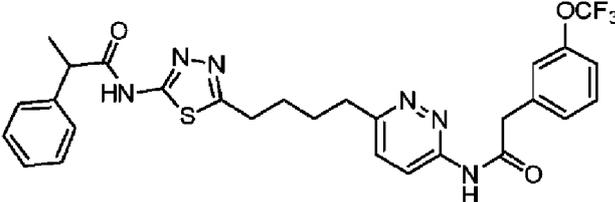
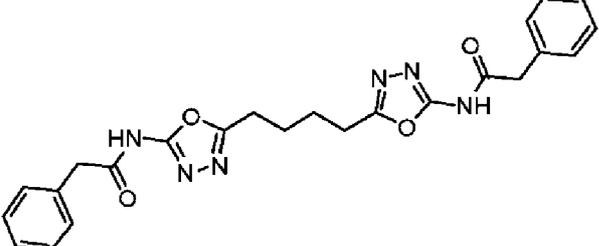
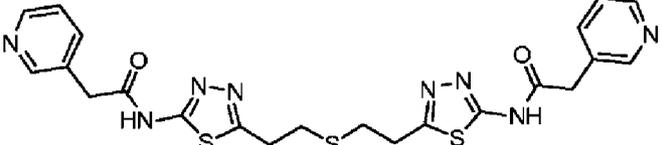
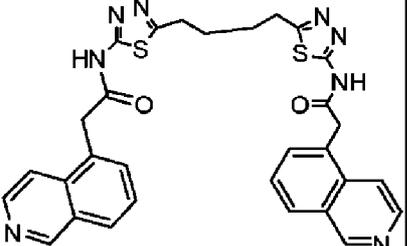
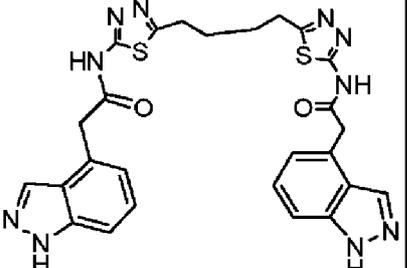
597	
598	
599	
600	
601	

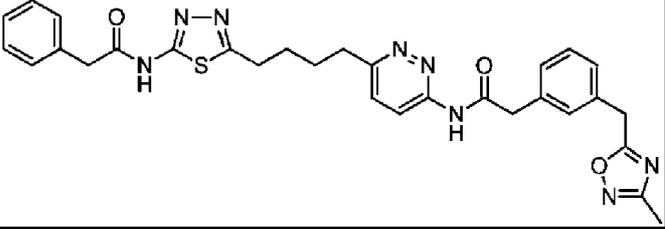
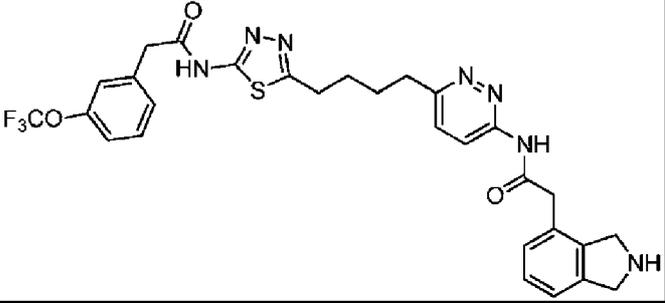
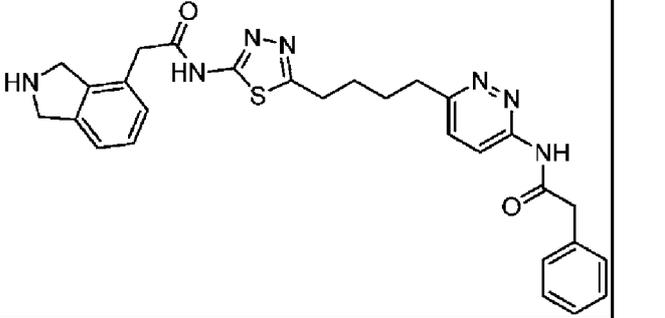
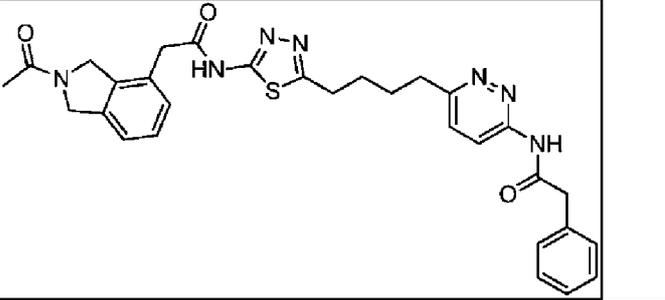
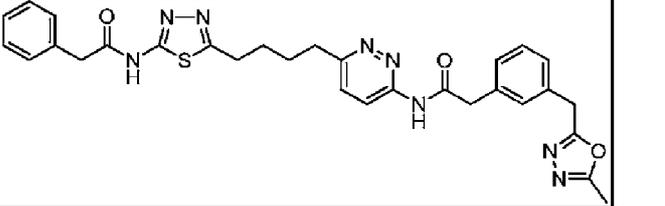
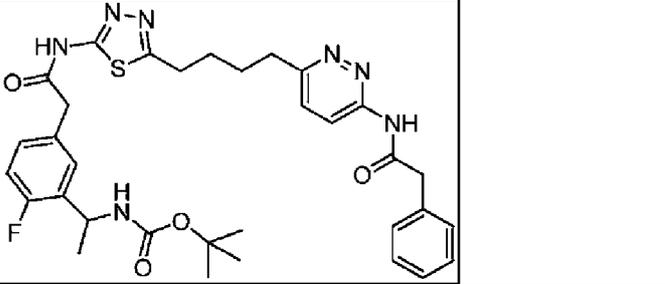
602		
603		
604		
605		

610	
611	
612	
613	
614	
615	

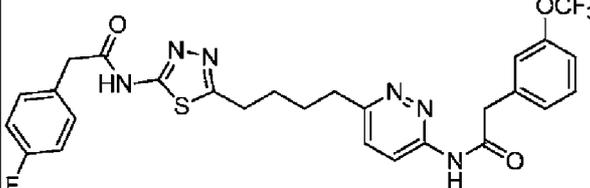
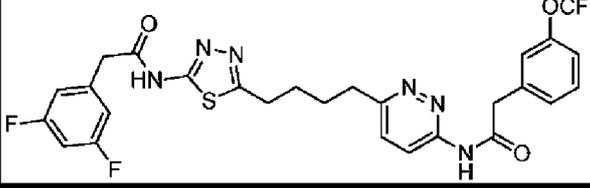
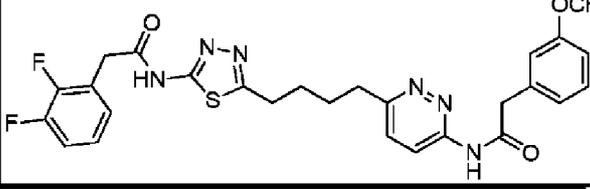
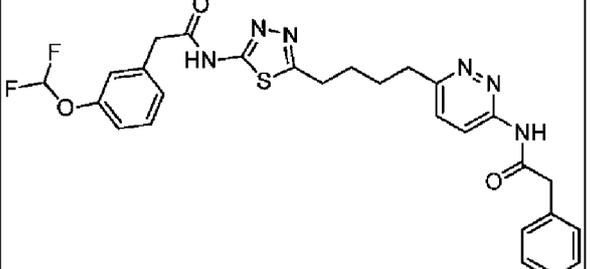
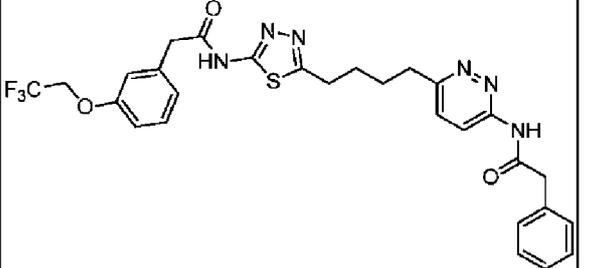
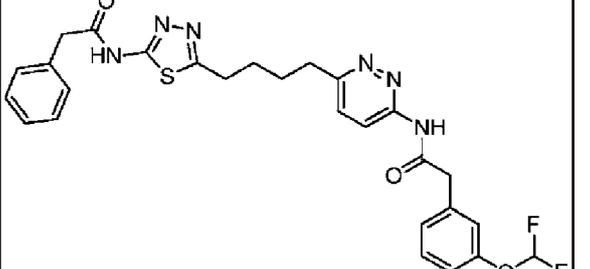
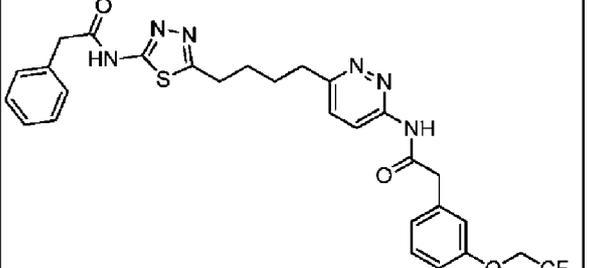
616		
617		
618		
619		
620		
621		

628		
629		
630		
631		
632		
633		

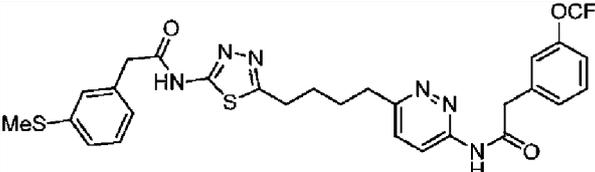
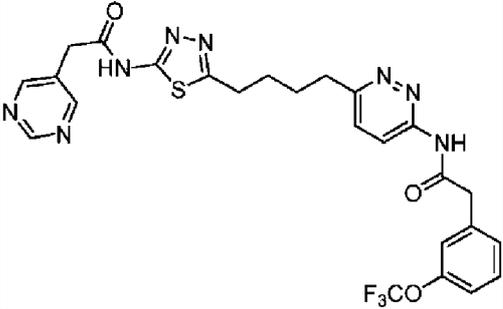
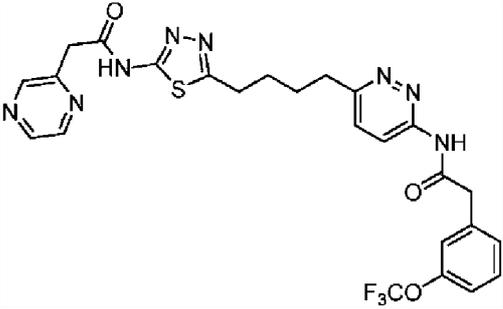
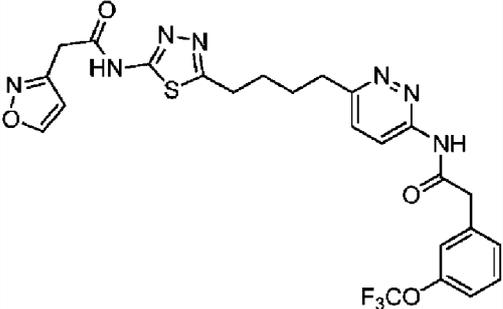
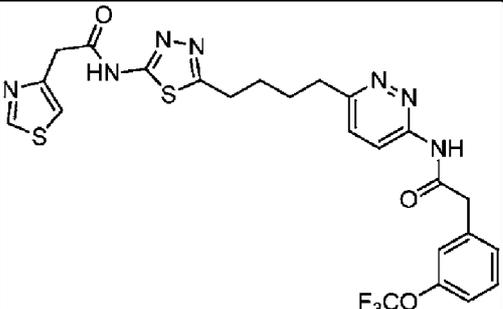
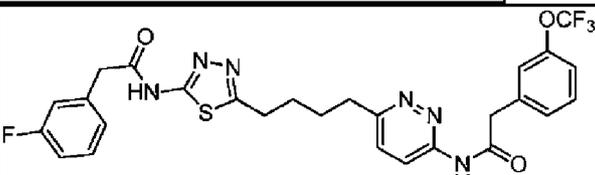
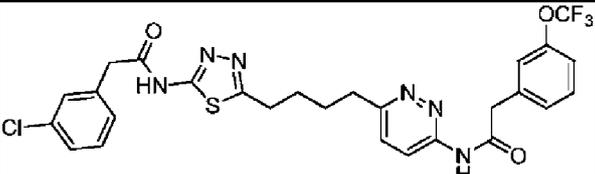
634		
635		
636		
637		
638		
639		
640		

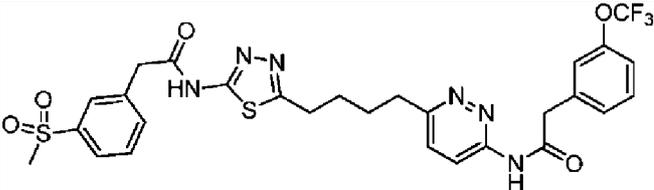
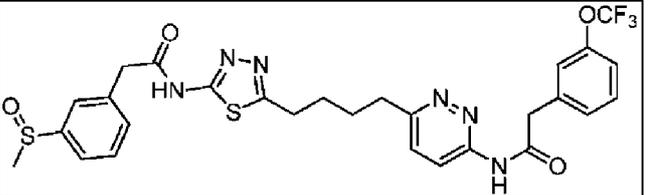
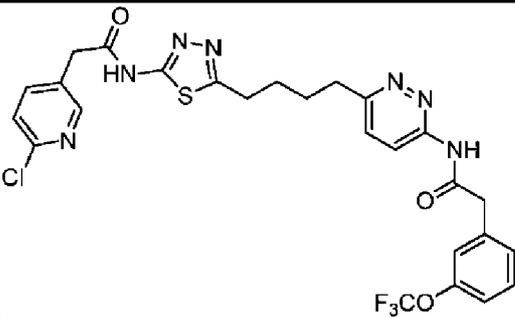
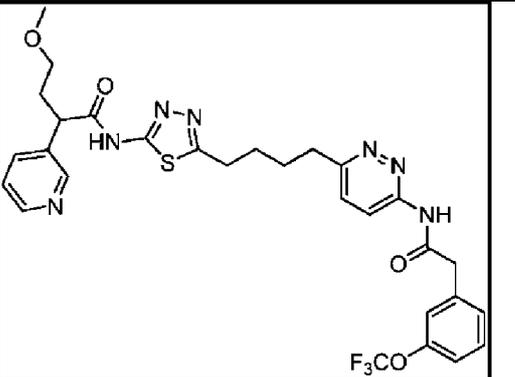
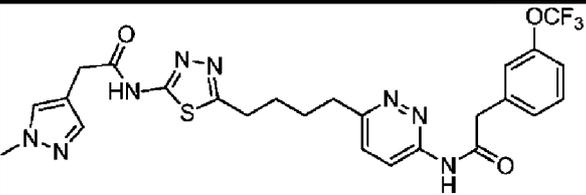
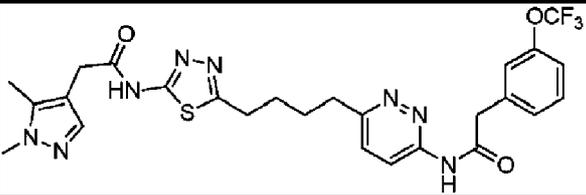
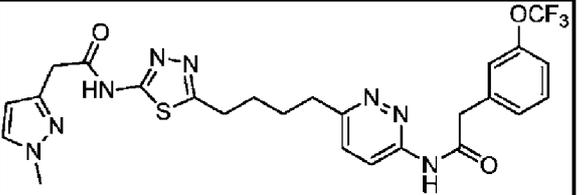
648		
649		
650		
651		
652		
653		

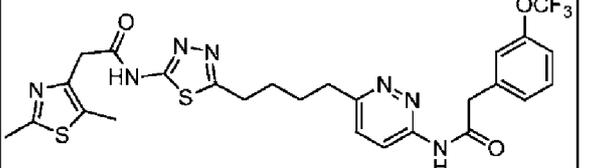
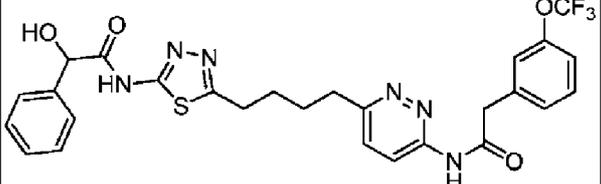
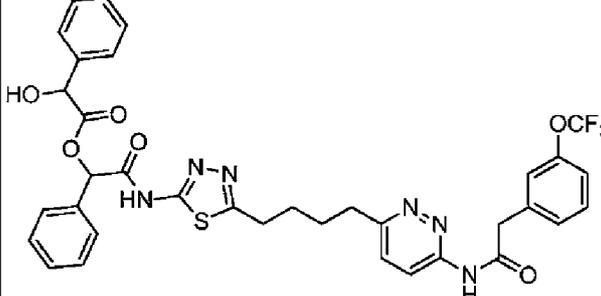
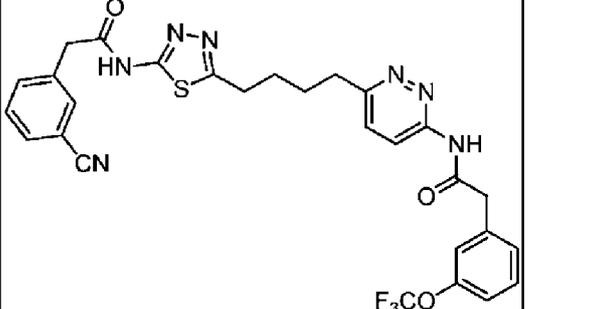
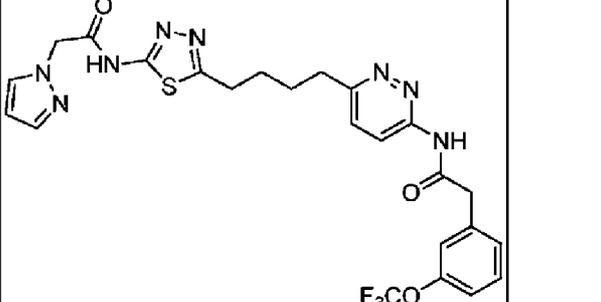
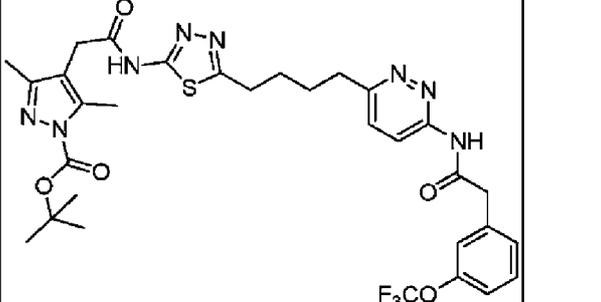
654		
655		
656		
657		
658		
659		
660		

661	
662	
663	
664	
665	
666	
667	

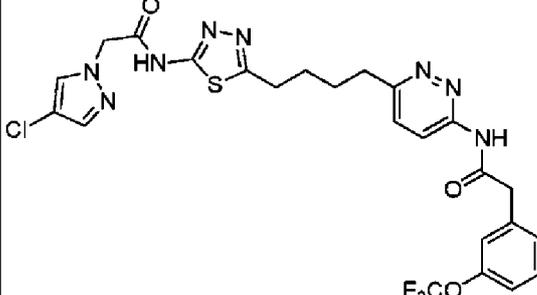
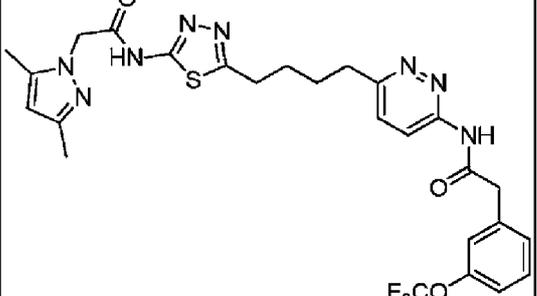
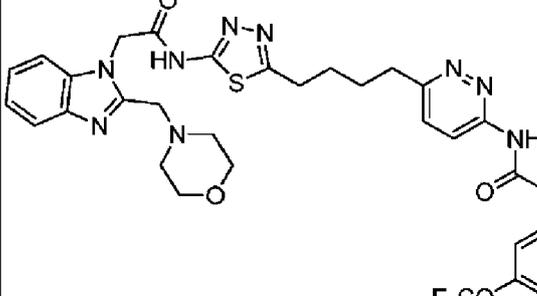
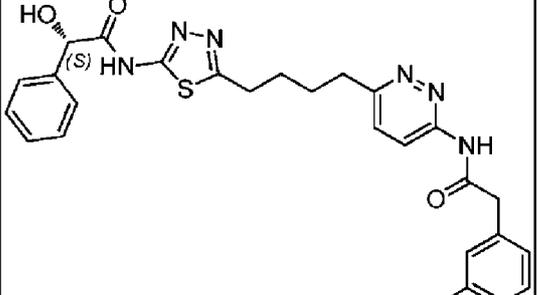
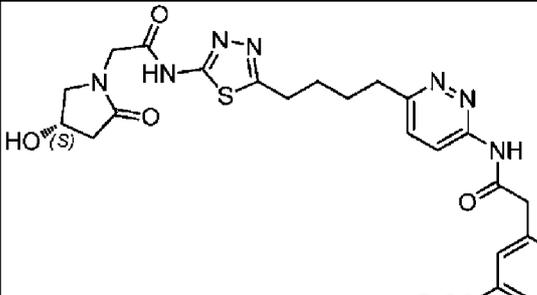
668	
669	
670	
671	
672	
673	

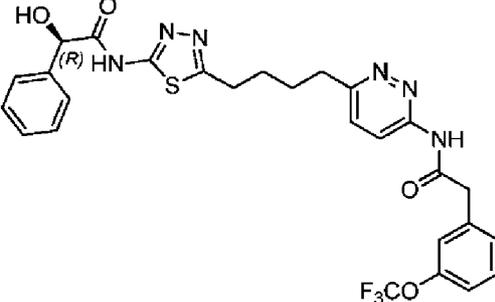
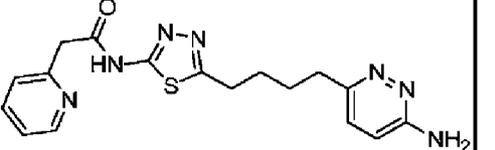
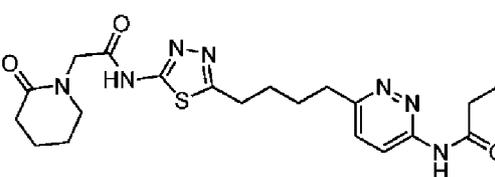
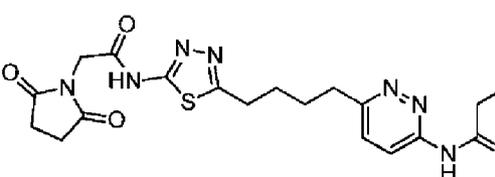
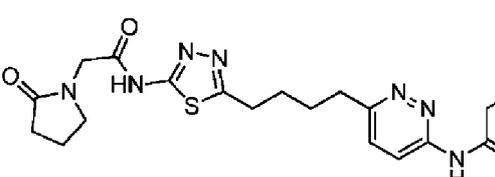
674		
675		
676		
677		
678		
679		
680		

681		
682		
683		
684		
685		
686		
687		

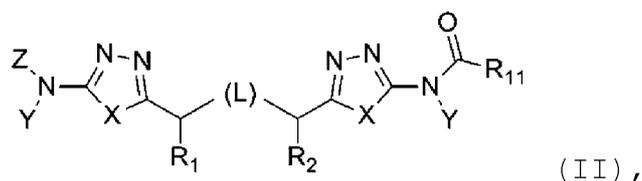
688	
689	
690	
692	
693	
694	

695		
696		
697		
698		
699		

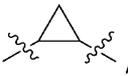
700		
701		
702		
703		
704		

705		
706		
707		
708		
709		

В настоящем изобретении дополнительно предлагаются способы лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающие пероральное введение соединения формулы II,



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, или , предпочтительно, CH_2CH_2 , где любой атом водорода в CH или CH_2 фрагменте может быть заменен на алкил или алкокси, любой водород в NH фрагменте может быть

заменен на алкил, и любой атом водорода в CH_2 фрагменте в CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2 может быть заменен на гидроксигруппу;

X представляет собой S, O или $\text{CH}=\text{CH}$, предпочтительно, S или $\text{CH}=\text{CH}$, где любой атом водорода в CH фрагменте может быть заменен на алкил;

Y независимо в каждом случае представляет собой H или $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

R_7 независимо в каждом случае представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил, арилалкил или гетероциклилалкокси;

Z представляет собой H или $\text{R}_3(\text{CO})$;

R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкокси или гидроксигруппу;

R_3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, гетероарилоксилалкил или $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ или OR_6 , где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$; представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, ацил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксилалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_6 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксилалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_8 , R_9 и R_{10} каждый независимо в каждом случае представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксильный, гидроксильный алкил, аминный, ациламинный, аминный алкил, ациламинный алкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксильный алкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксильный алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксильный алкил, или R_8 и R_9 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбоциклическую или гетероциклическую систему, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$, и где, по меньшей мере, два из R_8 , R_9 и R_{10} не являются H;

R_{11} представляет собой арил, арилалкил, арилокси, арилоксильный алкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксильный алкил, или R_{11} представляет собой $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$, $N(R_{12})(R_{14})$ или OR_{14} , где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксильный, гидроксильный алкил, аминный, ациламинный, аминный алкил, ациламинный алкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксильный алкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксильный алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероцикл, гетероциклалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксильный алкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$, и где оба из R_{12} и R_{13} не являются H; и

R_{14} представляет собой арил, арилалкил, арилокси, арилоксильный алкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксильный алкил;

соединение предпочтительно вводить при приеме пищи.

В некоторых вариантах осуществления, R_{11} представляет собой арил, арилалкил, арилокси, арилоксильный алкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксильный алкил, где арильное или гетероарильное кольцо замещено с помощью или $-OCHF_2$, или $-OCF_3$ и, необязательно, дополнительно замещено.

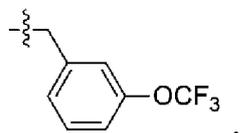
В некоторых вариантах осуществления, R_{14} представляет собой

арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где арильное или гетероарильное кольцо замещено с помощью или $-\text{OSnF}_2$, или $-\text{OSF}_3$, и, необязательно, дополнительно замещено.

В конкретных вариантах осуществления, когда алкил, гидроксисалкил, амино, ациламино, аминокисалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксисалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил являются замещенными, они замещены одним или более заместителями, выбранными из замещенного или незамещенного алкила, такого как перфторалкил (например, трифторметил), алкенила, алкокси, алкоксисалкила, арила, аралкила, арилалкокси, арилокси, арилоксисалкила, гидроксила, галогена, алкокси, такого как перфторалкокси (например, трифторметокси), алкоксисалкокси, гидроксисалкила, гидроксисалкиламино, гидроксисалкокси, амино, аминокисалкила, алкиламино, аминокисалкилалкокси, аминокисалкокси, ациламино, ациламиноалкила, такого как перфторацетилалкил (например, трифторметилацетилалкил), ацилокси, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкокси, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкокси, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилалкокси, гетероарилокси, гетероарилоксисалкила, гетероциклиламиноалкила, гетероциклиламиноалкокси, амидо, амидоалкила, амидина, имина, оксо, карбонила (такого как карбоксил, алкоксикарбонил, формил, или ацил, в том числе перфторацетил (например, $\text{C}(\text{O})\text{SF}_3$)), карбонилалкила (такого как карбоксисалкил, алкоксикарбонилалкил, формилалкил, или ацилалкил, в том числе перфторацетилалкил (например, $-\text{алкилC}(\text{O})\text{SF}_3$)), карбамата, карбаматалкила, мочевины, алкилмочевины, сульфата, сульфоната, сульфоамила, сульфона, сульфонамида, сульфоамидалкила, циано, нитро, азидо, сульфгидрида, алкилтио, тиокарбонила (такого как сложный тиоэфир, тиоацетат, или тиоформиат), фосфорила, фосфата, фосфоната или фосфината.

В конкретных вариантах осуществления, R_{11} представляет собой

арилалкил, такой как бензил, где арильная группа замещена с помощью $-\text{OCF}_3$, такая как метазамещенная с помощью $-\text{OCF}_3$. В таких конкретных вариантах осуществления, арильное кольцо дополнительно не замещено. В конкретных вариантах осуществления, R_{11} представляет собой трифторметоксибензил, такой как



В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 или CH_2NHCH_2 , где любой атом водорода в CH_2 фрагменте может быть заменен на алкил или алкокси, и любой атом водорода в CH_2 фрагменте в CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2 может быть заменен на гидроксил. В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 . В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2CH_2 . В конкретных вариантах осуществления, L не является CH_2SCH_2 .

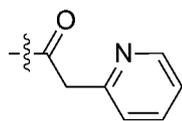
В конкретных вариантах осуществления, Y представляет собой H .

В конкретных вариантах осуществления, X представляет собой S или $\text{CH}=\text{CH}$. В конкретных вариантах осуществления, X представляет собой S .

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$. В конкретных вариантах осуществления, когда Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_3 и R_{11} не являются одинаковыми (например, соединение формулы II не является симметричным).

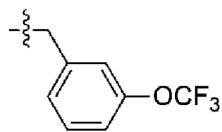
В конкретных вариантах осуществления, R_1 и R_2 каждый представляет собой H .

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, и R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, и R_3 представляет собой гетероарилалкил, такой как пиридилалкил (например, пиридилметил). В таких конкретных вариантах осуществления, Z

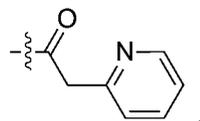


представляет собой . В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $R_3(CO)$, и R_3 представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, такой как арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксиль, гидроксильалкил, алкокси или алкоксиалкил, такой как гидроксиль, гидроксильалкил или алкокси.

В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , такой как CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, такой как гетероарилалкил (например, пиридилалкил), и R_{11} представляет собой арилалкил, такой как трифторметоксибензил (например,

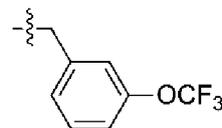


) . В таких конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $R_3(CO)$, и R_3 представляет собой пиридилметил,



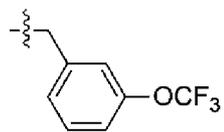
такой, когда Z представляет собой .

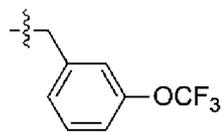
В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , такой как CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и каждый R_3 представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, такой как арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксиль, гидроксильалкил, алкокси или алкоксиалкил, такой как гидроксиль, гидроксильалкил или алкокси, и R_{11} представляет собой

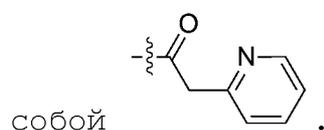


арилалкил, такой как трифторметоксибензил (например,) .

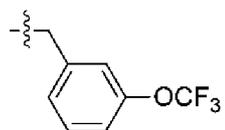
В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S или $\text{CH}=\text{CH}$, такой как S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, R_3 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, такой как гетероарилалкил (например, пиридилалкил), и R_{11} представляет собой арилалкил, такой как

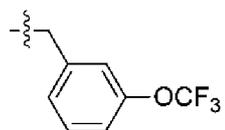


трифторметоксибензил (например, ). В таких конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, и R_3 представляет собой пиридилметил, такой, когда Z представляет



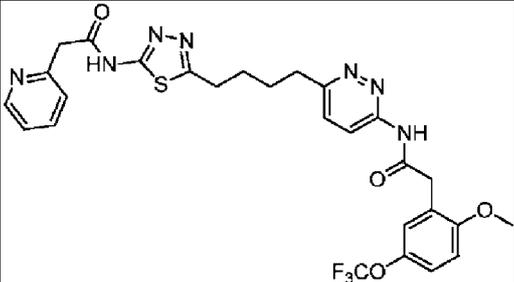
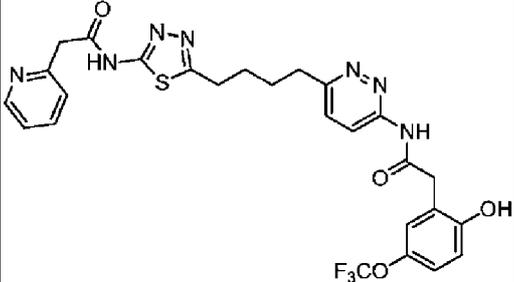
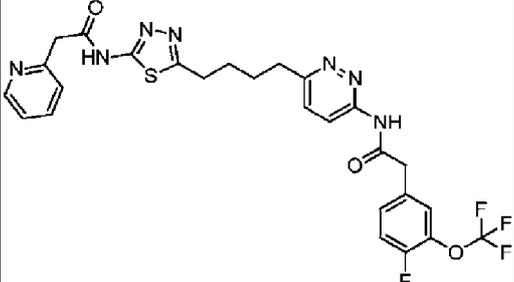
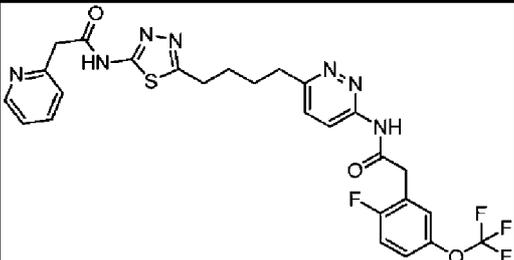
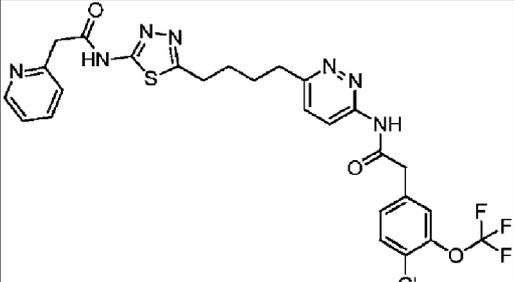
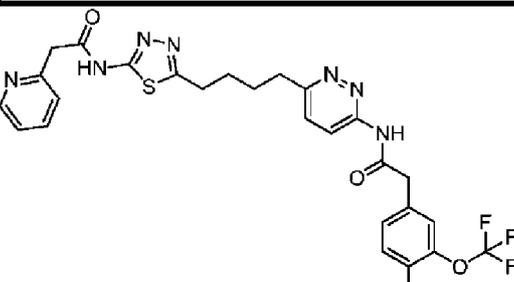
В конкретных вариантах осуществления, L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, R_3 представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, где R_8 представляет собой арил, арилалкил или гетероарил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксигруппу, гидроксильный алкил или алкокси, и R_{11} представляет собой арилалкил, такой как трифторметоксибензил

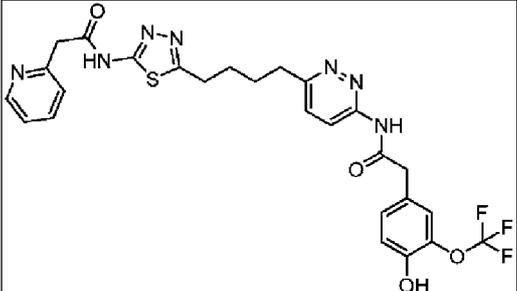
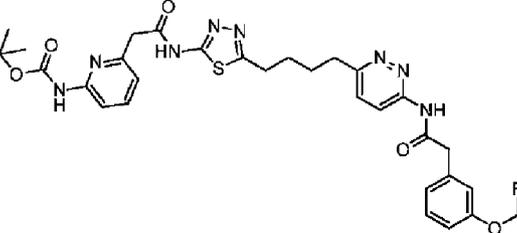
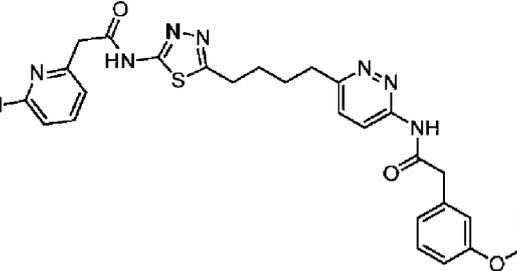
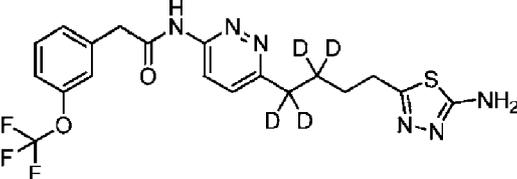
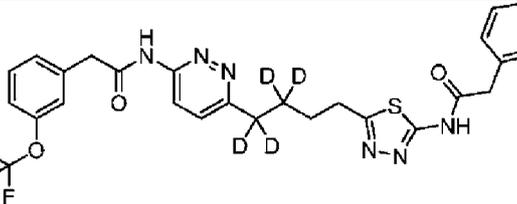
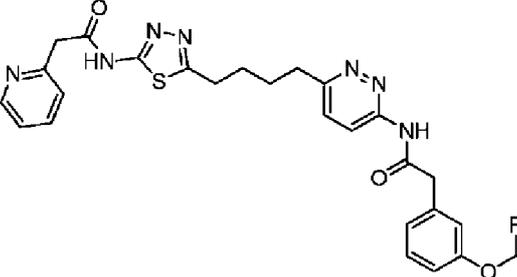
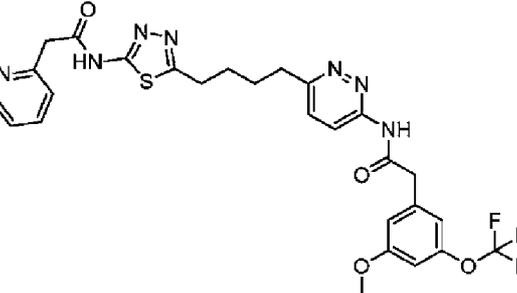


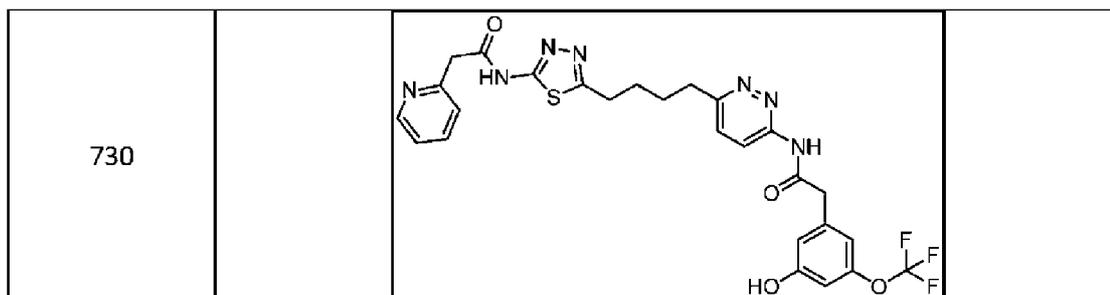
(например, ). В таких конкретных вариантах осуществления, R_8 представляет собой арил, и R_{10} представляет собой гидроксильный алкил.

В конкретных вариантах осуществления, соединение выбирают из любого одного из соединений, приведенных в таблицах 1 и 2. В конкретных вариантах осуществления, соединение выбирают из соединения 447, 585, 586, 600, 614, 615, 629, 636, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 666, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729 или 730. В

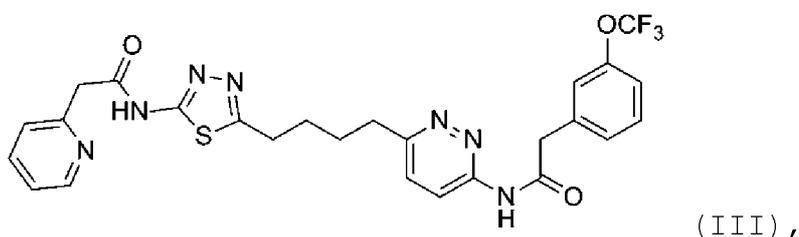
712			
713			
714			
715			
716			

717			
718			
719			
720			
721			
722			

723			
724			
725			
726			
727			
728			
729			



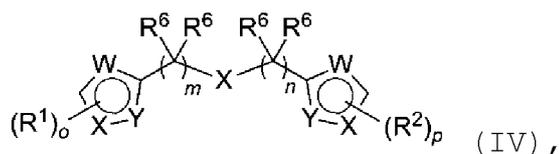
В конкретных вариантах осуществления описанных в изобретении способов, соединение, используемое в способах по изобретению, представляет собой соединение, имеющее структурную формулу (III):



или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединения любой из формул (I), (Ia), (II) или (III) также называют в изобретении "ингибиторами глутаминазы".

В конкретных вариантах осуществления, изобретение относится к способам лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающим пероральное введение соединения, имеющего структурную формулу (IV):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X представляет собой химическую связь, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH- или -C(O)-;

каждый W, Y и Z представляет собой независимо -S-, -CH=, -O-, -N=, или -NH-, при условии, что (1) по меньшей мере один из W, Y и Z не является -CH=, и (2) когда один из W представляет собой -S-, и Y в этом же кольце представляет собой N, то тогда Z в этом же кольце не является -CH=;

каждый R¹ и R² представляет собой независимо C₁₋₆ алкилен-R⁴,

$-N(R^3)-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-R^4$, $-C(O)-N(R^3)-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-R^4$, $-O-C(O)-N(R^3)-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-C_{1-6}$ алкилен- $C(O)-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-C_{1-6}$ алкилен- $N(R^3)-C(O)-R^4$ или $-N(R^{3a})-C(O)-CH_2-N(R^3)-C(O)-R^4$;

каждый R^3 представляет собой независимо водород, C_{1-6} алкил или арил;

каждый R^4 представляет собой независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкенил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил, гетероциклил, циклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых замещен 0-3 группами R^5 , или два смежных фрагмента R^5 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, гетероарил, циклоалкил или арил;

каждый R^5 представляет собой независимо оксо ($=O$), C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, циано, галоген, $-OH$, $-SH$, $-OCF_3$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-NO_2$, $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-N(R^6)_2$, $-O-C(O)-C_{1-6}$ алкил, C_{3-7} циклоалкил, (C_{3-7} циклоалкил)алкил, арил, арилокси, $-C(O)-$ арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил или гетероциклил, где каждый арил, гетероарил или гетероциклил дополнительно замещен 0-3 группами R^7 ;

каждый R^6 представляет собой независимо водород, фтор, OH или C_{1-6} алкил;

каждый R^7 представляет собой независимо водород, C_{1-6} алкил, $-OH$, $-SH$, циано, галоген, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-NO_2$, $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-N(R^6)_2$ или C_{1-6} алкокси;

m представляет собой 1, 2 или 3;

n представляет собой 1, 2 или 3; при условии, что когда X представляет собой химическую связь, сумма m и n составляет от 3 до 6, и когда X представляет собой $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-CH=CH-$, или $-C(O)-$, сумма m и n составляет от 2 до 4;

o представляет собой 1, 2 или 3; и

r представляет собой 1, 2 или 3;

при условии, что: (1) когда X представляет собой $-S-$, m и n оба представляют собой 2, каждый R^6 представляет собой H , то тогда (i) R^1 и R^2 не являются оба $-NHC(O)-R^4$, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, моноциклический арил, моноциклический

гетероарил, моноциклический аралкил, моноциклический гетероаралкил, и каждый представитель R^4 замещен 0-3 группами R^5 ; и (ii) R^1 и R^2 не являются оба $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -метилом, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}$ -этилом, $-\text{NHC}(\pm)-6$ -пиримидин-2,4(1H,3H)-дионилом или $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -фенилом, где указанный фенил в фрагменте $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ -фенил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из метила, нитро и галогена;

(2) когда X представляет собой $-\text{S}-$, m и n оба представляют собой 1, каждый R^6 представляет собой H, то тогда (i) R^1 и R^2 оба не являются $-\text{NH}$ -фенилом или $-\text{NH}$ -4-метокси-фенилом;

(3) когда X представляет собой химическую связь, сумма m и n составляет 3, каждый R^6 представляет собой H, то тогда R^1 и R^2 оба не являются $\text{NHC}(\text{O})$ -фенилом;

(4) когда X представляет собой химическую связь, m и n оба представляют собой 2, каждый R^6 представляет собой H, то тогда R^1 и R^2 не являются оба $-\text{NHC}(\text{O})$ -фуранилом, $-\text{NHC}(\text{O})$ -фенилом, $-\text{NHC}(\text{O})$ -о-метокси-фенилом, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{NH}$ -бензилом или $-\text{NH}$ -фенилом, где указанный фенил в фрагменте $-\text{NH}$ -фенил замещен 0-3 группами R^5 ;

(5) когда X представляет собой химическую связь, сумма m и n составляет 5, каждый R^6 представляет собой H, то тогда R^1 и R^2 не являются оба $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{NHC}(\text{O})$ -циклогексиллом или $-\text{NH}$ -фенилом, где указанный фенил в фрагменте $-\text{NH}$ -фенил необязательно замещен метилом; и

(6) когда X представляет собой химическую связь, m и n оба представляют собой 3, каждый R^6 представляет собой H, то тогда R^1 и R^2 оба не являются NH -фенилом;

где соединение формулы (IV) предпочтительно вводить при приеме пищи.

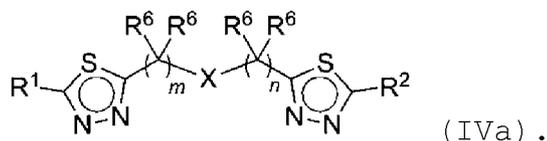
В конкретных вариантах осуществления, W представляет собой $-\text{S}-$, каждый Y представляет собой $-\text{N}=\text{}$, и каждый Z представляет собой $-\text{N}=\text{}$.

В конкретных вариантах осуществления, W представляет собой $-\text{CH}=\text{}$, каждый Z представляет собой $-\text{O}-$, и каждый Y представляет собой $-\text{N}=\text{}$.

В конкретных вариантах осуществления, o представляет собой 1, и p представляет собой 1.

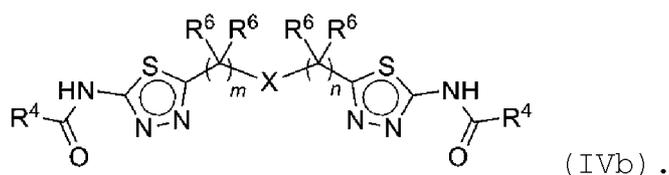
В конкретных вариантах осуществления, R^1 и R^2 каждый представляет собой $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$.

В конкретных вариантах осуществления, соединение, имеющее структурную формулу (IV), имеет структурную формулу (IVa):

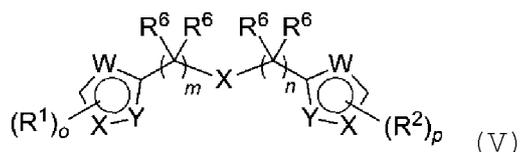


В конкретных вариантах осуществления, R^1 и R^2 являются одинаковыми.

В конкретных вариантах осуществления, соединение, имеющее структурную формулу (IV), представляет собой соединение, имеющее структурную формулу (IVb):



В конкретных вариантах осуществления, изобретение относится к способам лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающим пероральное введение соединения, имеющего структурную формулу (V):



где:

X представляет собой C_3-C_7 циклоалкилен;

каждый W , Y и Z представляет собой независимо $-S-$, $-CH=$, $-O-$, $-N=$ или $-NH-$, при условии, что, по меньшей мере, один из W , Y и Z не является $-CH=$;

каждый R^1 и R^2 представляет собой независимо $-NH_2$, $-N(R^3)-C(O)-R^4$, $-C(O)-N(R^3)-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-O-R^4$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)-R^4$ или $-N(R^3)-C(O)-SR^4$;

каждый R^3 представляет собой независимо водород, C_{1-6} алкил или арил;

каждый R^4 представляет собой независимо C_{1-6} алкил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил или гетероциклил, каждый из которых замещен 0-3 группами R^5 ;

каждый R^5 представляет собой независимо C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, $-O-C_{1-6}$ алкилен C_{1-6} алкокси, C_{1-6} тиоалкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкилалкил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил, гетероциклил, циано, галоген, оксо, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-NO_2$, $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ алкил, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-C_{1-6}$ алкилен $-N(R^7)_2$, где указанный алкил, C_{1-6} алкокси, $-O-C_{1-6}$ алкилен C_{1-6} алкокси, C_{1-6} тиоалкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкилалкил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил, гетероциклил, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-NO_2$, $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ алкил, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, или $-C_{1-6}$ алкилен $-N(R^7)_2$ необязательно замещен 0-3 группами R^8 ; или два смежных фрагмента R^5 , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^6 представляет собой независимо водород, фтор, C_{1-6} алкил, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$ или C_{1-6} алкокси;

каждый R^7 представляет собой независимо водород или C_{1-6} алкил;

каждый R^8 представляет собой независимо галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-OH$, $-N(R^7)_2$, или C_{1-6} алкокси, $-O-C_{1-6}$ алкилен C_{1-6} алкокси, CN , NO_2 , $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)S(O)_{1-2}-C_{1-6}$ алкил или $-S(O)_2N(R^7)_2$;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0, 1 или 2;

o представляет собой 1, 2 или 3; и

r представляет собой 1, 2 или 3; при условии, что (1) когда X представляет собой незамещенный циклопропил, R^1 и R^2 оба не являются NH-фенилом; и (2) X не является замещенным циклобутилом или замещенным циклопентилом;

где соединение формулы (V) предпочтительно вводить при приеме пищи.

В конкретных вариантах осуществления, W представляет собой -S-, каждый Y представляет собой -N=, и каждый Z представляет собой -N=.

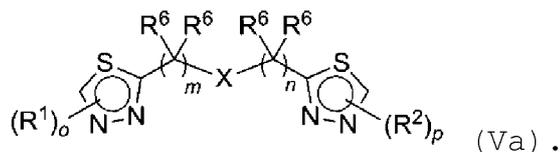
В конкретных вариантах осуществления, o представляет собой 1, и p представляет собой 1.

В конкретных вариантах осуществления, m представляет собой 0, и n представляет собой 0. В качестве варианта, m и n каждый может представлять собой 1.

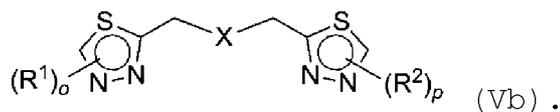
В конкретных вариантах осуществления, R¹ и R² являются различными. В качестве варианта, R¹ и R² могут быть одинаковыми.

В конкретных вариантах осуществления, R¹ и R² каждый представляет собой -N(R³)-C(O)-O-R⁴, где каждый R³ представляет собой водород, и каждый R⁴ представляет собой аралкил или гетероаралкил, каждый из которых замещен 0-3 группами R⁵.

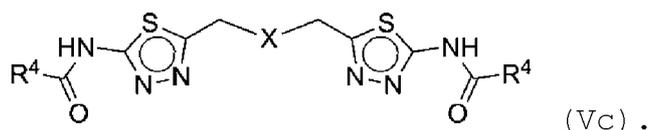
В конкретных вариантах осуществления, соединение, имеющее структурную формулу (V), представляет собой соединение, имеющее структурную формулу (Va):



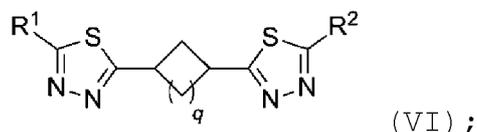
В конкретных вариантах осуществления, соединение, имеющее структурную формулу (V), представляет собой соединение, имеющее структурную формулу (Vb):



В конкретных вариантах осуществления, соединение, имеющее структурную формулу (V), имеет структурную формулу (Vc):

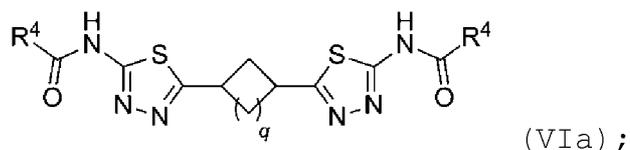


В конкретных вариантах осуществления, соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (VI):



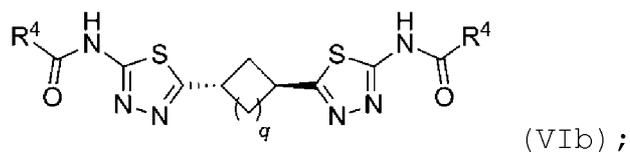
где q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

В конкретных вариантах осуществления, соединение формулы (V) имеет структурную формулу (VIa):



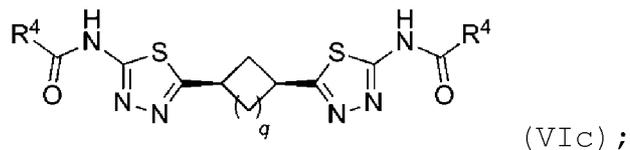
где q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

В конкретных вариантах осуществления, соединение формулы (V) имеет структурную формулу (VIb):



где q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

В конкретных вариантах осуществления, соединение формулы (V) имеет структурную формулу (VIc):



где q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

Соединения формул IV-VI приведены в приложении А. В конкретных вариантах осуществления, соединение выбирают из любого одного из соединений, приведенных в приложении А. Соединения любой из формул IV-VI также называют в изобретении "ингибиторами глутаминазы".

В конкретных вариантах осуществления, соединения по изобретению могут представлять собой, например, пролекарства соединений формул I-VI, в которых гидроксил исходного соединения представлен в форме сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота, присутствовавшая в исходном соединении, представлена в форме сложного эфира. В таких конкретных вариантах осуществления, пролекарство метаболизируется *in vivo* в активное исходное соединение (например, сложный эфир гидролизует в соответствующий гидроксил или карбоновую кислоту).

В конкретных вариантах осуществления, соединения по изобретению могут быть рацемическими. В конкретных вариантах

осуществления, соединения по изобретению могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение по изобретению может характеризоваться энантиомерным избытком более чем 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или даже 95% или еще выше. В конкретных вариантах осуществления, соединения по изобретению могут иметь более, чем один стереоцентр. В таких конкретных вариантах осуществления, соединения по изобретению могут быть обогащены одним или более диастереомерами. Например, соединение по изобретению может характеризоваться диастереомерным избытком более чем 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или даже 95% или еще выше.

В конкретных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения с помощью соединения формул I-III или его фармацевтически приемлемой соли. В конкретных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения с помощью соединения формул IV-VI (например, соединения любой из формул (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc), (VI), (VIa), (VIb) или (VIc)), или его фармацевтически приемлемой соли. В конкретных вариантах осуществления, терапевтический препарат может быть обогащен до содержания преимущественно одного энантиомера соединения (например, соединения формул I-III или формул IV-VI). Энантиомерно обогащенная смесь может включать, например, по меньшей мере, 60 мольных процентов одного энантиомера, или, более предпочтительно, по меньшей мере, 75, 90, 95 или даже 99 мольных процентов. В конкретных вариантах осуществления, соединение, обогащенное одним энантиомером, практически не содержит другой энантиомер, где выражение "практически не содержит" означает, что соответствующее вещество составляет менее 10%, или менее 5%, или менее 4%, или менее 3%, или менее 2%, или менее 1% относительно количества другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединения. Например, если композиция или смесь соединения содержит 98 грамм первого энантиомера и 2 грамма второго энантиомера, то можно сказать, что композиция или смесь содержит 98 мольных процентов первого энантиомера и только 2% второго энантиомера.

В конкретных вариантах осуществления, терапевтический

препарат может быть обогащен до содержания преимущественно одного диастереомера соединения (например, соединения формул I-III или формул IV-VI). Диастереомерно обогащенная смесь может включать, например, по меньшей мере, 60 мольных процентов одного диастереомера, или, более предпочтительно, по меньшей мере, 75, 90, 95 или даже 99 мольных процентов.

В конкретных вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается фармацевтический препарат, применяемый для перорального введения больному человеку, включающий любое из соединений, указанных выше (например, ингибитор глутаминазы, такой как соединение формул I-III или соединения любой из формул IV-VI), и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Соединения любой из приведенных выше структур могут быть использованы при производстве лекарственных препаратов для лечения любых описанных в изобретении заболеваний или состояний.

II. Применение соединений

Глутамин играет важную роль в качестве переносчика азота, углерода и энергии. Он используется для синтеза мочевины в печени, почечного аммониягенеза, глюконеогенеза и в качестве поступающего в процессе дыхания топлива для многих клеток. Превращение глутамина в глутамат инициируется митохондриальным ферментом глутаминазой ("GLS"). Существуют две основные формы фермента, тип K и тип L, которые отличаются значениями K_m для глутамина и ответной реакцией на глутамат, где значение K_m или константа Михаэлиса представляет собой концентрацию субстрата, требуемую для достижения половины максимальной скорости реакции. L-тип, также известный как "печеночная глутаминаза" или GLS2, имеет высокое значение K_m для глутамина и является устойчивым к глутамату. K-тип, также известный как "почечная глутаминаза" или GLS1, имеет низкое значение K_m для глутамина и ингибируется глутаматом. Альтернативная сплайс-форма GLS1, называемая глутаминазой C или "GAC", была идентифицирована недавно и имеет характеристики активности, аналогичные GLS1. В конкретных вариантах осуществления, соединения могут селективно ингибировать GLS1, GLS2 и GAC. В конкретных предпочтительных

вариантах осуществления, соединения селективно ингибируют GLS1 и GAC.

Было показано, что помимо того, что аминокислоты служат основными строительными блоками при синтезе белка, они принимают участие во многих процессах, чрезвычайно важных для роста и деления клеток, и это, в частности, относится и к раковым клеткам. Почти во всех определениях для рака упоминается нарушение регуляции пролиферации. Многочисленные исследования метаболизма глутамина при раке указывают на то, что многие опухоли являются активными потребителями глутамина. Соответственно, в конкретных вариантах осуществления, в изобретении предлагаются способы лечения или предотвращения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающие пероральное введение ингибитора глутаминазы (например, соединения любой из формул I-III или формул IV-VI (например, соединения любой из формул (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc), (VI), (VIa), (VIb) или (VIc)), или его фармацевтически приемлемой соли), где предпочтительно вводить соединение при приеме пищи.

В конкретных вариантах осуществления, рак может представлять собой одно из онкологических заболеваний или вариант острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелолейкоза (AML), аденокортикального рака, СПИД-ассоциированных типов рака (саркомы Капоши и лимфомы), рака анального канала, рака червеобразного отростка, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточного рака, рака желчного протока (в том числе внепеченочного), рака мочевого пузыря, рака костей (в том числе остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы), опухоли головного мозга (такой как астроцитомы, опухоли головного и спинного мозга, глиома ствола головного мозга, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиома, эпендимобластома, эпендимомы, медуллобластома, медуллоэпителиома, паренхиматозная опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки,

(СМЛ), волосатоклеточного), рака губы и ротовой полости, рака печени (первичного), лобулярной карциномы in situ (LCIS), рака легкого (немелкоклеточного и мелкоклеточного), лимфомы (СПИД-ассоциированной, Беркитта, кожи Т-клеточной (фунгоидного микоза и синдрома Сезари), Ходжкина, неходжкинской, первичной лимфомы центральной нервной системы (CNS), макроглобулинемии, макроглобулинемии Вальденстрема, рака молочной железы у мужчин, злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей и остеосаркомы, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, меланомы (в том числе интраокулярной (глаза)), карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы (злокачественной), метастатического сквамозного рака шеи неясной этиологии, рака центральной части желудочно-кишечного тракта, включающего ген NUT, рака рта, синдромов множественных эндокринных неоплазий, множественной миеломы/неоплазии плазматических клеток, фунгоидного микоза, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных неоплазий, хронического миелогенного лейкоза (СМЛ), острого миелолейкоза (AML), миеломы и множественной миеломы, миелопролиферативных заболеваний (хронических), рака носовой полости и рака придаточных пазух носа, назофарингеального рака, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, рака рта, рака ротовой полости, губ и ротоглотки, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, рака яичников (такого как эпителиальная, эмбрионально-клеточная опухоль и пограничная опухоль яичника), рака поджелудочной железы (в том числе опухолей островков поджелудочной железы), папилломатоза, параганглиомы, рака околоносовой пазухи и носовой полости, рака парашитовидной железы, рака полового члена, фарингеального рака, феохромоцитомы, паренхиматозная опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластомы и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, опухоли гипофиза, неоплазии плазматических клеток/множественной миеломы, плеврорлегочной бластомы, рака молочной железы у беременных, первичной лимфомы центральной нервной системы (CNS), рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака клеток

почечного эпителия (почек), почечной лоханки и уретры, рака переходных клеток, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез, саркомы (такой как семейство опухолей саркомы Юинга, Капоши, мягких тканей, матки), синдрома Сезари, рака кожи (такого как меланома, карцинома из клеток Меркеля, немеланоцитарный рак кожи), мелкоклеточного рака легкого, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, сквамозной карциномы, сквамозного рака шеи неясной этиологии, метастатического рака желудка, супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, Т-клеточной лимфомы (кожи, фунгоидного микоза и синдрома Сезари), рака яичка, рака горла, тимомы и рака тимуса, рака щитовидной железы, рака переходных клеток почечной лоханки и уретры, трофобластической опухоли (гестационной), опухоли неизвестной этиологии, непичных раков в детском возрасте, рака переходных клеток уретры и почечной лоханки, уретрального рака, рака матки, эндометриального рака, саркомы матки, макроглобулинемия Вальденстрема и опухоли Вильмса.

В ряде случаев, онкогенные мутации активизируют метаболизм глутамин. Клетки, экспрессирующие онкогенный K-Ras, характеризуются повышенным использованием глутамин. В конкретных вариантах осуществления, раковые клетки имеют мутированный ген K-Ras. В конкретных вариантах осуществления, рак ассоциирован с тканью мочевого пузыря, костного мозга, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи или щитовидной железы. Известно, что ген c-Myc подвергается изменениям при многих типах рака. Повышенная экспрессия белка Мус коррелирует с повышенной экспрессией глутаминазы, что приводит к активации метаболизма глутамин. В конкретных вариантах осуществления, раковые клетки имеют онкогенный ген c-Myc или повышенную экспрессию белка Мус. В некоторых вариантах осуществления, рак ассоциирован с тканью мочевого пузыря, костей, кишечника, молочной железы, центральной нервной системы (такой как головной мозг), толстой кишки, желудочной системы (такой как желудок и кишечник), печени, легкого, яичника, предстательной железы, мышцы и кожи.

Например, наиболее распространенный тип почечноклеточного рака (RCC), светлоклеточный рак (ccRCC), тесно связан с генными мутациями фон Гиппеля-Линдау (VHL). Было показано, что линии VHL-дефицитных клеток характеризуются повышенной потребностью в глутамине, в результате потери способности образовывать жирные кислоты из глюкозы (Metallo et al, Nature 2013). Эта зависимость от глутамин делает клетки чувствительными к воздействию ингибиторов глутаминазы (Gameiro et al., Cell Metab. 2013). Конкретные варианты осуществления изобретения относятся к применению описанных в изобретении соединений для лечения VHL-дефицитных карцином. В конкретных вариантах осуществления, рак представляет собой RCC. В конкретных вариантах осуществления, рак представляет собой ccRCC.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является рецептором клеточной поверхности представителей семейства эпидермального фактора роста (EGF) белков внеклеточных лигандов. Мутации, связанные с сверхэкспрессией EGFR, ассоциированы с конкретными типами рака, в том числе с типами рака легкого. Приблизительно 10% пациентов с немелкоклеточным раком легкого в США и приблизительно 35% пациентов с немелкоклеточным раком легкого в Восточной Азии имеют опухоли, связанные с мутацией EGFR. Как правило, мутация EGFR происходит в области гена, который кодирует часть киназного домена EGFR. Обычно, такие мутации приводят к амплификации гена, повышенной киназной активности EGFR и гиперактивации ниже расположенных способствующих выживанию сигнальных путей. По поводу мутаций NSCLC и EGFR смотрите обзорную статью A. Kuykendall, et al. "Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Case Report, Literature Review, and Treatment Recommendations" Cancer Control, 2014, V. 21, No. 1, 67-73.

Ингибирование глутаминазы может быть также эффективным при некоторых редких типах рака, которые характеризуются мутациями или делециями ферментов цикла трикарбоновых кислот (TCA), включающих фумаратгидратазу (FH), сукцинатдегидрогеназу (SDH), и изоцитратдегидрогеназу (IDH). Глутамат снабжает энергией цикл TCA, перед тем как в нем начинают происходить мутации или

делеции. В опубликованных исследованиях указывается, что метаболизм глутамина играет важную роль в синтезе fumarата и сукцината. Помимо FH и SDH, существует доказательство того, что глутамин способствует продукции 2-гидроксиглутатрата, еще одного стимулятора образования опухоли, который аккумулируется у пациентов с опухолями, скрывающими в себе мутации в ферменте изоцитратдегидрогеназе. Таким образом, ингибиторы глутаминазы могут блокировать действие этих мутаций или делеций за счет ограничения доступности образующихся ранее исходных материалов. Редкие мутации в FH приводят к развитию наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (HLRCC), когда у пациентов могут образовываться опухоли кожи, матки и почек. Некоторые гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) возникают из-за недостаточной экспрессии SDH и часто являются наследственными. Другие мутации, приводящие к потере функции SDH, обнаруживаются у пациентов с редким типом рака головы и шеи, известным как параганглиома, и редким раком надпочечников или экстра-надпочечниковым раком, известным как феохромоцитом, и редкой разновидностью светлоклеточного рака почки. Некоторые пациенты с глиомой, формой рака головного мозга, с хондросаркомой, редким типом рака костей, с холангиокарциномой, редким типом опухоли желчного протока, с острым миелобластным лейкозом (AML) или с высоким риском возникновения миелодисплазии /миелопролиферативных заболеваний, групп заболеваний крови, имеют активатор мутаций IDH1 или IDH2.

В конкретных вариантах осуществления изобретения, описанные в изобретении соединения могут применяться для лечения заболевания с выявленной мутацией FH, SDH или IDH (1 и 2). Например, в конкретных вариантах осуществления, заболевание представляет собой изоцитратдегидрогеназа (IDH)-мутантную солидную опухоль. В конкретных вариантах осуществления, заболевание представляет собой наследственный лейомиоматоз или почечно-клеточный рак (HLRCC). В конкретных вариантах осуществления, заболевание представляет собой гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST) (например, SDH-дефицитную GIST), параганглиому, феохромоцитому или

светлоклеточный рак почки (RCC). В конкретных вариантах осуществления, заболевание представляет собой глиому, хондросаркому, холангиокарциному, острый миелолейкоз (AML) или миелодисплазию/миелопролиферативное заболевание. В конкретных вариантах осуществления, заболевание представляет собой мезотелиому. В конкретных вариантах осуществления, заболевание представляет собой множественную миелому.

В конкретных вариантах осуществления, рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, имеющий мутации KRAS или EGFR.

Так как выживаемость многих раковых клеток зависит от экзогенного глутамин, то на основе степени глутаминовой зависимости между подтипами опухолевых клеток может возникать популяция клеток, которая является более восприимчивой к уменьшению глутамин. В качестве примера, при анализе экспрессии генов рака молочной железы были выявлены пять присущих ему подтипов (люминальный А, люминальный В, базальный, HER2+и нормального типа). Недостаток глутамин отражается на росте и жизнеспособности всех клеток, но оказывается, что клетки базального типа являются более чувствительными к уменьшению экзогенного глутамин. Это подтверждает концепцию о том, что глутамин является очень важным источником энергии для клеточных линий при базальном подтипе рака молочной железы, и позволяет предположить, что ингибирование фермента глутаминазы должно давать положительный эффект при лечении подтипов рака молочной железы, состоящий из базальных клеток. Третьи негативный рак молочной железы (TNBC) характеризуется недостаточной экспрессией эстрогенового рецептора, прогестеронового рецептора и рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста. Он имеет более высокую частоту возникновения рецидивов после химиотерапии и более неблагоприятный прогноз, чем в случаях других подтипов рака молочной железы. Важно отметить, что, по видимому, существует значительное сходство, выявляемое при идентификации метаболитов, между клетками трети негативного рака молочной железы (TNBC) и клетками рака молочной железы базального подтипа. Поэтому, вариант осуществления изобретения представляет

собой применение описанных в изобретении соединений для лечения трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рак базальных подтипов рака молочной железы или подтипов рака молочной железы с низкой экспрессией клаудина.

В конкретных вариантах осуществления, в изобретении предлагаются способы лечения колоректального рака. В конкретных вариантах осуществления, в изобретении предлагаются способы лечения рака эндокринных желез, такого как аденома коры надпочечника, рак коры надпочечников, феохромоцитомы надпочечника и аденома парашитовидной железы.

В конкретных вариантах осуществления, рак представляет собой меланому.

Общее истощение, обширная потеря мышечной массы, часто связано с плохим общим состоянием и высокой смертностью пациентов, больных раком. Теоретическим объяснением этого процесса является тот факт, что опухолям требуется большее количество глутамина, чем то, которое обычно поступает при питании, поэтому, мышцы, основной источник глутамина, начинают разрушаться, для того чтобы обеспечить опухоль достаточным количеством питательного вещества. Соответственно, ингибирование глутаминазы может уменьшить степень разрушения мышечной ткани. Вариант осуществления изобретения представляет собой применение настоящих соединений для предотвращения, ингибирования или уменьшения истощения (кахексии).

Самым распространенным нейротрансмиттером является глутамат, образующийся в результате ферментативного превращения глутамина под действием глутаминазы. Было обнаружено, что высокие уровни глутамата являются нейротоксичными. В результате травматического повреждения нейронов, происходит увеличение количества высвобождаемого нейротрансмиттера, в частности, глутамата. Соответственно, было сделано предположение, что ингибирование глутаминазы может быть использовано в качестве метода лечения после ишемического поражения, такого как инсульт (PCT Publication No. WO 99/09825). Болезнь Хантингтона представляет собой прогрессирующее, приводящий к смертельному исходу неврологическое заболевание. На генетических моделях

болезни Хантингтона на мышах было обнаружено, что раннее проявление заболевания коррелировало с неуправляемым высвобождением глутамата. При ВИЧ-ассоциированной деменции, инфицированные вирусом иммунодефицита человека макрофаги обнаруживают повышенную активность глутаминазы и повышенное высвобождение глутамата, что приводит к нейрональному повреждению. Аналогично, при других неврологических заболеваниях, активированная микроглия при синдроме Ретта высвобождает глутамат, вызывающий нейрональное повреждение. Высвобождение избыточного глутамата было связано с активацией глутаминазы. У выведенной линии мышей с пониженными уровнями глутаминазы был очень сильно понижен порог чувствительности к психостимулирующим лекарственным средствам, таким как амфетамины, в результате чего можно предположить, что ингибирование глутаминазы может давать положительный эффект при лечении шизофрении. Биполярное расстройство является изматывающим заболеванием, которое характеризуется периодически повторяющимися эпизодами маниакального состояния и депрессивного состояния. Это заболевание лечат с помощью препаратов, стабилизирующих настроение, таких как литий и вальпроат; однако, очевидно, что длительное применение этих лекарственных средств приводит к избыточному количеству глутаматных рецепторов, которые с течением времени снижают эффективность действия лекарственных средств. В силу этого, необходимо альтернативное лечение, которое бы снижало количество глутамата путем ингибирования глутаминазы. Оно может проводиться одновременно или неодновременно с применением препаратов, стабилизирующих настроение. Мемантин, частичный антагонист N-метил-D-аспаратного рецептора (NMDAR), является одобренным терапевтическим средством для лечения болезни Альцгеймера. В настоящее время, проводятся исследования возможности применения мемантина в качестве средства для лечения сосудистой деменции и болезни Паркинсона. Так как было показано, что мемантин также частично блокирует NMDA глутаматный рецептор, есть все основания предположить, что снижение уровней глутамата путем ингибирования глутаминазы могло бы также использоваться при лечении болезни

Альцгеймера, сосудистой деменции и болезни Паркинсона. Болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, ВИЧ-ассоциированная деменция, болезнь Хантингтона, ишемическое поражение, болезнь Паркинсона, шизофрения, инсульт, травматическое поражение и сосудистая деменция являются теми несколькими неврологическими заболеваниями, которые коррелируют с повышенными уровнями глутамата. Таким образом, ингибирование глутаминазы с помощью описанного в изобретении соединения может облегчать течение неврологических заболеваний или предотвращать их возникновение. Поэтому, в конкретных вариантах осуществления, соединения могут применяться для лечения или предотвращения неврологических заболеваний.

Активация Т лимфоцитов индуцирует клеточный рост, пролиферацию и продукцию цитокинов, в силу чего клетка должна удовлетворять определенные энергетические и биосинтетические требования. Глутамин служит в качестве донора аминогруппы для синтеза нуклеотида, а глутамат, первый компонент в метаболизме глутамина, играет непосредственную роль в синтезе аминокислоты и глутатиона, так же как он и способен принимать участие в цикле трикарбоновых кислот для образования энергии. Митоген-индуцированная пролиферация Т-клеток и продукция цитокинов высоких уровней метаболизма глутамина, в силу чего ингибирование глутаминазы может служить в качестве средства иммуномодуляции. При множественном склерозе, воспалительном аутоиммунном заболевании, активированная микроглия обнаруживает активированную глутаминазу и высвобождает повышенные уровни внеклеточного глутамата. Уровни глутамина понижаются в результате сепсиса, травмы, ожогов, хирургического вмешательства и физических упражнений на выносливость. При этих ситуациях у человека повышается вероятность подавление иммунитета. В действительности, как правило, экспрессия гена глутаминазы и ферментативная активность одновременно возрастают в процессе активации Т-клеток. Пациенты, которым вводили глутамин после трансплантации костного мозга, характеризовались в результате более низким уровнем инфицированности и пониженной реакцией "трансплантат против хозяина". Пролiferация и активация Т-клеток

имеет место при многих иммунологических заболеваниях, таких как воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, сепсис, псориаз, артрит (в том числе ревматоидный артрит), множественный склероз, реакция "трансплантат против хозяина", инфекции, обыкновенная волчанка и диабет. В варианте осуществления изобретения, описанные в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения иммунологических заболеваний.

Гепатическая энцефалопатия (HE) представляет собой ряд транзиторных и обратимых неврологических и психиатрических дисфункций у пациентов с заболеванием печени или портосистемным шунтом. Гепатическая энцефалопатия (HE) не является единственной нозологической формой и может быть отражением обратимой метаболической энцефалопатии, атрофии головного мозга, отека головного мозга или комбинации этих факторов; однако, существующая в настоящее время гипотеза предполагает, что ключевую роль в патофизиологии играет аккумуляция аммиака, поступающего, главным образом, из кишечника. Деаминирование глутамина в тонком кишечнике, образование аммиака в почках и мышечной ткани вносят свой вклад в продукцию аммиака. Нарушенный печеночный клиренс, обусловленный гепатоцеллюлярным клиренсом или портосистемным шунтом, приводит к повышенной аккумуляции аммиака. Аммиак токсически воздействует на астроциты в головном мозге через глутаминсинтезу, которая метаболизирует аммиак с продуцированием повышенного количества глутамина. Глутамин, в свою очередь, притягивает воду в астроциты, что приводит к набуханию и окислительной дисфункции митохондрий. Считается, что возникающий в результате отек мозга способствует неврологической дисфункции, наблюдаемой при severe гепатической энцефалопатии (HE). В варианте осуществления изобретения, описанные в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения гепатической энцефалопатии (HE).

Было показано, что у первичных сенсорных нейронов в спинномозговом чувствительном нервном узле повышается активность их фермента глутаминазы после воспаления. Считается, что возникающая в результате повышенная продукция глутамата

способствует как центральной, так и периферической сенсibilизации, которая проявляется в форме боли. Аспектом изобретения является применение в изобретении настоящих соединений для лечения или уменьшения боли. В конкретных вариантах осуществления, боль может представлять собой невропатическую боль, вызванную химиотерапией боль или воспалительную боль.

Высокие уровни глюкозы в крови, высокие уровни инсулина и резистентность к инсулину являются факторами риска развития диабета. Аналогично, высокое кровяное давление является фактором риска развития сердечно-сосудистого заболевания. В недавно проведенном исследовании большой группы людей было обнаружено, что эти четыре фактора риска коррелируют обратно пропорционально с отношениями глутамин к глутамату в кровотоке. Кроме того, отношения глутамин к глутамату в плазме коррелировали обратно пропорционально с возможным заболеванием диабетом в течение 12 лет. Эксперименты на животных моделях давали результаты, которые подтверждали эти выводы. Мыши, которые находились на богатых глутамином диетах, характеризовались более низкими уровнями глюкозы в крови при проведении теста на толерантность к глюкозе после 6 часов воздержания от принятия пищи, и интраперитонеальная инъекция глутамин мышам быстро понижала их кровяное давление. Поэтому, можно с большой степенью достоверности полагать, что ингибиторы глутаминазы, которые вызывают повышение уровней глутамин и понижение уровней глутамата, будут снижать вероятность развития диабета и сердечно-сосудистого заболевания. В частности, печень и тонкий кишечник представляют собой основные места утилизации глутамин у животных, больных диабетом, и активность глутаминазы в этих органах у крыс с диабетом, индуцированным с помощью стрептозотоцина, является значительно выше нормальной. В варианте осуществления изобретения, описанные в изобретении соединения могут применяться для лечения диабета. В другом варианте осуществления изобретения, описанные в изобретении соединения могут применяться для снижения высокого кровяного давления.

В конкретных вариантах осуществления, способ лечения или предотвращения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции может включать пероральное введение соединения по изобретению, например, соединения любой из формул I-III или формул IV-VI (например, ингибитора глутаминазы любой из формул (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc), (VI), (VIa), (VIb), или (VIc)), или его фармацевтически приемлемой соли, например, при приеме пищи, совместно с химиотерапевтическим средством. Химиотерапевтические средства, которые могут быть совместно введены совместно с соединениями по изобретению, включают: АВТ-263, аминоклотеимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, азациитидин, AZD5363, вакцину из бацилл Кальмета-Герена (bcg), бикалутаид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфан, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенэстрол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, эксеместан, филграстим, флударабин, флудрокортизон, фторурацил (например, 5-фторурацил), флуоксиместерон, флутаид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иксабепилон, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метформин, метотрексат, милтефозин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-2206, нилутаид, нокодазол, октреотид, оксалиплатин, олапариб, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пентостатин, перифосин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, ромидеписин, рукапариб, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талозопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимуc, тенипозид, тестостерон, тиогуанин, талидомид, тиотепа, дихлорид титаноцена, топотекан, траметиниб,

трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориностат (SANA).

В конкретных вариантах осуществления, одно или более дополнительных химиотерапевтических средств выбирают из азациитидина, бортезомиба, капецитабина, карбоплатина, карфилзомиба, циклофосфамида, даунорубицина, дексаметазона, доцетаксела, доксорубицина, эпирубицина, эрибулина, эрлотиниба, эверолимуса, фторурацила, гемцитабина, иксабепилона, леналидомида, метотрексата, митоксантрона, мутамицина, паклитаксела, помалидомида, ритуксимаба, тиотепы, винкрестина и винорелбина.

В конкретных вариантах осуществления, одно или более дополнительных химиотерапевтических средств выбирают из азациитидина, дексаметазона, доцетаксела, эрлотиниба, эверолимуса, паклитаксела и помалидомида.

Для лечения рака разработано большое количество комбинированных терапий. В конкретных вариантах осуществления, соединения по изобретению могут быть совместно введены в форме комбинированной терапии. Примеры комбинированных терапий, при которых соединения по изобретению могут быть совместно введены, показаны в таблице 3.

Таблица 3: Примеры комбинированных терапий для лечения рака.

Название комбинированной терапии	Терапевтические средства
ABV	Доксорубицин, блеомицин, винбластин
ABVD	Доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
AC (грудная железа)	Доксорубицин, циклофосфамид
AC (саркома)	Доксорубицин, цисплатин
AC (нейробластома)	Циклофосфамид, доксорубицин
ACE	Циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
ACe	Циклофосфамид, доксорубицин
AD	Доксорубицин, дакарбазин

AP	Доксорубицин, цисплатин
ARAC-DNR	Цитарабин, даунорубицин
B-CAVe	Блеомицин, ломустин, доксорубицин, винбластин
BCVPP	Кармустин, циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизон
BEACOPP	Блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон, филграстим
BER	Блеомицин, этопозид, цисплатин
BIP	Блеомицин, цисплатин, ифосфамид, месна
BOMP	Блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
CA	Цитарабин, аспарагиназа
CAVO	Цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкристин
CAF	Циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил
CAL-G	Циклофосфамид, даунорубицин, винкристин, преднизон, аспарагиназа
CAMP	Циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат, прокарбазин
CAP	Циклофосфамид, доксорубицин, дисплатин
CaT	Карбоплатин, п
CAV	Циклофосфамид, доксорубицин, винкристин
CAVE ADD	CAV и этопозид
CA-VP16	Циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
CC	Циклофосфамид, карбоплатин
CDDP/VP-16	Цисплатин, этопозид
CEF	Циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил
CEPP (B)	Циклофосфамид, этопозид, преднизон, с или без блеомицина
CEV	Циклофосфамид, этопозид, винкристин
CF	Цисплатин, фторурацил или карбоплатин фторурацил

CHAP	Циклофосфамид или циклофосфамид, альтретамин, доксорубицин, цисплатин
ChlVPP	Хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизон
CHOP	Циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон
CHOP-BLEO	Добавленный блеомицин к CHOP
CISCA	Циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CLD-BOMP	Блеомицин, цисплатин, винкристин, митомицин
CMF	Метотрексат, фторурацил, циклофосфамид
CMFP	Циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, преднизон
CMFVP	Циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
CMV	Цисплатин, метотрексат, винбластин
CNF	Циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил
CNOP	Циклофосфамид, митоксантрон, винкристин, преднизон
COB	Цисплатин, винкристин, блеомицин
CODE	Цисплатин, винкристин, доксорубицин, этопозид
COMLA	Циклофосфамид, винкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабин
COMP	Циклофосфамид, винкристин, метотрексат, преднизон
Схема Купера	Циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
COP	Циклофосфамид, винкристин, преднизон
COPE	Циклофосфамид, винкристин, цисплатин, этопозид
COPP	Циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон
CP (хронический лимфолейкоз)	Хлорамбуцил, преднизон

CP (рак яичников)	Циклофосфамид, цисплатин
CT	Цисплатин, паклитаксел
CVD	Цисплатин, винбластин, дакарбазин
CVI	Карбоплатин, этопозид, ифосфамид, месна
CVP	Циклофосфамид, винкристин, преднизон
CVPP	Ломустин, прокарбазин, преднизон
CYVADIC	Циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дакарбазин
DA	Даунорубицин, цитарабин
DAT	Даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DAV	Даунорубицин, цитарабин, этопозид
DCT	Даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DHAP	Цисплатин, цитарабин, дексаметазон
DI	Доксорубицин, ифосфамид
DTIC/Тамоксифен	Дакарбазин, тамоксифен
DVP	Даунорубицин, винкристин, преднизон
EAP	Этопозид, доксорубицин, цисплатин
EC	Этопозид, карбоплатин
EFP	Etoposie, фторурацил, цисплатин
ELF	Этопозид, лейковорин, фторурацил
EMA 86	Митоксантрон, этопозид, цитарабин
EP	Этопозид, цисплатин
EVA	Этопозид, винбластин
FAC	Фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид
FAM	Фторурацил, доксорубицин, митомицин
FAMTX	Метотрексат, лейковорин, доксорубицин
FAP	Фторурацил, доксорубицин, цисплатин
F-CL	Фторурацил, лейковорин
FEC	Фторурацил, циклофосфамид, эпирубицин
FED	Фторурацил, этопозид, цисплатин
FL	Флутамид, лейпролид
FZ	Флутамид, имплант гозерелина ацетата
NDMTX	Метотрексат, лейковорин

Неха-CAF	Альтретамин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
ICE-T	Ифосфамид, карбоплатин, этопозид, паклитаксел, месна
IDMTX/6-MP	Метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
IE	Ифосфамид, этопозид, месна
IfoVP	Ифосфамид, этопозид, месна
IRA	Ифосфамид, цисплатин, доксорубицин
M-2	Винкристин, кармустин, циклофосфамид, преднизон, мелфалан
MAC-III	Метотрексат, лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид
MASC	Метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, ломустин
MACOP-B	Метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, преднизон
MAID	Месна, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин
m-BACOD	Блеомицин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
MBC	Метотрексат, блеомицин, цисплатин
MC	Митоксантрон, цитарабин
MF	Метотрексат, фторурацил, лейковорин
MICE	Ифосфамид, карбоплатин, этопозид, месна
MINE	Месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид
mini-VEAM	Кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
MOBP	Блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
MOP	Мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин
MOPP	Мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон

МОРР/АВУ	Мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон, доксорубицин, блеомицин, винбластин
МР (множественная миелома)	Мелфалан, преднизон
МР (рак предстательной железы)	Митоксантрон, преднизон
МТХ/6-МО	Метотрексат, меркаптопурин
МТХ/6-МР/VP	Метотрексат, меркаптопурин, винкристин, преднизон
МТХ-СDDPAdr	Метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубицин
МV (рак молочной железы)	Митомицин, винбластин
МV (острый миелолейкоз)	Митоксантрон, этопозид
М-VAC Метотрексат	Винбластин, доксорубицин, цисплатин
MVP Митомицин	Винбластин, цисплатин
MVPP	Мехлорэтамин, винбластин, прокарбазин, преднизон
NFL	Митоксантрон, фторурацил, лейковорин
NOVP	Митоксантрон, винбластин, винкристин
OPА	Винкристин, преднизон, доксорубицин
OPPA	Добавляют прокарбазин к OPА.
PAC	Цисплатин, доксорубицин
PAC-I	Цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид
PA-CI	Цисплатин, доксорубицин
PC	Паклитаксел, карбоплатин или паклитаксел, цисплатин
PCV	Ломустин, прокарбазин, винкристин
PE	Паклитаксел, эстрамустин
PFL	Цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	Преднизон, винкристин, ломустин

ProMACE	Преднизон, метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид
ProMACE/cytaBOM	Преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкристин, метотрексат, лейковорин, котримоксазол
PRoMACE/MOPP	Преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
Pt/VM	Цисплатин, тенипозид
PVA	Преднизон, винкристин, аспарагиназа
PVB	Цисплатин, винбластин, блеомицин
PVDA	Преднизон, винкристин, даунорубицин, аспарагиназа
SMF	Стрептозоцин, митомицин, фторурацил
TAD	Мехлорэтамин, доксорубицин, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, преднизон
TCF	Паклитаксел, цисплатин, фторурацил
TIP	Паклитаксел, ифосфамид, месна, цисплатин
TTT	Метотрексат, цитарабин, гидрокортизон
Торо/СТХ	Циклофосфамид, топотекан, месна
VAB-6	Циклофосфамид, дактиномицин, винбластин, цисплатин, блеомицин
VAC	Винкристин, дактиномицин, циклофосфамид
VACAdr	Винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, дактиномицин, винкристин
VAD	Винкристин, доксорубицин, дексаметазон
VATH	Винбластин, доксорубицин, тиотепа, флуоксиместерон
VBAR	Винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизон
VBCMP	Винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VC	Винорелбин, цисплатин

VCAP	Винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, преднизон
VD	Винорелбин, доксорубицин
VelP	Винбластин, цисплатин, ифосфамид, месна
VIP	Этопозид, цисплатин, ифосфамид, месна
VM	Митомицин, винбластин
VMCP	Винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VP	Этопозид, цисплатин
V-TAD	Этопозид, тиогуанин, даунорубицин, цитарабин
5+2	Цитарабин, даунорубицин, митоксантрон
7+3	Цитарабин с даунорубицином или идарубицином или митоксантроном
"8 в 1"	Метилпреднизолон, винкристин, ломустин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитарабин, дакарбазин

В конкретных вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению могут быть совместно введены с иммуномодулирующим средством. Примеры иммуномодулирующих средств, с которыми соединения по настоящему изобретению могут быть введены при комбинированной терапии, включают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), интерфероны, имиквимод, IL-2, IL-7, IL-12, различные хемокины, синтетические цитозин-фосфат-гуанозин (CpG) олигодезоксинуклеотиды, глюканы и синтетические препараты, такие как апремиласт, CC-122, CC-11006, CC-10015, леналидомид, помалидомид и талидомид. В конкретных вариантах осуществления, иммуномодулирующее средство представляет собой аналог талидомида, такой как описанный в патентных документах WO 1999/46258, WO 2008/033567, WO 2010/093434, WO 2010/093605, WO 2011/100380 и WO 2012/097116.

В конкретных вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению могут быть совместно введены с противораковым средством, выбранным из ингибитора фермента

(такого как ингибитора киназы), ингибитора митоза, ДНК-модифицирующего средства и аналога цитидина. Примеры противораковых средств, с которыми соединения по настоящему изобретению могут быть введены при комбинированной терапии, включают ингибиторы сборки микротрубочек, ингибиторы АКТ, ингибиторы mTOR, ингибиторы MEK, ингибиторы RTK, ингибиторы ATM, ингибиторы ATR, ингибиторы PI3K, ингибиторы EGFR, ингибиторы V-Raf, ингибиторы C-kit, ДНК сшивающие средства, ДНК интеркалирующие средства и аналоги цитидина. В конкретных вариантах осуществления, противораковое средство представляет собой винкристин, карбоплатин, цисплатин, гемцитабин, MK2206, эверолимус, траметиниб, сунитиниб, сорафениб, BEZ235, паклитаксел, доцетаксел, эрлотиниб, селуметиниб, сиролимус, траметиниб, темсиролимус, пазопаниб или GSK1120212.

Для пролиферации раковых клеток необходим синтез липидов. В норме, ацетил-КоА, используемый для синтеза липидов, образуется из митохондриального пула пирувата, который образуется в результате гликолиза. Даже в гипоксических условиях, таких как условия, которые обычно обнаруживаются в опухолевой среде, превращение пирувата в ацетил-КоА внутри митохондрии является понижающе регулируемым. В недавно проведенных исследованиях было обнаружено, что в таких гипоксических условиях, клетки, наоборот, главным образом переключаются на использование каскада реакций, включающего восстановительное карбоксилирование альфа-кетоглутарата с образованием ацетил-КоА для синтеза липидов. Первая стадия этого каскада реакций включает превращение глутамина в глутамат под воздействием ферментов глутаминаз. Затем, глутамат превращается в альфа-кетоглутарат, и образовавшийся альфа-кетоглутарат превращается в изоцитрат на стадии восстановительного карбоксилирования, катализируемого ферментами изоцитратдегидрогеназами. Переключение на этот каскад реакций восстановительного карбоксилирования также происходит в некоторых клеточных линиях рака почки, которые содержат или поврежденную митохондрию, или нарушенный сигнал для индуцирования фермента, ответственного за превращение гликолитического пирувата в ацетил-КоА. Аналогичное переключение

происходит в клетках, подвергнутых воздействию ингибиторов дыхательной цепи митохондрий, таких как метформин, ротенон и антимицин. Поэтому, в некоторых вариантах осуществления этого изобретения, предлагается применение комбинаций ингибиторов дыхательной цепи митохондрий и ингибиторов глутаминазы, для того чтобы одновременно повысить зависимость раковых клеток от глутаминаза-зависимых каскадов реакций синтеза липидов и ингибировать именно эти каскады реакций.

Повышенную зависимость от гликолиза в опухолевых клетках можно объяснить, по видимому, тем, что в гипоксических условиях опухолевой среды нарушается митохондриальное дыхание. Кроме того, истощение запасов глюкозы индуцирует апоптоз в клетках, трансформированных онкогеном МУС. Эти факты позволяют предположить, что ингибирование гликолиза могло бы иметь терапевтическое значение для предотвращения пролиферации раковых клеток. В настоящее время имеется много подтвержденных результатами исследований ингибиторов гликолиза. Однако, доступные ингибиторы гликолиза обычно не обладают высокой активностью, и, поэтому, при их применении требуется использование высоких доз, которые могут приводить к высоким уровням системной токсичности. Так как раковые клетки обычно используют как глюкозу, так и глутамин, в более высоких количествах, чем нормальные клетки, то нарушение использования метаболитов каждого из этих веществ, по-видимому, будет давать синергетический эффект. Поэтому, в некоторых вариантах осуществления этого изобретения, предлагается применение комбинаций ингибиторов каскада реакций гликолиза и ингибиторов глутаминазы. Такие ингибиторы гликолиза включают 2-деоксиглюкозу, лонидамин, 3-бромпируват, иматиниб, окситиамин, рапамицин и их фармакологические эквиваленты. Гликолиз может быть ингибирован косвенно путем истощения запасов НАД⁺ в результате повреждения ДНК, индуцированного ДНК-алкилирующими средствами, через каскад реакций, активированный поли(АДФ-рибоза)полимеразой. Поэтому, в одном варианте осуществления этого изобретения, предлагается применение комбинации ДНК-алкилирующих средств и ингибиторов глутаминазы. Раковые клетки

используют каскад пентозофосфатных реакций наряду с каскадом гликолитических реакций для создания метаболических промежуточных соединений, образующихся из глюкозы. Поэтому, в другом варианте осуществления этого изобретения, предлагается применение комбинации ингибиторов пентозофосфата, таких как 6-аминоникотинамид, вместе с ингибиторами глутаминазы.

В конкретных вариантах осуществления, соединение по изобретению может быть введено (например, перорально введено при приеме пищи) совместно с использованием нехимических методов лечения рака. В конкретных вариантах осуществления, соединение по изобретению может быть введено совместно с проведением лучевой терапии. В конкретных вариантах осуществления, соединение по изобретению может быть введено совместно с проведением хирургического вмешательства, термоабляции, терапии фокусированным ультразвуком, криотерапии или их комбинации.

В конкретных вариантах осуществления, различные соединения по изобретению могут быть совместно введены с одним или более другими соединениями по изобретению. Более того, такие комбинации могут быть совместно введены с другими терапевтическими средствами, такими как другие средства, применяемые для лечения рака, иммунологических или неврологических заболеваний, такие как средства, указанные выше.

В конкретных вариантах осуществления, способ лечения или предотвращения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции может включать пероральное введение соединения по изобретению, например, ингибитора глутаминазы, любой из формул I-III или формул IV-VI (например, соединения любой из формул (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (Vc), (VI), (VIa), (VIb) или (VIc)), или его фармацевтически приемлемой соли, например, при приеме пищи, совместно с иммуномодулирующим средством.

В конкретных вариантах осуществления, совместное введение иммуномодулирующего средства и соединения по изобретению (то есть, ингибитора глутаминазы) позволяет достигать более сильного эффекта по сравнению с индивидуальным введением

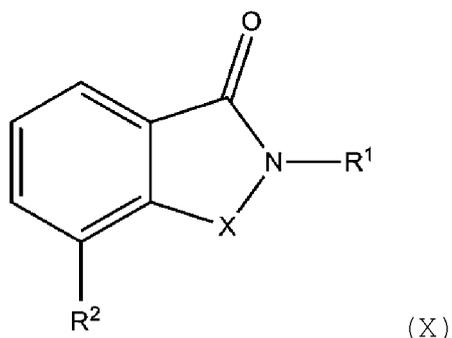
иммуномодулирующего средства или ингибитора глутаминазы в качестве единственного средства.

В конкретных вариантах осуществления, совместное введение иммуномодулирующего средства и ингибитора глутаминазы позволяет достигать дополнительного эффекта.

В конкретных вариантах осуществления, совместное введение иммуномодулирующего средства и ингибитора глутаминазы позволяет достигать синергетического эффекта.

В конкретных вариантах осуществления изобретения, иммуномодулирующее средство вводят одновременно с ингибитором глутаминазы. В конкретных вариантах осуществления, иммуномодулирующее средство вводят в течение приблизительно от 5 минут до приблизительно 168 часов до или после введения ингибитора глутаминазы.

В конкретных вариантах осуществления, иммуномодулирующее средство имеет структурную формулу X:

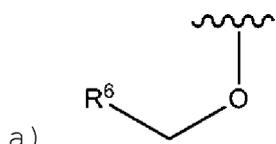


или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, и/или стереоизомер, где:

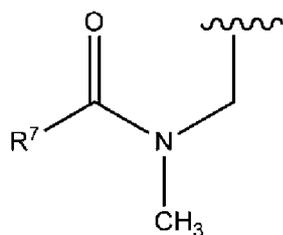
X представляет собой C=O или CH₂;

R¹ представляет собой гетероциклил, такой как 2,6-диоксопиперидин-3-ил, или аралкил, такой как сульфонил-замещенный аралкил, и

R² независимо представляет собой водород, аминогруппу, ациламиногруппу, алкиламиногруппу, или представляет собой один из следующих фрагментов:



, где R⁶ представляет собой замещенный или незамещенный фенил, арил или гетероарил, или



b) CH_3 , где R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, циклоалкил, NH-Ar , где Ar представляет собой фенил или замещенный фенил, или NR^8R^9 , где R^8 и R^9 могут независимо представлять собой H или C_1 - C_6 -алкил.

В конкретных вариантах осуществления, иммуномодулирующее средство представляет собой апремиласт, леналидомид, помалидомид, талидомид, СС-11006 или СС-10015.

В конкретных вариантах осуществления, рак, подвергаемый лечению способами по изобретению, является резистентным к иммуномодулирующему средству. В конкретных вариантах осуществления, рак является резистентным к соединению, имеющему структурную формулу (X). В конкретных вариантах осуществления, рак является резистентным к апремиласту, леналидомиду, помалидомиду, талидомиду, СС-11006 или СС-10015.

В конкретных вариантах осуществления, в изобретении предлагаются способы лечения миелопролиферативного заболевания, включающие пероральное введение субъекту ингибитора глутаминазы при приеме пищи, где ингибиторы глутаминазы описаны выше.

В конкретных вариантах осуществления, миелопролиферативное заболевание выбирают из хронического эозинофильного лейкоза, хронического миелолейкоза (СМЛ), хронического нейтрофильного лейкоза, эссенциальной тромбоцитемии, истинной полицитемии и миелофиброза.

В конкретных вариантах осуществления, миелопролиферативное заболевание, подвергаемое лечению способами по изобретению, является резистентным к иммуномодулирующему средству. В конкретных вариантах осуществления, миелопролиферативное заболевание является резистентным к соединению, имеющему структурную формулу (X). В конкретных вариантах осуществления, миелопролиферативное заболевание является резистентным к апремиласту, леналидомиду, помалидомиду, талидомиду, СС-11006 или СС-10015.

В конкретных вариантах осуществления, в изобретении предлагаются способы лечения или предотвращения иммунозависимого заболевания, включающие пероральное введение субъекту ингибитора глутаминазы при приеме пищи, где ингибиторы глутаминазы описаны выше.

В конкретных вариантах осуществления, иммунозависимое заболевание выбирают из анкилозирующего спондилита, болезни Крона, узловатой лепрозной эритемы (ENL), реакции "трансплантат против хозяина" (GVHD), синдрома истощения при ВИЧ-инфекции, эритематозной волчанки, состояния после перенесенной полицитемии, псориаза, псориатического артрита, рецидивирующих афтозных язв, ревматоидного артрита (RA), тяжелого рецидивирующего афтозного стоматита и системного склероза.

В конкретных вариантах осуществления, иммунозависимое заболевание, подвергаемое лечению способами по изобретению, является резистентным к иммуномодулирующему средству. В конкретных вариантах осуществления, иммунозависимое заболевание является резистентным к соединению, имеющему структурную формулу (X). В конкретных вариантах осуществления, иммунозависимое заболевание является резистентным к апремиласту, леналидомиду, помалидомиду, талидомиду, СС-11006 или СС-10015.

Способы лечения или предотвращения рака, миелопролиферативного заболевания или иммунозависимого заболевания могут дополнительно включать введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств, описанных выше.

В конкретных предпочтительных вариантах осуществления, дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой дексаметазон.

В конкретных вариантах осуществления, в изобретении предлагаются способы лечения вирусной инфекции с помощью ингибитора глутаминазы, где вирус представляет собой оспу, вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, корь, ветряную оспу, гепатит, грипп, вирус папилломы человека, опоясывающий лишай, лишай, полиомиелит, бешенство, лихорадку Эбола, вирусную лихорадку, вирус иммунодефицита человека, герпетическую

лихорадку, тяжелый острый респираторный синдром, лихорадку денге, вирус Эпштейна-Барра, аденовирус, птичий грипп, вирус гриппа типа А, вирус гриппа типа В, корь, вирус парагриппа, респираторный синцитиальный вирус (RSV), риновирус, тяжелый острый респираторный синдром, ассоциированный с коронавирусом, вирус коксаки, энтеровирус, вирус полиомиелита, ротавирус, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус диареи крупного рогатого скота (суррогатный), герпетическую лихорадку 1, герпетическую лихорадку 2, человеческий цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, вирус иммунодефицита человека 1, вирус иммунодефицита человека 2, вирус иммунодефицита обезьян, вирус иммунодефицита обезьяны-человека, птичий грипп, вирус денге, хантавирус, вирус геморрагической лихорадки, вирус лимфоцитарного хориоменингита, суррогатный вирус натуральной оспы (коровьей оспы, оспы обезьян, оспы кроликов), вирус осповакцины, вирус венесуэльского энцефалита лошадей (VEE), вирус Западного Нила или вирус желтой лихорадки.

III. Лекарственные наборы

В конкретных вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается лекарственный набор, включающий: а) одну или более лекарственных форм с разовой дозой соединения по изобретению; б) одну или более лекарственных форм с разовой дозой упомянутого выше химиотерапевтического средства; и с) инструкции по введению соединения по изобретению и химиотерапевтического средства. В инструкции может быть указано, что соединение следует принимать при приеме пищи. Например, в инструкции может быть указано, что соединение следует принимать после приема пищи. В инструкции может быть указано, что соединение следует принимать один, два или три раза в сутки, например, при приеме пищи или после приема пищи.

В настоящем изобретении предлагается лекарственный набор, включающий:

а) фармацевтическую композицию (например, одну или более лекарственных форм с разовой дозой), включающую соединение по изобретению; и

б) инструкции по введению фармацевтической композиции,

например, для лечения или предотвращения любого из описанных выше состояний, где в инструкциях указано, что соединение следует принимать при приеме пищи или после приема пищи.

В конкретных вариантах осуществления, лекарственный набор дополнительно включает инструкции по введению фармацевтической композиции, включающей соединение по изобретению, совместно с упомянутым выше химиотерапевтическим средством. В конкретных вариантах осуществления, лекарственный набор дополнительно включает вторую фармацевтическую композицию (например, в виде лекарственных форм с разовой дозой), включающую упомянутое выше химиотерапевтическое средство.

IV. Фармацевтические композиции

Композиции и способы по настоящему изобретению могут применяться для лечения индивидуума, если он в этом нуждается. В конкретных вариантах осуществления, индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или не животному, такому как человек, предпочтительно вводить композицию или соединение в форме фармацевтической композиции, включающей, например, соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны и включают, например, водные растворы, такие как вода или забуференный физиологический раствор, или другие растворители или среды, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры. Могут быть отобраны вспомогательные вещества, например, для осуществления замедленного высвобождения лекарственного средства. Фармацевтическая композиция может находиться в виде дозированной лекарственной формы, такой как таблетка, капсула (в том числе заполненная гранулами капсула и желатиновая капсула), гранула, лиофилизированное вещество для растворения, порошок, раствор, сироп или другие подобные формы.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые вещества, которые применяют, например, для стабилизации, повышения растворимости или улучшения всасывания соединения, такого как соединение по изобретению. Такие физиологически приемлемые вещества включают, например,

углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие вещества, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества.

Фармацевтическая композиция (фармацевтический препарат) может быть введена пациенту перорально (например, в форме водных или неводных растворов или суспензий, таблеток, капсул (в том числе заполненных гранулами капсул и желатиновых капсул), болюсов, порошков, гранул, паст). В конкретных вариантах осуществления, соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Более подробную информацию по поводу подходящих способов введения и соответствующих им композиций можно найти, например, в патентных документах U.S. Pat. Nos. 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в цитируемых в них патентах (содержание которых включено в изобретение путем ссылки на них).

Композиции могут быть для удобства представлены в виде лекарственной формы с однократной дозировкой и могут быть приготовлены любыми известными в фармацевтике методами. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя с получением лекарственной формы с однократной дозировкой, будет меняться в зависимости от реципиента, подвергаемого лечению, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя с получением лекарственной формы с однократной дозировкой, обычно будет составлять такое количество соединения, которое обеспечивает достижение терапевтического эффекта. Обычно, в расчете на сто процентов, это количество может изменяться от приблизительно 1 процента до приблизительно девяносто девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно, от приблизительно 5 процентов до приблизительно 70 процентов, наиболее предпочтительно, от приблизительно 10 процентов до приблизительно 30 процентов.

Методы приготовления этих лекарственных форм или композиций включают стадию смешения активного соединения, такого как соединение по изобретению, с носителем и, необязательно, с одним

или более вспомогательными ингредиентами. Обычно, лекарственные формы готовят путем равномерного и тщательного смешения соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или с тонко измельченными твердыми носителями, или и с теми и другими, и затем, в случае необходимости, формования продукта.

Лекарственные формы по изобретению, применяемые для перорального введения, могут представлять собой капсулы (в том числе заполненные гранулами капсулы и желатиновые капсулы), крахмальные капсулы, пилюли, таблетки, леденцы (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагакантовой камеди), лиофилизированное вещество, порошки, гранулы или раствор или суспензию в водной или неводной жидкости, или жидкую эмульсию типа "масло в воде" или "вода в масле", или эликсир или сироп, или пастилки (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахарозы и аравийской камеди) и/или полоскания для рта и другие подобные формы, каждая из которых содержит заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения могут быть также введены в форме болюса, лекарственной каши или пасты.

Для приготовления твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (в том числе заполненных гранулами капсул и желатиновых капсул), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и других подобных форм), активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или с любым из приведенных далее: (1) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) смачивающими средствами, такими как глицерин; (4) веществами для улучшения распадаемости таблеток, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлителями растворения, такими как парафин; (6) ускорителями всасывания, такими как четвертичные

аммониевые соединения; (7) увлажняющими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеролмоностеарат; (8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси; (10) комплексообразующими веществами, такими как, модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) окрашивающими средствами. В случае капсул (в том числе заполненных гранулами капсул и желатиновых капсул), таблеток и пиллюль, фармацевтические композиции могут также включать буферные вещества. Твердые композиции аналогичного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, в которых применяют такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и другие подобные вспомогательные вещества.

Таблетка может быть приготовлена методом прессования или формования, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, вещества для улучшения распадаемости таблеток (например, натрия крахмалгликолята или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного вещества или диспергирующего вещества. Сформованные таблетки могут быть приготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

На таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (в том числе заполненные гранулами капсулы и желатиновые капсулы), пиллюли и гранулы, может быть необязательно нанесена насечка или они могут быть приготовлены с нанесенными покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в фармацевтике. Они могут быть также приготовлены таким образом, чтобы обеспечивать замедленное или

контролируемое высвобождение активного ингредиента, при их использовании, например, с гидроксипропилметилцеллюлозой в различных соотношениях для обеспечения требуемого профиля высвобождения, с другими полимерными матрицами, липосомами и/или микросферами. Они могут быть подвергнуты стерилизации, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или некоторой другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением. Эти композиции могут также необязательно содержать затемняющие вещества, и они могут представлять собой композицию, высвобождающую активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в конкретной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, в режиме замедленного высвобождения. Примеры веществ, в которые могут быть заключены композиции, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может быть также микроинкапсулирован, в случае необходимости, с помощью одного или более из упомянутых выше вспомогательных веществ.

Жидкие лекарственные формы, применяемые для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизаты для растворения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в фармацевтике, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло из проросших зерен, оливковое масло, касторовое масло и сезамовое масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирной кислоты и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие

вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, вещества, корректирующие вкус и запах, окрашивающие вещества, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие вещества, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовую камедь и их смеси.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и другие подобные полиолы), и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Соответствующая текучесть может быть обеспечена, например, путем использования материалов для формирования покрытий, таких как лецитин, путем получения частиц требуемого размера в случае дисперсий, и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, увлажняющие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено путем введения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и других подобных средств. Может быть также желательным введение в композиции изотонических веществ, таких как сахара, хлорид натрия и другие подобные вещества. Кроме того, может быть получена инъеклируемая фармацевтическая форма для пролонгированного всасывания путем добавления веществ, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Для использования в способах по настоящему изобретению, активные соединения могут быть введены в чистом виде или в форме фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в

фармацевтических композициях могут быть изменены, для того чтобы иметь количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения без оказания токсического воздействия на пациента.

Выбранные уровни дозирования будут зависеть от ряда факторов, включающих активность используемого конкретного соединения или комбинации соединений, или его сложного эфира, соли или амида, способ введения, время введения, скорость экскреции используемого конкретного соединения (соединений), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с применяемым конкретным соединением (соединениями), возраст, пол, массу, состояние, общее состояние здоровья и перенесенные ранее заболевания пациента, подвергаемого лечению, и другие подобные факторы, хорошо известные в медицине.

Лечащий врач или ветеринар с обычным уровнем квалификации может легко определить и прописать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, лечащий врач или ветеринар может начать лечение с уровней доз фармацевтической композиции или соединения, которые ниже, чем уровни доз, необходимые для достижения требуемого терапевтического эффекта, и затем постепенно повышать дозу до достижения требуемого эффекта.

Обычно, применяемая суточная доза активного соединения, используемого в композициях и способах по изобретению, будет представлять собой такое количество соединения, которое является самой низкой дозой, которая эффективна для достижения терапевтического эффекта. Обычно, такая эффективная доза будет зависеть от описанных выше факторов.

При необходимости, эффективная суточная доза активного соединения может быть введена в форме одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно через соответствующие интервалы времени в течение суток, необязательно, в виде лекарственных форм с однократной дозировкой. В конкретных вариантах осуществления настоящего

изобретения, активное соединение может быть введено два или три раза в сутки. В предпочтительных вариантах осуществления, активное соединение может быть введено один раз в сутки.

Пациентом, которого подвергают этому лечению, является любое нуждающееся в лечение животное, в том числе приматы, в частности, люди, и другие млекопитающие, такие как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и, обычно, домашняя птица и домашние животные.

В конкретных вариантах осуществления, соединения по изобретению могут применяться в одиночку или вводиться совместно с другим типом терапевтического средства.

Это изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей соединений по настоящему изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. В конкретных вариантах осуществления, предполагаемые соли по изобретению включают, но этим не ограничивая, соли с алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмонием. В конкретных вариантах осуществления, предполагаемые соли по изобретению включают, но этим не ограничивая, соли с L-аргинином, бенетамином, бензатином, бетаином, гидроксидом кальция, холином, динолом, диэтаноломином, диэтиламином, 2-(диэтиламино)этанолом, этаноламином, этилендиамином, N-метилглюкамином, гидрабамином, 1H-имидазолом, литием, L-лизином, магнием, 4-(2-гидроксиэтил)морфолином, пиперазином, калием, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидином, натрием, триэтаноломином, трометамином и цинком. В конкретных вариантах осуществления, предполагаемые соли по изобретению включают, но этим не ограничивая, соли с Na, Ca, K, Mg, Zn или с другими металлами.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут также существовать в форме различных сольватов, таких как сольваты с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и другими подобными растворителями. Могут быть также приготовлены смеси таких сольватов. Сольват может образовываться в результате присоединения молекул растворителя при проведении кристаллизации, который обычно используется при приготовлении соли или кристаллизации, или молекул дополнительного

растворителя, добавляемого к этому растворителю. В композициях могут также присутствовать увлажняющие вещества, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие вещества, вещества для облегчения выемки таблеток из форм, вещества для нанесения покрытий, подсластители, вещества, корректирующие вкус и запах, и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и другие подобные соединения; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и другие подобные соединения; и (3) вещества, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и другие подобные соединения.

V. Способы

В некоторых аспектах, изобретение относится к способу лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающему пероральное введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V и/или формулы VI, где соединение вводят при приеме пищи. Соединение может представлять собой, например, любое одно из соединений, приведенных в таблицах 1 или 2, или в приложении А.

В некоторых аспектах, изобретение относится к способу лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающему пероральное введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V и/или формулы VI, где соединение вводят с пищей. Соединение может представлять собой, например, любое одно из соединений, приведенных в таблицах 1 или 2, или в приложении А.

В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится

к способу лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающему пероральное введение соединения формулы I, формулы II, формулы III, формулы IV, формулы V и/или формулы VI, где соединение вводят субъекту на полный желудок. Соединение может представлять собой, например, любое одно из соединений, приведенных в таблицах 1 или 2, или в приложении А.

В конкретных вариантах осуществления, субъектом является млекопитающее. В конкретных предпочтительных вариантах осуществления, субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления, соединение вводят перорально субъекту (например, человеку) в период времени от 30 минут до принятия внутрь пищи до 6 часов после принятия внутрь пищи, например от 30 минут до принятия внутрь пищи до 5 часов после принятия внутрь пищи, от 30 минут до принятия внутрь пищи до 4 часов после принятия внутрь пищи, от 30 минут до принятия внутрь пищи до 3 часов после принятия внутрь пищи, от 30 минут до принятия внутрь пищи до 2 часов после принятия внутрь пищи, или от 30 минут до принятия внутрь пищи до 1 часа после принятия внутрь пищи. Предпочтительно, чтобы соединение вводилось субъекту в период времени от 30 минут до принятия внутрь пищи до 90 минут после принятия внутрь пищи, например, от 20 минут до принятия внутрь пищи до 90 минут после принятия внутрь пищи, от 20 минут до принятия внутрь пищи до 60 минут после принятия внутрь пищи, от 10 до принятия внутрь пищи до 60 минут после принятия внутрь пищи, от 5 минут до принятия внутрь пищи до 60 минут после принятия внутрь пищи, или от 5 минут до принятия внутрь пищи до 30 минут после принятия внутрь пищи.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает пероральное введение ингибитора глутаминазы (например, предпочтительно, соединения формулы III) субъекту (например, человеку), предпочтительно, на полный желудок, где от 100 мг до 10 г соединения вводят перорально в сутки. Например, суточная пероральная доза соединения может составлять от 100 мг до 5000 мг, например, от 200 мг до 4000 мг, от 300 мг до 3000 мг, от 600 мг до 2400 мг, от 800 мг до 2200 мг, от 1000 мг до 2000 мг или

от 1200 мг до 1800 мг, или приблизительно 1600 мг.

В некоторых вариантах осуществления, способ включает пероральное введение соединения формулы III, и от 100 мг до 10 г соединения вводят перорально в сутки. Например, от 100 мг до 5000 мг соединения может быть введено перорально в сутки, например, от 200 мг до 4000 мг, от 300 мг до 3000 мг, от 600 мг до 2400 мг, от 800 мг до 2200 мг, от 1000 мг до 2000 мг, от 1200 мг до 1800 мг, или приблизительно 1600 мг.

В некоторых вариантах осуществления, суммарную эквивалентную дозу от 100 мг до 10 г соединения формулы III вводят перорально в сутки. Термин "суммарная доза" относится к суммарному количеству соединения, вводимого, например, в сутки. Например, если дозу 600 мг соединения вводят два раза в сутки, то суммарная доза составляет 1200 мг в сутки. Термин "эквивалентное количество соединения формулы III" относится к введению количества соединения, которое имеет такую же эффективность, как количество соединения формулы III. Например, если первое соединение, такое как соединение формулы I, II, IV, V или VI, имеет такую же эффективность, как соединение формулы III, то тогда эквивалент первого соединения равен аналогичному количеству соединения формулы III, например, 600 мг первого соединения является эквивалентными 600 мг соединения формулы III. Аналогично, если второе соединение имеет, например, эффективность в два раза выше, чем эффективность соединения формулы III, то тогда эквивалент второго соединения равен половине количества соединения формулы III, например, 300 мг второго соединения является эквивалентными 600 мг соединения формулы III.

Предпочтительно, чтобы ингибитор глутаминазы вводился субъекту вместе с пищей (то есть, желудок субъекта был полон).

В некоторых вариантах осуществления, суммарную эквивалентную дозу от приблизительно 100 мг до приблизительно 5000 мг ингибитора глутаминазы (например, предпочтительно, соединения формулы III) вводят субъекту (например, человеку) перорально в сутки. В примерах вариантов осуществления, суммарная доза эквивалентна от приблизительно 200 мг до

приблизительно 4000 мг, от приблизительно 300 мг до
приблизительно 3000 мг, от приблизительно 400 мг до
приблизительно 2800 мг, от приблизительно 600 мг до
приблизительно 2400 мг, от приблизительно 800 мг до
приблизительно 2200 мг, от приблизительно 1000 мг до
приблизительно 2000 мг, от приблизительно 1000 мг до
приблизительно 1800 мг, от приблизительно 1200 мг до
приблизительно 1800 мг, от приблизительно 1200 мг до
приблизительно 1600 мг. В конкретных предпочтительных вариантах
осуществления, соединение формулы III вводят перорально
подвергаемому лечению человеку два раза в сутки в суммарной дозе
1600 мг. Предпочтительно, чтобы подвергаемый лечению человек
находился в состоянии с полным желудком. В конкретных
предпочтительных вариантах осуществления, соединение вводят
вместе с пищей.

В некоторых вариантах осуществления, суммарную
эквивалентную дозу от приблизительно 100 мг до приблизительно
5000 мг соединения формулы III вводят субъекту (например,
человеку) перорально в сутки. В примерах вариантов
осуществления, суммарная доза эквивалентна от приблизительно 200
мг до приблизительно 4000 мг, от приблизительно 300 мг до
приблизительно 3000 мг, от приблизительно 400 мг до
приблизительно 2800 мг, от приблизительно 600 мг до
приблизительно 2400 мг, от приблизительно 800 мг до
приблизительно 2200 мг, от приблизительно 1000 мг до
приблизительно 2000 мг, от приблизительно 1000 мг до
приблизительно 1800 мг, от приблизительно 1200 мг до
приблизительно 1800 мг, от приблизительно 1200 мг до
приблизительно 1600 мг. В конкретных предпочтительных вариантах
осуществления, соединение формулы III вводят перорально
подвергаемому лечению человеку два раза в сутки в суммарной дозе
1600 мг. Предпочтительно, чтобы подвергаемый лечению человек
находился в состоянии с полным желудком, например, соединение
вводили с пищей.

В некоторых вариантах осуществления, от 100 мг до 10 г
соединения вводят в сутки. Например, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250

мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг, 1950 мг, 2000 мг, 2100 мг, 2200 мг, 2250 мг, 2300 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2550 мг, 2600 мг, 2700 мг, 2800 мг, 2850 мг, 2900 мг, 3000 мг, 4000 мг, 5000 мг, 6000 мг, 7000 мг, 8000 мг, 9000 мг, или 10000 мг могут быть введены в сутки. В конкретных предпочтительных вариантах осуществления, 1200 мг соединения вводят в сутки, например, двумя дозами по 600 мг каждая. В некоторых вариантах осуществления, 1800 мг соединения вводят в сутки, например, тремя дозами по 600 мг каждая. В других предпочтительных вариантах осуществления, 1600 мг соединения вводят субъекту (например, человеку) в сутки, например, двумя дозами по 800 мг каждая. Предпочтительно, чтобы каждое введение включало прием пищи.

В некоторых вариантах осуществления, соединение вводят один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки. В предпочтительных вариантах осуществления, соединение вводят два раза в сутки или три раза в сутки, например, каждый раз с пищей. В более предпочтительных вариантах осуществления, соединение вводят два раза в сутки, например, каждый раз с пищей.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Сравнение доз различной величины

Соединение формулы III (CB-839) вводили перорально пятнадцати человекам с острым лейкозом в течение 22 дней. Соединение вводили три раза в сутки ("TID") при дозах в диапазоне от 100 мг в дозе до 1000 мг в дозе (то есть, суммарно от 300 мг до 3000 мг соединения в сутки). Определяли уровни соединений в плазме крови в 1, 15 и 22 день. Реципиенты получали соединение на пустой желудок в 1 и 15 день (например, без принятия пищи, как это определено в изобретении) и на полный желудок на 22 день (например, с принятием пищи, как это определено в изобретении). Введение соединения на пустой желудок состояло из перорального

введения первой дозы за 1 час до завтрака 1, перорального введения второй дозы в 3 часа после полудня, и перорального введения третьей дозы перед отходом ко сну. С ростом дозы наблюдалось увеличение время воздействия препарата (фигуры 1 и 2). Было обнаружено, что равновесная концентрация СВ-839 в плазме крови на 15 день постоянно превышала 250 нМ у большинства пациентов, получавших дозу 600 мг три раза в сутки и более высокую (фигура 2), которая, как было показано ранее, является терапевтически эффективной концентрацией в плазме. Было обнаружено, что мононуклеары периферической крови (РВМС) у трех пациентов, подвергнутых лечению дозами 600, 800 и 1000 мг три раза в сутки, имели от 10 до 58% лейкозных бластных клеток и характеризовались >94% ингибированием активности глутаминазы. При введении СВ-839 в дозе 600 мг два раза в сутки при приеме пищи, величина C_{max} достигалась в течение 2-6 часов, и уровни соединения в плазме крови превышали 450 нМ у всех пациентов, что указывает на то, что прием на полный желудок дает в результате более высокое время воздействия препарата (фигура 2).

Пример 2: Сравнение введения на полный и пустой желудок

Каждому пациенту из примера 1, которого оставляли для участия в испытании, вводили 600 мг соединения формулы III перорально два раза в сутки ("BID") при приеме пищи каждый день после 22 дня испытания (то есть, 1200 мг соединения в сутки). Уровни соединения в плазме крови определяли в 1, 15 и 22 день при дозировании два раза в сутки для сравнения с результатами испытаний в примере 1. Фармакокинетические данные сравнивали с данными для пациентов, получавших 600 мг соединения три раза в сутки на пустой желудок (то есть, 1800 мг соединения в сутки без принятия пищи, как это определено в изобретении), и данными для пациентов, получавших 600 мг два раза в сутки на полный желудок (то есть, 1200 мг соединения в сутки при принятии пищи, как это определено в изобретении). Эти данные подтвердили, что каждая группа характеризовалась одним и тем же временем воздействия соединения, несмотря на то, что группа, который вводили соединение на полный желудок, получала меньшее количество соединения в сутки, чем группа, который вводили соединение на

пустой желудок (фигуры 4 и 5).

Пример 3: Результаты

В примерах 1 и 2 не было выявлено дозолимитирующей токсичности, а связанные с проведением лечения побочные эффекты, которые возникали у более чем 10% пациентов, включали повышение уровней трансаминазы (у 4 пациентов) и повышение уровней билирубина (у 2 пациентов). Считалось, что проявление 3 или более побочных эффектов у 10% субъектов не были связаны с лечением. Стабилизация заболевания в течение 4-10 циклов наблюдалась у 5 (33%) из 15 пациентов, на которых оценивали эффективность при всех уровнях дозы, при этом пациенты подвергались воздействию испытываемого лекарственного средства в среднем в течение 134 дней (то есть, в течение более чем 6 циклов; 1 цикл=21 день). У одного пациента наблюдалась полная ремиссия в костном мозге при неполном восстановлении мононуклеаров периферической крови после 6 циклов дозирования. Все пациенты со стабилизацией заболевания или в более лучшем состоянии были старше 65 лет и к ним нельзя было применять терапию с высокими дозами.

Пример 4: Фармакокинетика

СВ-839 вводили раковым больным в соответствии со схемой дозирования, приведенной на фигуре 6. Период полувыведения СВ-839 составлял приблизительно 4 часа. Воздействие обычно увеличивается с ростом дозы.

Как показано на фигурах 6-8, необходимые концентрации СВ-839 поддерживают путем уменьшения фармакокинетических изменений в результате использования схемы дозирования два раза в сутки на полный желудок.

Включение в изобретение содержания литературных источников путем ссылки на них

Содержание всех цитируемых в изобретении публикаций и патентов включено в настоящее изобретение путем ссылок на них, и это равносильно тому, что, если бы содержание каждой отдельной публикации или патента было бы конкретно и индивидуально включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее. В случае возникновения противоречий, приоритет имеет настоящее

изобретение и, в том числе, любые приводимые в нем определения.

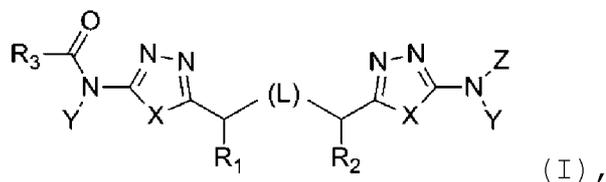
В частности, подходящие соединения для применения изобретения на практике и методы синтеза указанных соединений описаны в патентной литературе U.S. Patent No. 8604016, U.S. Patent Application Publication No. 2014/0194421 и U.S. Application Publication Nos. 2015/0004134, 2014/0142081 и 2014/0142146, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

Эквиваленты

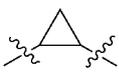
Выше были обсуждены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, но приведенное описание является только иллюстрацией и не ограничивает настоящее изобретение. После ознакомления с описанием и приведенными ниже пунктами формулы настоящего изобретения, для специалистов в этой области станет очевидной возможность существования многих вариантов изобретения. Полный объем изобретения должен определяться пунктами формулы изобретения вместе с полным объемом эквивалентов и описанием изобретения, так же как и такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающий пероральное введение соединения формулы I,



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S , SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ или , где любой атом водорода в CH или CH_2 фрагменте может быть заменен на алкил или алкокси, любой водород в NH фрагменте может быть заменен на алкил, и любой атом водорода в CH_2 фрагменте в CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2 может быть заменен на гидрокси;

X, независимо в каждом случае представляет собой S, O или $\text{CH}=\text{CH}$, где любой атом водорода в CH фрагменте может быть заменен на алкил;

Y, независимо в каждом случае представляет собой H или $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{R}_7$;

R_7 , независимо в каждом случае представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил, или гетероциклилалкокси;

Z представляет собой H или $\text{R}_3(\text{CO})$;

R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой H, алкил, алкокси или гидрокси;

R_3 , независимо в каждом случае представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, гетероарилоксиалкил или $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{N}(\text{R}_4)(\text{R}_5)$ или OR_6 , где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$;

R_4 и R_5 каждый независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный алкил, гидроксипалкил, ацил, аминокпалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$;

R_6 независимо в каждом случае представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксипалкил, аминокпалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$;

R_8 , R_9 и R_{10} каждый независимо представляет собой Н или замещенный или незамещенный алкил, гидроксипалкил, аминокпалкил, ациламино, ациламино, аминокпалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, или R_8 и R_9 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбоциклическую или гетероциклическую систему, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$; и

соединение предпочтительно вводить при приеме пищи.

2. Способ по п. 1, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 .

3. Способ по п. 1, где L представляет собой CH_2CH_2 .

4. Способ по любому одному из предшествующих пп., где Y представляет собой Н.

5. Способ по любому одному из предшествующих пп., где X, независимо в каждом случае представляет собой S или $CH=CH$, где любой атом водорода в CH фрагменте может быть заменен на алкил.

6. Способ по любому одному из предшествующих пп., где Z представляет собой $R_3(CO)$.

7. Способ по п. 6, где, в каждом случае присутствия, R_3 не является одинаковым.

8. Способ по любому одному из предшествующих пп., где R_1 и R_2 каждый представляет собой H.

9. Способ по любому одному из предшествующих пп., где R_3 независимо в каждом случае представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

10. Способ по любому одному из предшествующих пп., где R_3 независимо в каждом случае представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксиалкил, алкокси или алкоксиалкил.

11. Способ по п. 10, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, или гетероарил.

12. Способ по п. 10 или 11, где R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксиалкил или алкокси.

13. Способ по п. 1, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и R_3 независимо в каждом случае представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

14. Способ по п. 13, где, в каждом случае присутствия, R_3 является одинаковым.

15. Способ по п. 1, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $R_3(CO)$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и R_3 независимо в каждом случае представляет собой $C(R_8)(R_9)(R_{10})$, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидрокси, гидроксиалкил, алкокси или алкоксиалкил.

16. Способ по п. 15, где L представляет собой CH_2CH_2 .

17. Способ по п. 15 или 16, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил или гетероарил.

18. Способ по п. 17, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил.

19. Способ по любому одному из пп. 15-18, где R_{10} представляет собой гидроксигруппу, гидроксильную группу или алкоксигруппу.

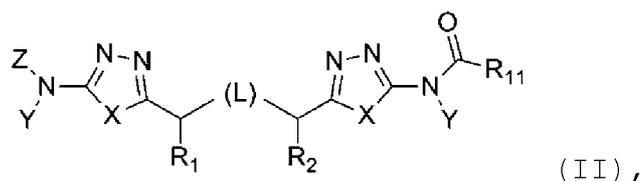
20. Способ по п. 19, где R_{10} представляет собой гидроксильную группу.

21. Способ по любому одному из пп. 15-20, где, в каждом случае присутствия, R_3 является одинаковым.

22. Способ по п. 1, где L представляет собой CH_2CH_2 , Y представляет собой H, X, независимо в каждом случае представляет собой S или $\text{CH}=\text{CH}$, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и R_3 , независимо в каждом случае представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

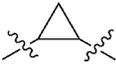
23. Способ по п. 22, где, в каждом случае присутствия, R_3 является одинаковым.

24. Способ лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающий пероральное введение соединения формулы II,



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2 , CH_2S ,

SCH_2 , CH_2NHCH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, или , где любой атом водорода в CH или CH_2 фрагменте может быть заменен на алкил или алкокси, любой водород в NH фрагменте может быть заменен на алкил, и любой атом водорода в CH_2 фрагменте в CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ или CH_2 может быть заменен на гидроксигруппу;

X независимо в каждом случае представляет собой S, O или

$\text{CH}=\text{CH}$, где любой атом водорода в CH фрагменте может быть заменен на алкил;

Y , независимо в каждом случае представляет собой H или $\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})R_7$;

R_7 независимо в каждом случае представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, алкокси, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклилалкил, арилалкил или гетероциклилалкокси;

Z представляет собой H или $R_3(\text{CO})$;

R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой H , алкил, алкокси или гидроксильная группа;

R_3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкокси, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси, гетероарилоксилалкил или $\text{C}(R_8)(R_9)(R_{10})$, $\text{N}(R_4)(R_5)$ или OR_6 , где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $\text{C}(\text{O})R_7$;

R_4 и R_5 каждый независимо в каждом случае представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, ацил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксилалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $\text{C}(\text{O})R_7$;

R_6 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, ациламиноалкил, алкенил, алкоксилалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксилалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $\text{C}(\text{O})R_7$;

R_8 , R_9 и R_{10} каждый независимо в каждом случае представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидроксильная группа;

гидроксиалкил, amino, ациламино, aminoалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, или R_8 и R_9 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют карбоциклическую или гетероциклическую систему, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$, и где, по меньшей мере, два из R_8 , R_9 и R_{10} не являются H;

R_{11} представляет собой арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, или R_{11} представляет собой $C(R_{12})(R_{13})(R_{14})$, $N(R_4)(R_{14})$ или OR_{14} , где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил, гидрокси, гидроксиалкил, amino, ациламино, aminoалкил, ациламиноалкил, алкоксикарбонил, алкоксикарбониламино, алкенил, алкокси, алкоксиалкил, арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, где любая свободная гидроксильная группа может быть подвергнута ацилированию с образованием $C(O)R_7$, и где оба R_{12} и R_{13} не являются H;

R_{14} представляет собой арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил; и

соединение предпочтительно вводить при приеме пищи.

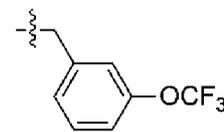
25. Способ по п. 24, где R_{11} представляет собой арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, и арильная или гетероарильная кольцевая система замещена с помощью или $-OSnF_2$, или $-OSnF_3$ и, необязательно, дополнительно замещена.

26. Способ по п. 24 или 25, где R_{14} представляет собой арил, арилалкил, арилокси, арилоксиалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилокси или гетероарилоксиалкил, и арильная или

гетероарильная кольцевая система замещена с помощью или $-\text{OCHF}_2$, или $-\text{OCF}_3$ и, необязательно, дополнительно замещена.

27. Способ по п. 25 или 26, где R_{11} представляет собой арилалкил, где арильное кольцо замещено с помощью $-\text{OCF}_3$.

28. Способ по п. 27, где R_{11} представляет собой трифторметоксибензил.



29. Способ по п. 28, где R_{11} представляет собой

30. Способ по любому одному из пп. 24-29, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 .

31. Способ по любому одному из пп. 24-30, где L представляет собой CH_2CH_2 .

32. Способ по любому одному из пп. 24-31, где каждый Y представляет собой H.

33. Способ по любому одному из пп. 24-32, где X представляет собой S или $\text{CH}=\text{CH}$, где любой атом водорода в CH фрагменте может быть заменен на алкил.

34. Способ по любому одному из пп. 24-33, где Z представляет собой $R_3(\text{CO})$.

35. Способ по п. 34, где R_3 и R_{11} не являются одинаковыми.

36. Способ по любому одному из пп. 24-35, где R_1 и R_2 каждый представляет собой H.

37. Способ по любому одному из пп. 24-36, где Z представляет собой $R_3(\text{CO})$, и R_3 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

38. Способ по п. 37, где Z представляет собой $R_3(\text{CO})$, и R_3 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилалкил.

39. Способ по п. 38, где Z представляет собой $R_3(\text{CO})$, и R_3 представляет собой замещенный или незамещенный пиридилалкил.

40. Способ по любому одному из пп. 24-36, где Z представляет собой $R_3(\text{CO})$, и R_3 представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, гетероарил или гетероаралкил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидрокси-, гидроксиалкил-, алкокси или

алкоксиалкил.

41. Способ по п. 40, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил или гетероарил.

42. Способ по п. 40 или 41, где R_{10} представляет собой гидроксид, гидроксидалкил или алкоксид.

43. Способ по любому из пп. 24-29, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , каждый Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и R_3 представляет собой замещенный или незамещенный арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

44. Способ по любому одному из пп. 24-29, где L представляет собой CH_2SCH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S или SCH_2 , каждый Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и R_3 представляет собой $\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, R_9 представляет собой H, и R_{10} представляет собой гидроксид, гидроксидалкил, алкоксид или алкоксиалкил.

45. Способ по п. 44, где L представляет собой CH_2CH_2 .

46. Способ по п. 44 или 45, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил, арилалкил или гетероарил.

47. Способ по п. 46, где R_8 представляет собой замещенный или незамещенный арил.

48. Способ по любому одному из пп. 44-47, где R_{10} представляет собой гидроксид, гидроксидалкил или алкоксид.

49. Способ по п. 48, где R_{10} представляет собой гидроксидалкил.

50. Способ по любому одному из пп. 25-29, где L представляет собой CH_2CH_2 , каждый Y представляет собой H, X представляет собой S, Z представляет собой $\text{R}_3(\text{CO})$, R_1 и R_2 каждый представляет собой H, и R_3 представляет собой арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

51. Способ по п. 50, где R_3 представляет собой гетероарилалкил.

52. Способ по любому одному из предшествующих пп.,

дополнительно включающий совместное введение иммуномодулирующее средство.

53. Способ по п. 52, где совместное введение иммуномодулирующего средства и соединения позволяет достигать более сильного эффекта по сравнению с индивидуальным введением иммуномодулирующего средства или соединения в случае монотерапии.

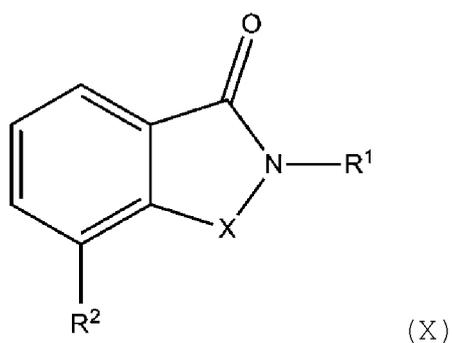
54. Способ по п. 53, где совместное введение иммуномодулирующего средства и соединения позволяет достигать дополнительного эффекта.

55. Способ по п. 53, где совместное введение иммуномодулирующего средства и соединения позволяет достигать синергетического эффекта.

56. Способ по любому одному из пп. 52-55, где иммуномодулирующее средство и соединение вводят одновременно.

57. Способ по любому одному из пп. 52-55, где иммуномодулирующее средство вводят в течение от приблизительно 5 минут до приблизительно 168 часов до или после введения соединения.

58. Способ по любому одному из пп. 52-57, где иммуномодулирующее средство имеет структурную формулу X:



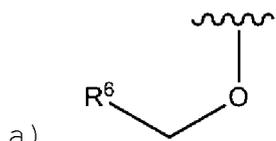
или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, и/или стереоизомер, где:

X представляет собой C=O или CH₂;

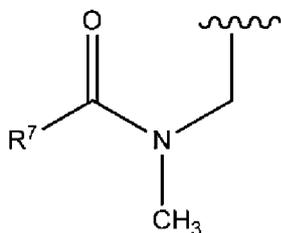
R¹ представляет собой гетероцикл, такой как 2,6-диоксопиперидин-3-ил, или аралкил, такой как сульфонил-замещенный аралкил, и

R² независимо представляет собой водород, аминогруппу, ациламиногруппу, алкиламиногруппу или представляет собой один из

следующих фрагментов:



, где R^6 представляет собой замещенный или незамещенный фенил, арил или гетероарил, или



, где R^7 представляет собой C_1-C_6 алкил, циклоалкил, $NH-Ar$, где Ar представляет собой фенил или замещенный фенил, или NR^8R^9 , где R^8 и R^9 могут независимо представлять собой H или C_1-C_6 -алкил.

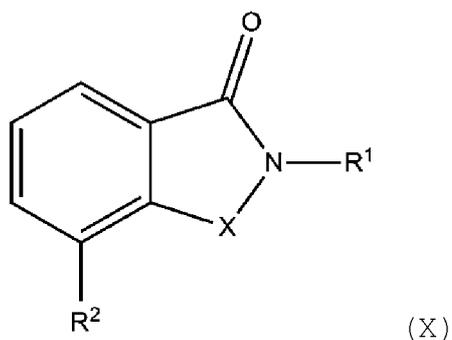
59. Способ по любому одному из пп. 52-58, где иммуномодулирующее средство выбирают из апремиласта (CC-10004), леналидомида (CC-5013), помалидомида (CC-4047), талидомида, CC-11006 и CC-10015.

60. Способ по любому одному из предшествующих пп. для лечения рака, где рак выбирают из острого миелолейкоза (AML), злокачественной опухоли головного мозга, хронического лимфолейкоза (CLL), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы, лимфомы Ходжкина, саркомы Капоши, лимфомы зоны лимфоидной ткани слизистых оболочек, лимфомы из клеток зоны мантии (MCL), множественной миеломы (MM), миелодиспластического синдрома (MDS), неходжкинской лимфомы (NHL) и макроглобулинемии Вальденстрема (WM).

61. Способ по п. 60, где рак представляет собой множественную миелому.

62. Способ по п. 60 или 61, где рак является резистентным к иммуномодулирующему средству.

63. Способ по п. 62, где рак является резистентным к молекуле, имеющей структурную формулу X:

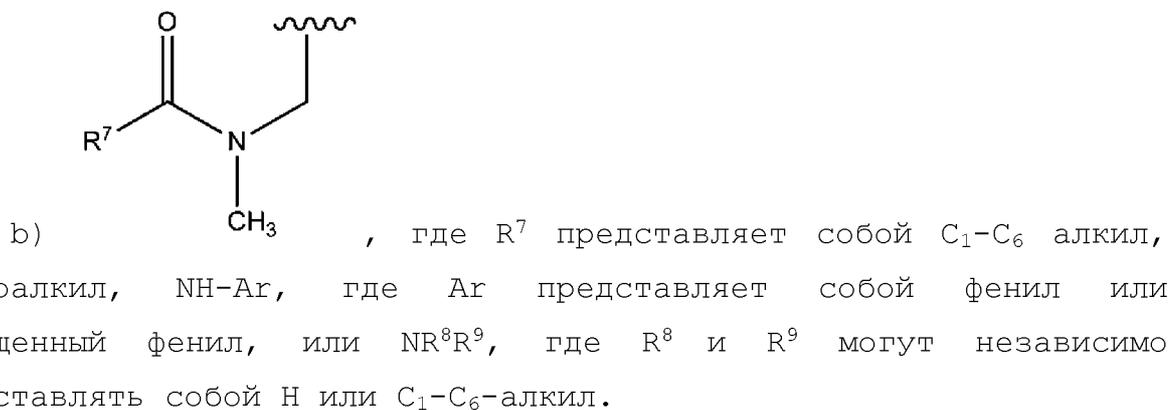
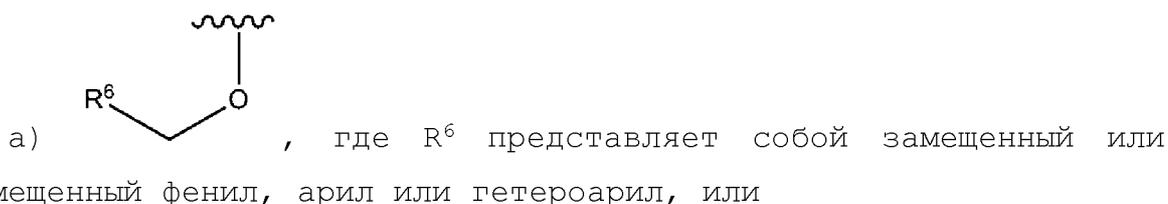


или ее фармацевтически приемлемой соли, пролекарству и/или стереоизомеру, где:

X представляет собой C=O или CH₂;

R¹ представляет собой гетероциклил, такой как 2,6-диоксопиперидин-3-ил, или аралкил, такой как сульфонил-замещенный аралкил, и

R² независимо представляет собой водород, аминогруппу, ациламиногруппу, алкиламиногруппу или представляет собой один из следующих фрагментов:



64. Способ по любому одному из пп. 60-63, где иммуномодулирующее средство представляет собой апремиласт, леналидомид, помалидомид, талидомид, СС-11006 или СС-10015.

65. Способ по любому одному из пп. 1-59 для лечения рака, где рак выбирают из рака молочной железы, колоректального рака, рака эндокринных желез, рака легкого, меланомы, мезотелиомы, рака почки и В-клеточного злокачественного новообразования.

66. Способ по п. 65, где рак представляет собой рак

молочной железы.

67. Способ по п. 66, где рак молочной железы включает рак молочной железы базального типа, трижды негативный рак молочной железы или рак молочной железы с низкой экспрессией клаудина.

68. Способ по п. 67, где рак молочной железы включает рак молочной железы базального типа.

69. Способ по п. 67, где рак молочной железы включает трижды негативный рак молочной железы.

70. Способ по п. 67, где рак молочной железы включает рак молочной железы с низкой экспрессией клаудина.

71. Способ по п. 65, где рак представляет собой колоректальный рак.

72. Способ по п. 65, где рак представляет собой рак эндокринных желез.

73. Способ по п. 72, где рак эндокринных желез выбирают из аденомы коры надпочечника, карциномы коры надпочечника, феохромоцитомы надпочечника и аденомы парашитовидной железы.

74. Способ по п. 65, где рак представляет собой меланому.

75. Способ по п. 65, где рак представляет собой рак почки.

76. Способ по п. 65, где рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование.

77. Способ по п. 76, где В-клеточное злокачественное новообразование выбирают из множественной миеломы, лейкоза и лимфомы.

78. Способ по п. 77, где В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой множественную миелому.

79. Способ по п. 77, где В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой лейкоз.

80. Способ по п. 79, где лейкоз выбирают из острого лимфобластного лейкоза и хронического лимфобластного лейкоза.

81. Способ по п. 77, где В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой лимфому.

82. Способ по п. 81, где лимфому выбирают из лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы и лимфомы Ходжкина.

83. Способ по любому одному из предшествующих пп.,

дополнительно включающий совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств.

84. Способ по п. 83, где совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств позволяет достигать более сильного эффекта по сравнению с каждым индивидуальным введением соединения или одного или более дополнительных химиотерапевтических средств.

85. Способ по п. 84, где совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств позволяет достигать синергетического эффекта.

86. Способ по п. 84, где совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств позволяет достигать дополнительного эффекта.

87. Способ по любому одному из пп. 83–86, где соединение и одно или более дополнительных химиотерапевтических средств вводят одновременно.

88. Способ по любому одному из пп. 83–86, где одно или более дополнительных химиотерапевтических средств вводят в течение от приблизительно 5 минут до приблизительно 168 часов до или после введения соединения.

89. Способ по любому одному из пп. 83–88, где одно или более дополнительных химиотерапевтических средств выбирают из следующих химиотерапевтических средств: АВТ-263, аминоглутетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназа, азациитидин, AZD5363, вакцина из бацилл Кальмета-Герена (bcg), бикалутаамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфан, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенэстрол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, эксеместан, филграстим, флударабин, флуорокортизон, фторурацил (например, 5-фторурацил), флуоксиместерон, флутаамид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевина, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон,

иринотекан, иксабепилон, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метформин, метотрексат, милтефозин, митомицин, митотан, митоксантрон, мутамицин, МК-2206, нилутамид, нокодазол, октреотид, оксалиплатин, олапариб, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пентостатин, перифосин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, ромидепсин, рукапариб, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талозопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, дихлорид титаноцена, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориносат (SANA).

90. Способ по п. 89, где одно или более дополнительных химиотерапевтических средств выбирают следующих химиотерапевтических средств: азацитидин, бортезомиб, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, циклофосфамид, даунорубицин, дексаметазон, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эверолимус, фторурацил, гемцитабин, иксабепилон, леналидомид, метотрексат, митоксантрон, мутамицин, паклитаксел, помалидомид, ритуксимаб, тиотепа, винкристин и винорелбин.

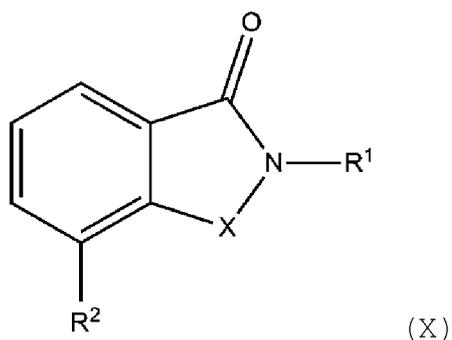
91. Способ по п. 90, где одно или более дополнительных химиотерапевтических средств выбирают из азацитидина, дексаметазона, доцетаксела, эрлотиниба, эверолимуса, паклитаксела и помалидомида.

92. Способ по любому одному из пп. 1-59 для лечения миелопролиферативного заболевания, где миелопролиферативное заболевание выбирают из хронического эозинофильного лейкоза, хронического миелолейкоза (СМЛ), хронического нейтрофильного лейкоза, эссенциальной тромбоцитемии, истинной полицитемии и миелофиброза.

93. Способ по п. 92, где миелопролиферативное заболевание является резистентным к иммуномодулирующему средству.

94. Способ по п. 93, где иммуномодулирующее средство имеет

структурную формулу X:

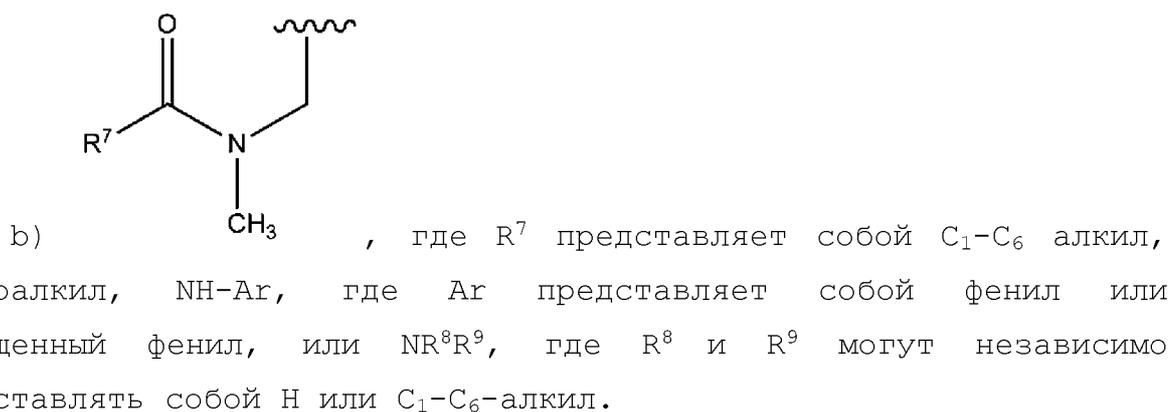
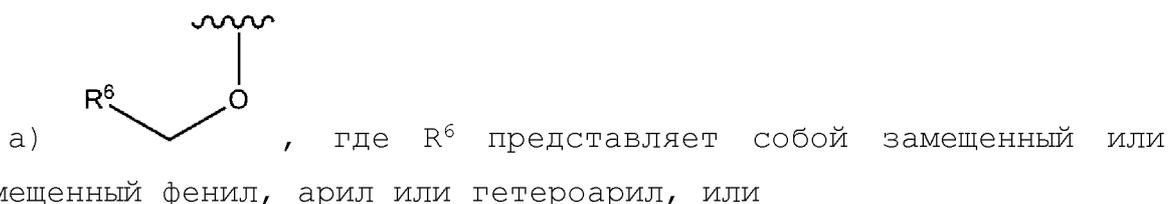


или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, и/или стереоизомер, где:

X представляет собой C=O или CH₂;

R¹ представляет собой гетероциклил, такой как 2,6-диоксопиперидин-3-ил, или аралкил, такой как сульфонил-замещенный аралкил, и

R² независимо представляет собой водород, аминогруппу, ациламиногруппу, алкиламиногруппу или представляет собой один из следующих фрагментов:



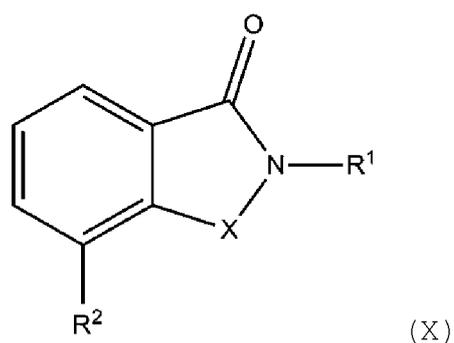
95. Способ по любому одному из пп. 92-94, где иммуномодулирующее средство представляет собой апремиласт, леналидомид, помалидомид, талидомид, СС-11006 или СС-10015.

96. Способ по любому одному из пп. 1-59, для лечения или предотвращения иммунозависимого заболевания, где иммунозависимое заболевание выбирают из анкилозирующего спондилита, болезни Крона, узловой лепрозной эритемы (ENL), реакции "трансплантат

против хозяина" (GVHD), синдрома истощения при ВИЧ-инфекции, эритематозной волчанки, состояния после перенесенной полицитемии, псориаза, псориатического артрита, рецидивирующих афтозных язв, ревматоидного артрита (РА), тяжелого рецидивирующего афтозного стоматита и системного склероза.

97. Способ по п. 96, где иммунозависимое заболевание является резистентным к иммуномодулирующему средству.

98. Способ по п. 97, где иммуномодулирующее средство имеет структурную формулу X:

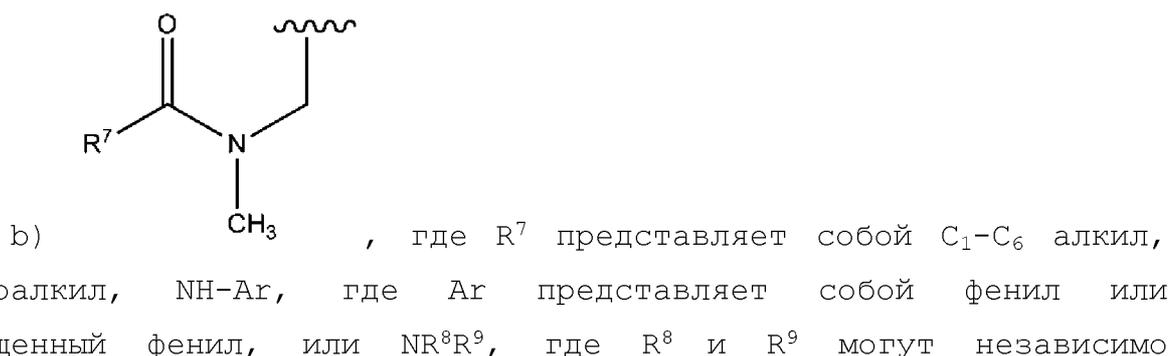
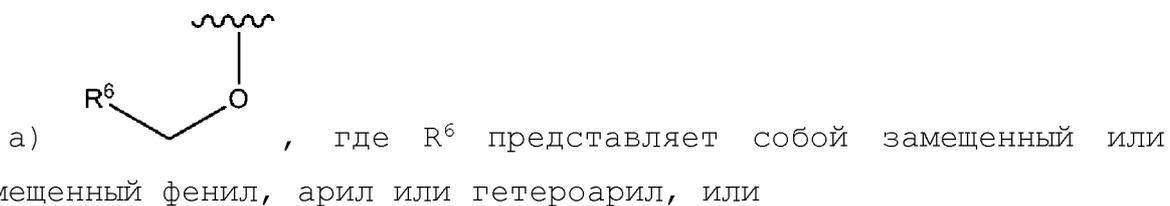


или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, и/или стереоизомер, где:

X представляет собой C=O или CH₂;

R¹ представляет собой гетероциклил, такой как 2,6-диоксопиперидин-3-ил, или аралкил, такой как сульфонил-замещенный аралкил, и

R² независимо представляет собой водород, аминогруппу, ациламиногруппу, алкиламиногруппу или представляет собой один из следующих фрагментов:



представлять собой H или C₁-C₆-алкил.

99. Способ по любому одному из пп. 96-98, где иммуномодулирующее средство представляет собой апремиласт, леналидомид, помалидомид, талидомид, CC-11006 или CC-10015.

100. Способ по любому одному из предшествующих пп., дополнительно включающий совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств.

101. Способ по п. 100, где одно или более дополнительных химиотерапевтических средств включают АВТ-263, аминоклютетимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, азацитидин, AZD5363, вакцину из бацилл Кальмета-Герена (bcg), бикалутаид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфан, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенэстрол, диэтилстильбэстрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, эксеместан, филграстим, флударабин, флудрокортизон, фторурацил (например, 5-фторурацил), флуоксиместерон, флутаид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иксабепилон, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метформин, метотрексат, милтефодин, митомицин, митотан, митоксантрон, мутамицин, МК-2206, нилутаид, нокодазол, октреотид, оксалиплатин, олапариб, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пентостатин, перифосин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, ромидеписин, рукапариб, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талозопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимуc, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, дихлорид титаноцена, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориностат (SAHA).

102. Способ по п. 101, где одно или более дополнительных химиотерапевтических средств представляет собой дексаметазон.

103. Способ по любому одному из пп. 1-51 для лечения вирусной инфекции, где вирус представляет собой оспу, вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, корь, ветряную оспу, гепатит, грипп, вирус папилломы человека, опоясывающий лишай, лишай, полиомиелит, бешенство, лихорадку Эбола, вирусную лихорадку, вирус иммунодефицита человека, герпетическую лихорадку, тяжелый острый респираторный синдром, лихорадку денге, вирус Эпштейна-Барра, аденовирус, птичий грипп, вирус гриппа типа А, вирус гриппа типа В, корь, вирус парагриппа, респираторный синцитиальный вирус (RSV), риновирус, тяжелый острый респираторный синдром-ассоциированный с коронавирусом, вирус коксаки, энтеровирус, вирус полиомиелита, ротавирус, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус диареи крупного рогатого скота (суррогатный), герпетическую лихорадку 1, герпетическую лихорадку 2, человеческий цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, вирус иммунодефицита человека 1, вирус иммунодефицита человека 2, вирус иммунодефицита обезьян, вирус иммунодефицита обезьяны-человека, птичий грипп, вирус денге, хантавирус, вирус геморрагической лихорадки, вирус лимфоцитарного хориоменингита, суррогатный вирус натуральной оспы (коровью оспу, оспу обезьян, оспу кроликов), вирус осповакцины, вирус венесуэльского энцефалита лошадей (VEE), вирус Западного Нила или вирус желтой лихорадки.

104. Способ по п. 103, дополнительно включающий совместное введение одного или более дополнительных противовирусных терапевтических средств.

105. Способ по п. 104, где совместное введение одного или более дополнительных противовирусных терапевтических средств позволяет достигать более сильного эффекта по сравнению с каждым индивидуальным введением соединения или одного или более дополнительных противовирусных терапевтических средств.

106. Способ по п. 105, где совместное введение одного или более дополнительных противовирусных терапевтических средств позволяет достигать синергетического эффекта.

107. Способ по п. 105, где совместное введение одного или более дополнительных противовирусных терапевтических средств позволяет достигать дополнительного эффекта.

108. Способ по любому одному из пп. 104-107, где соединение и одно или более дополнительных противовирусных терапевтических средств вводят одновременно.

109. Способ по любому одному из пп. 104-107, где одно или более дополнительных противовирусных терапевтических средств вводят в течение от приблизительно 5 минут до приблизительно 168 часов до или после введения соединения.

110. Способ по любому одному из предшествующих пп., где соединение представляет собой соединение формулы III, и в сутки вводят от 300 мг до 3000 мг соединения.

111. Способ по п. 110, где в сутки вводят от 600 мг до 2400 мг соединения.

112. Способ по п. 111, где в сутки вводят от 1000 мг до 2000 мг соединения.

113. Способ по п. 112, где в сутки вводят 1200 мг или 1800 мг соединения.

114. Способ по любому одному из пп. 1-110, где в сутки вводят суммарную эквивалентную дозу от 300 мг до 3000 мг соединения формулы III.

115. Способ по п. 114, где в сутки вводят суммарную эквивалентную дозу от 600 мг до 2400 мг соединения формулы III.

116. Способ по п. 115, где в сутки вводят суммарную эквивалентную дозу от 1000 мг до 2000 мг соединения формулы III.

117. Способ по п. 116, где в сутки вводят суммарную эквивалентную дозу до 1200 мг или до 1800 мг соединения формулы III.

118. Способ по п. 117, где эквивалентную дозу до 600 мг соединения формулы III вводят два раза в сутки.

119. Способ по п. 117, где эквивалентную дозу до 600 мг соединения формулы III вводят три раза в сутки.

120. Способ по п. 116, где в сутки вводят суммарную эквивалентную дозу до 1600 мг соединения формулы III.

121. Способ по п. 120, где эквивалентную дозу до 800 мг

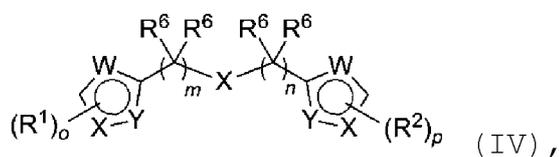
соединения формулы III вводят два раза в сутки.

122. Способ по любому одному из предшествующих пп., где соединение вводят два раза в сутки.

123. Способ по любому одному из пп. 1-121, где соединение вводят три раза в сутки.

124. Способ по любому предшествующему п., где соединение вводят человеку.

125. Способ лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания, или вирусной инфекции, включающий пероральное введение соединения формулы (IV),



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X представляет собой химическую связь, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CH=CH-или -C(O)-;

каждый W, Y и Z представляет собой независимо -S-, -CH=, -O-, -N= или -NH-, при условии, что (1) по меньшей мере, один из W, Y и Z не является -CH=, и (2) когда один из W представляет собой -S-, и Y в этом же кольце представляет собой N, то тогда Z в этом же кольце не является -CH=;

каждый R¹ и R² представляет собой независимо C₁₋₆ алкилен-R⁴, -N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴, -O-C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-C₁₋₆ алкилен-C(O)-R⁴, -N(R³)-C(O)-C₁₋₆ алкилен-N(R³)-C(O)-R⁴ или -N(R^{3a})-C(O)-CH₂-N(R³)-C(O)-R⁴;

каждый R³ представляет собой независимо водород, C₁₋₆ алкил или арил;

каждый R⁴ представляет собой независимо C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкенил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил, гетероциклил, циклоалкил или циклоалкилалкил, каждый из которых замещен 0-3 группами R⁵, или два смежных фрагмента R⁵, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, гетероарил, циклоалкил или

арил;

каждый R^5 представляет собой независимо оксо ($=O$), C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, циано, галоген, $-OH$, $-SH$, $-OCF_3$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-NO_2$, $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-N(R^6)_2$, $-O-C(O)-C_{1-6}$ алкил, C_{3-7} циклоалкил, $(C_{3-7}$ циклоалкил)алкил, арил, арилокси, $-C(O)$ -арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил или гетероциклил, где каждый арил, гетероарил или гетероциклил дополнительно замещен 0-3 группами R^7 ;

каждый R^6 представляет собой независимо водород, фтор, OH или C_{1-6} алкил;

каждый R^7 представляет собой независимо водород, C_{1-6} алкил, $-OH$, $-SH$, циано, галоген, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-NO_2$, $-N(R^7)-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-N(R^6)_2$ или C_{1-6} алкокси;

m представляет собой 1, 2 или 3;

n представляет собой 1, 2 или 3; при условии, что когда X представляет собой химическую связь, сумма m и n составляет от 3 до 6, и когда X представляет собой $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-CH=CH-$, или $-C(O)-$, сумма m и n составляет от 2 до 4;

o представляет собой 1, 2 или 3; and

p представляет собой 1, 2 или 3;

при условии, что: (1) когда X представляет собой $-S-$, m и n оба представляют собой 2, каждый R^6 представляет собой H , то тогда (i) R^1 и R^2 не являются оба $-NHC(O)-R^4$, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, моноциклический арил, моноциклический гетероарил, моноциклический аралкил, моноциклический гетероаралкил, и каждый представитель R^4 замещен 0-3 группами R^5 ; и (ii) R^1 и R^2 не являются оба $-NHC(O)O$ -метил, $-NHC(O)O$ -этил, $-NHC(\pm)-6$ -пиримидин-2,4(1H,3H)-дионил, или $-NHC(O)NH$ -фенил, где указанный фенил в фрагменте $-NHC(O)NH$ -фенил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из метила, нитро и галогена;

(2) когда X представляет собой $-S-$, m и n оба представляют собой 1, каждый R^6 представляет собой H , то тогда (i) R^1 и R^2 оба не являются $-NH$ -фенилом или $-NH$ -4-метокси-фенилом;

(3) когда X представляет собой химическую связь, сумма m и

n составляет 3, каждый R^6 представляет собой H, то тогда R^1 и R^2 оба не являются NHC(O) -фенилом;

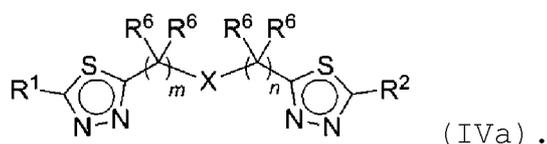
(4) когда X представляет собой химическую связь, m и n оба представляют собой 2, каждый R^6 представляет собой H, то тогда R^1 и R^2 не являются оба -NHC(O) -фуранилом, -NHC(O) -фенилом, -NHC(O) -о-метокси-фенилом, -NHC(O) - C_{1-6} алкилом, -NH -бензилом или -NH -фенилом, где указанный фенил в фрагменте -NH -фенил замещен 0-3 группами R^5 ;

(5) когда X представляет собой химическую связь, сумма m и n составляет 5, каждый R^6 представляет собой H, то тогда R^1 и R^2 не являются оба -NHC(O) - C_{1-6} алкилом, -NHC(O) -циклогексиллом или -NH -фенилом, где указанный фенил в фрагменте -NH -фенил необязательно замещен метилом;

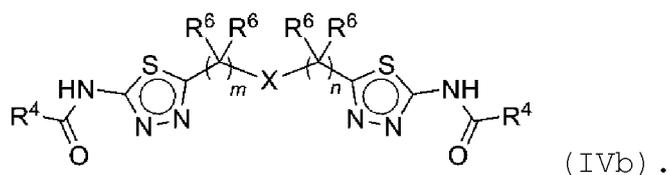
(6) когда X представляет собой химическую связь, m и n оба представляют собой 3, каждый R^6 представляет собой H, то тогда R^1 и R^2 оба не являются NH -фенилом; и

соединение предпочтительно вводить при приеме пищи.

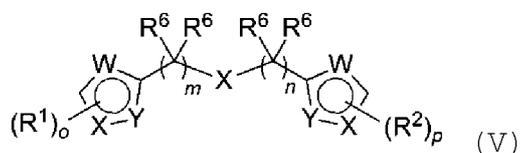
126. Способ по п. 125, где соединение формулы (IV) имеет структурную формулу (IVa):



127. Способ по п. 125, где соединение формулы (IV) имеет структурную формулу (IVb):



128. Способ лечения рака, миелопролиферативного заболевания, иммунологического заболевания, неврологического заболевания или вирусной инфекции, включающий пероральное введение соединения формулы (V),



где:

X представляет собой C₃-C₇ циклоалкилен;

каждый W, Y и Z представляет собой независимо -S-, -CH=, -O-, -N=, или -NH-, при условии, что по меньшей мере один из W, Y и Z не является -CH=;

каждый R¹ и R² представляет собой независимо -NH₂, -N(R³)-C(O)-R⁴, -C(O)-N(R³)-R⁴, -N(R³)-C(O)-O-R⁴, -N(R³)-C(O)-N(R³)-R⁴ или -N(R³)-C(O)-SR⁴;

каждый R³ представляет собой независимо водород, C₁₋₆ алкил или арил;

каждый R⁴ представляет собой независимо C₁₋₆ алкил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил или гетероциклил, каждый из которых замещен 0-3 группами R⁵;

каждый R⁵ представляет собой независимо C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, -O-C₁₋₆ алкиленC₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ тиоалкокси, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, C₃₋₇ циклоалкилалкил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил, гетероциклил, циано, галоген, оксо, -OH, -OCF₃, -OCF₂, -SO₂-C₁₋₆ алкил, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆ алкил, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)S(O)₁₋₂-C₁₋₆ алкил, -S(O)₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -C₁₋₆ алкилен-N(R⁷)₂, где указанный алкил, C₁₋₆ алкокси, -O-C₁₋₆ алкиленC₁₋₆алкокси, C₁₋₆ тиоалкокси, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, C₃₋₇ циклоалкилалкил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклилалкил, гетероциклил, -SO₂-C₁₋₆алкил, -NO₂, -N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆ алкил, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)S(O)₁₋₂-C₁₋₆алкил, -S(O)₂N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, или -C₁₋₆ алкилен-N(R⁷)₂ необязательно замещен 0-3 группами R⁸; или два смежных фрагмента R⁵, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил;

каждый R⁶ представляет собой независимо водород, фтор, C₁₋₆ алкил, -OH, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂ или C₁₋₆ алкокси;

каждый R⁷ представляет собой независимо водород или C₁₋₆ алкил;

каждый R⁸ представляет собой независимо галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, -OH, -N(R⁷)₂, или C₁₋₆ алкокси, -O-C₁₋₆ алкиленC₁₋₆ алкокси, CN, NO₂, -N(R⁷)-C(O)-C₁₋₆ алкил, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)S(O)₁₋₂C₁₋₆ алкил или -S(O)₂N(R⁷)₂;

m представляет собой 0, 1, или 2;

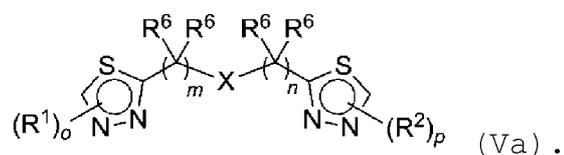
n представляет собой 0, 1, или 2;

o представляет собой 1, 2 или 3;

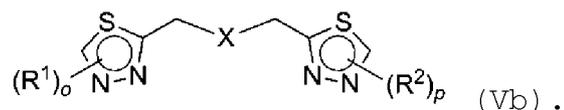
p представляет собой 1, 2 или 3; при условии, что (1) когда X представляет собой незамещенный циклопропил, R¹ и R² оба не являются NH-фенилом; и (2) X не является замещенным циклобутилом или замещенным циклопентилом; и

соединение предпочтительно вводить при приеме пищи.

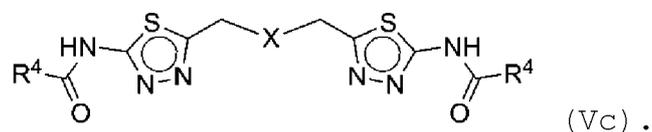
129. Способ по п. 128, где соединение формулы (V) имеет структурную формулу (Va):



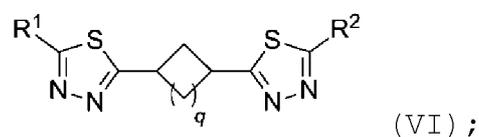
130. Способ по п. 128, где соединение формулы (V) имеет структурную формулу (Vb):



131. Способ по п. 128, где соединение формулы (V) имеет структурную формулу (Vc):

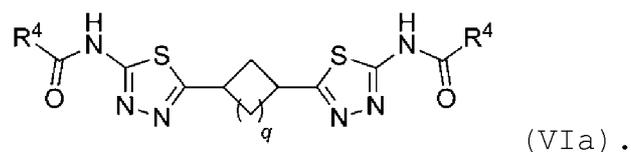


132. Способ по п. 128, где соединение формулы (V) имеет структурную формулу (VI):

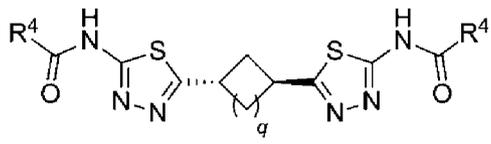


где q представляет собой 0, 1, 2, 3, или 4.

133. Способ по п. 128, где соединение формулы (V) имеет структурную формулу (VIa):

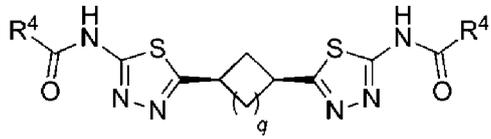


134. Способ по п. 128, где соединение формулы (V) имеет структурную формулу (VIb):



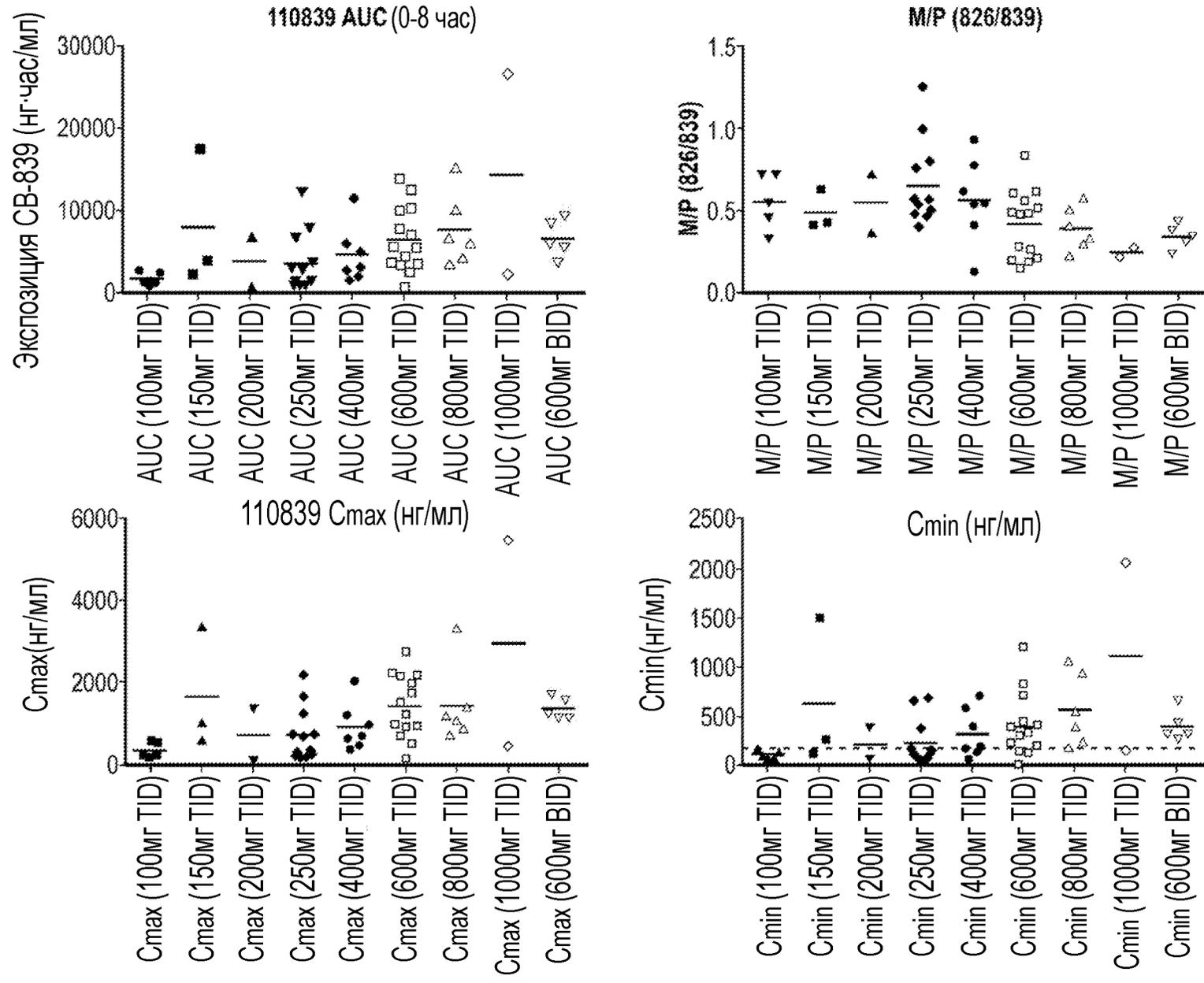
(VIb) .

135. Способ по п. 128, где соединение формулы (V) имеет структурную формулу (VIc) :

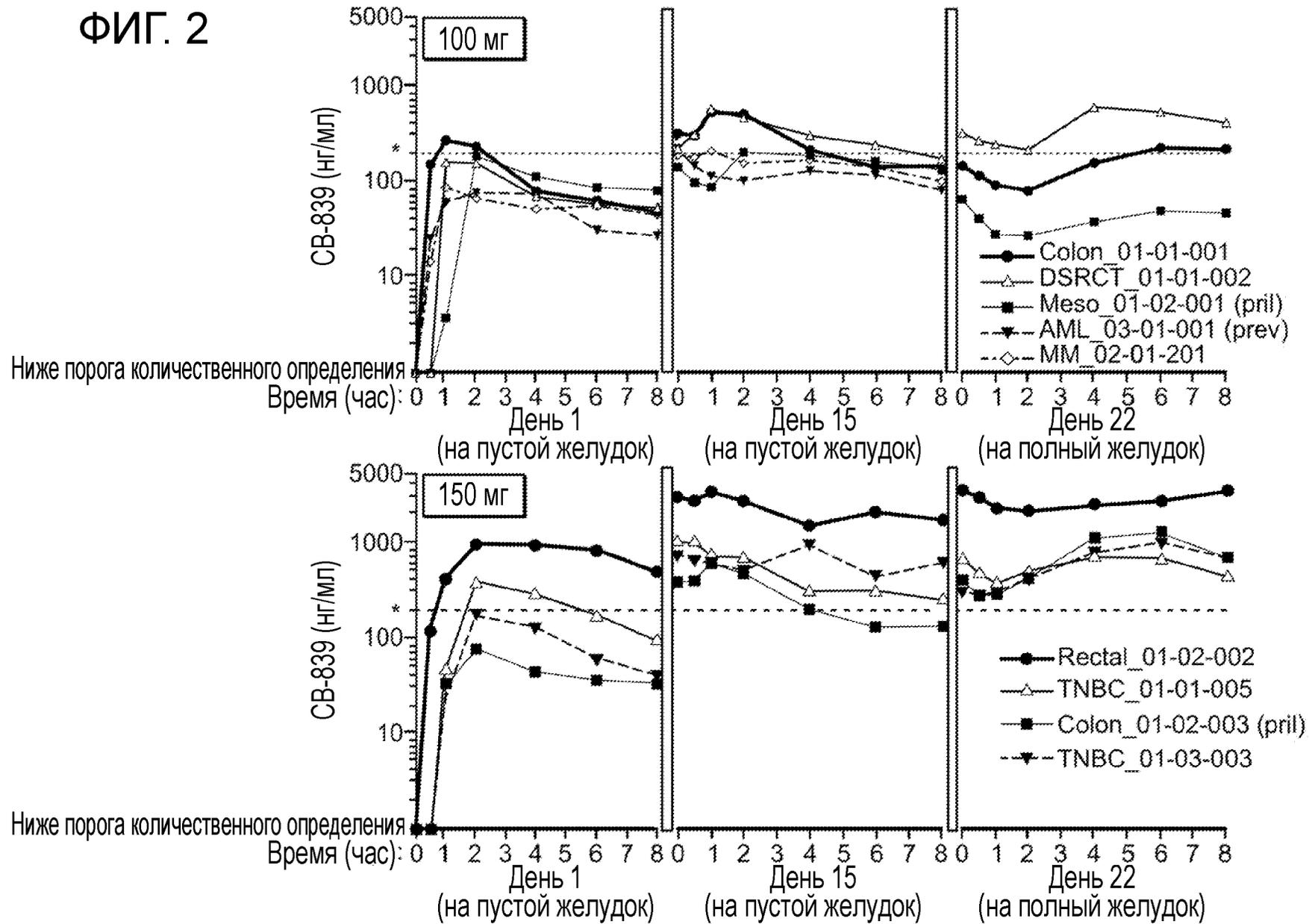


(VIc) .

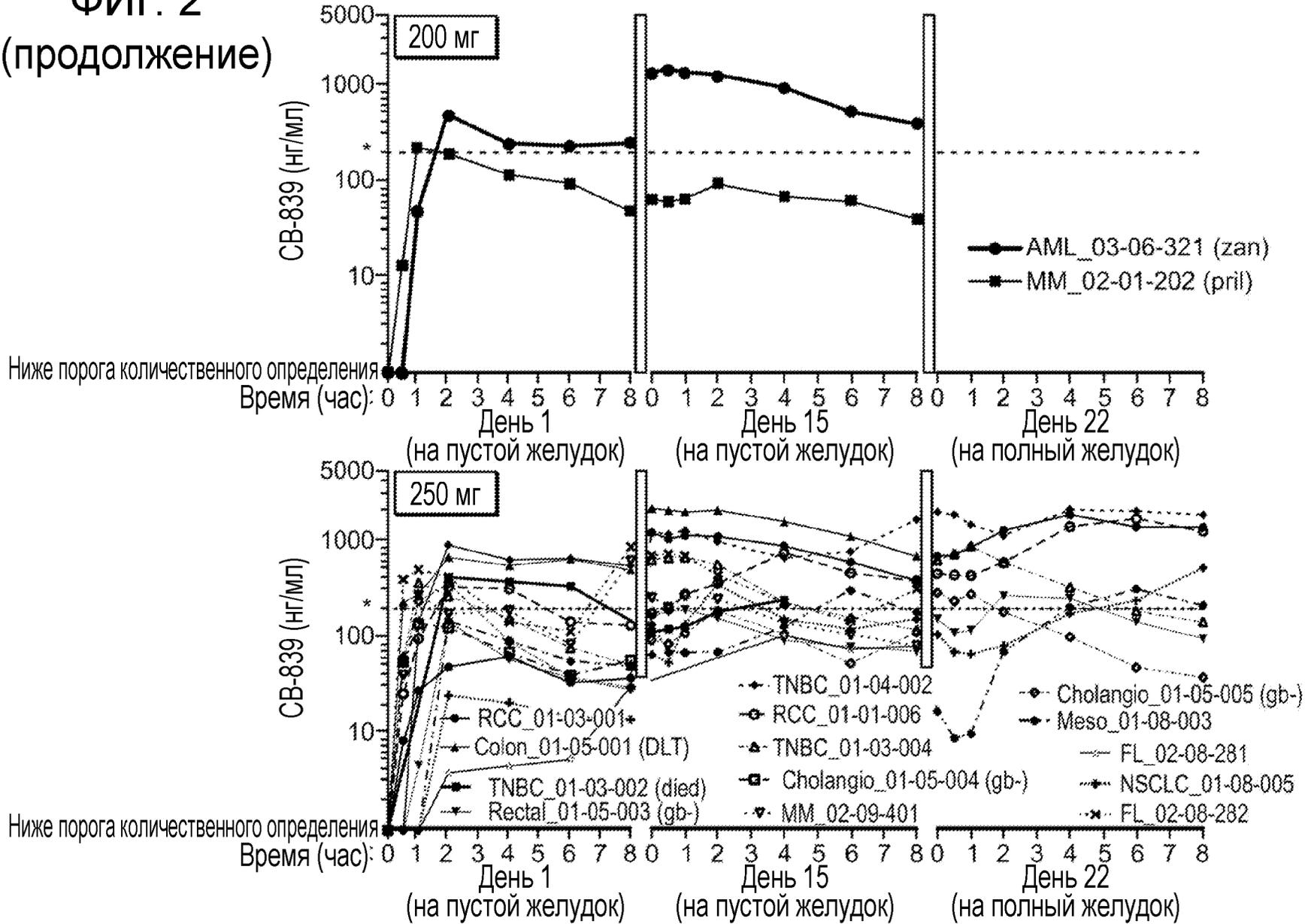
ФИГ. 1



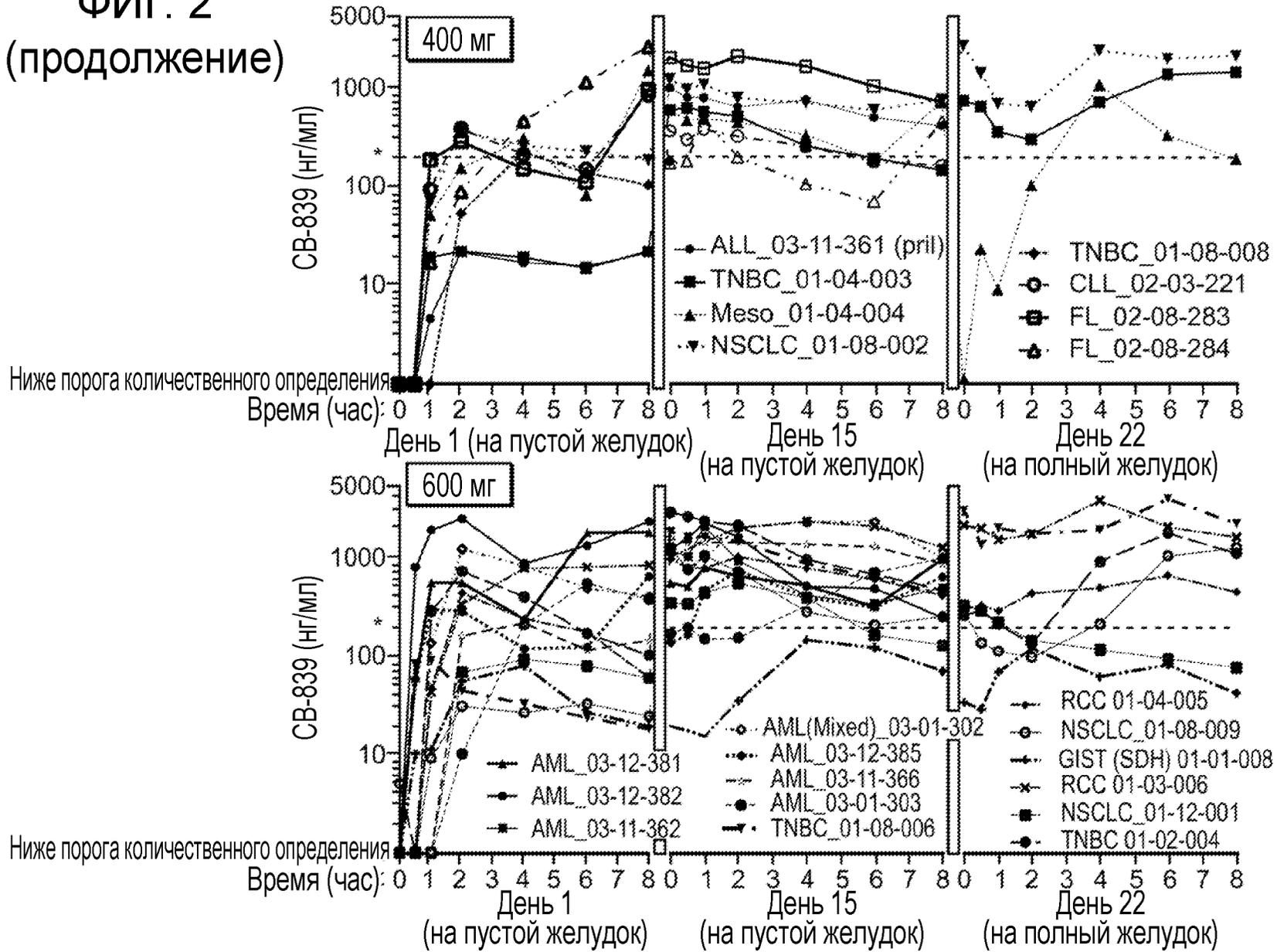
ФИГ. 2



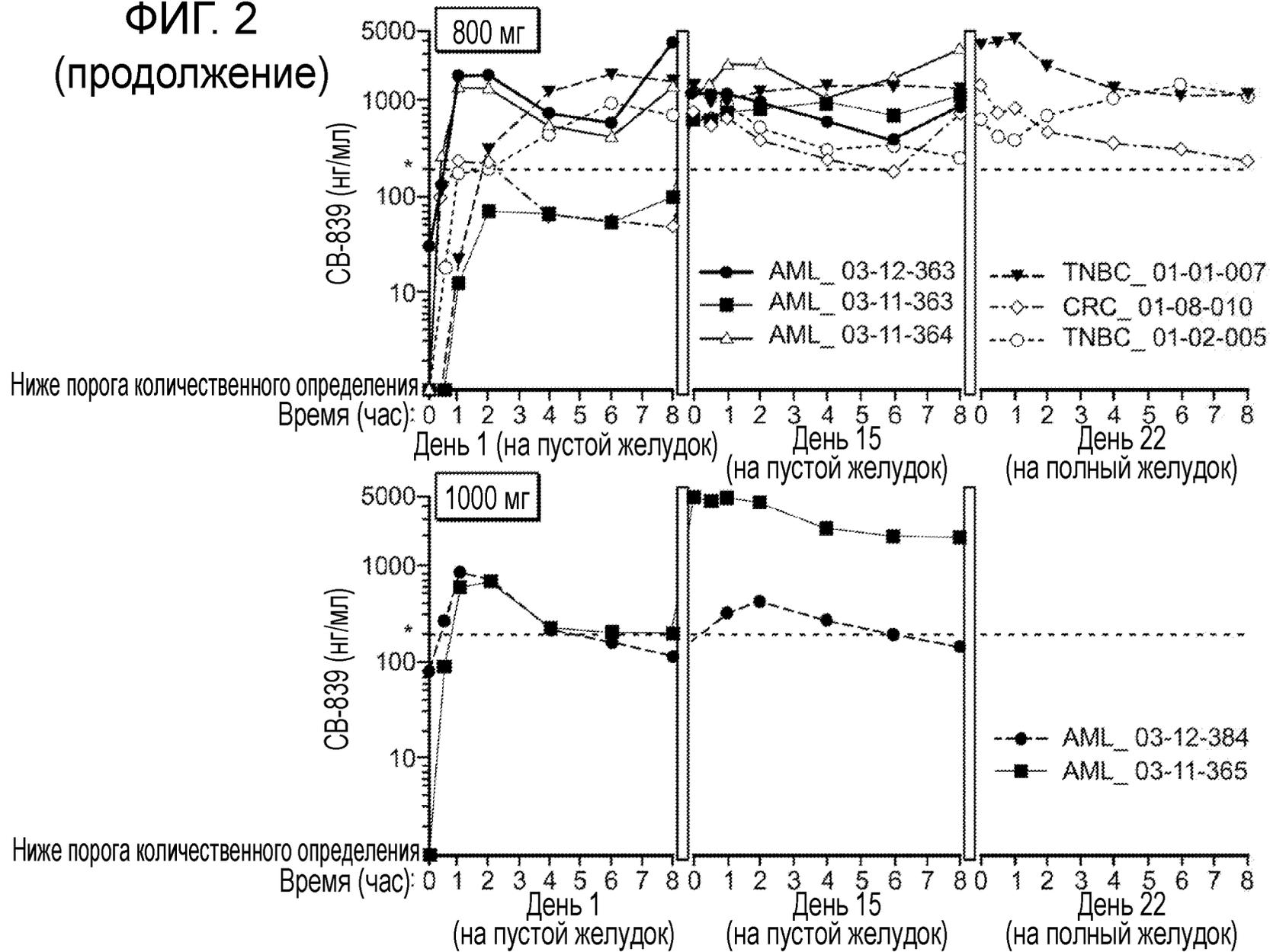
ФИГ. 2
(продолжение)



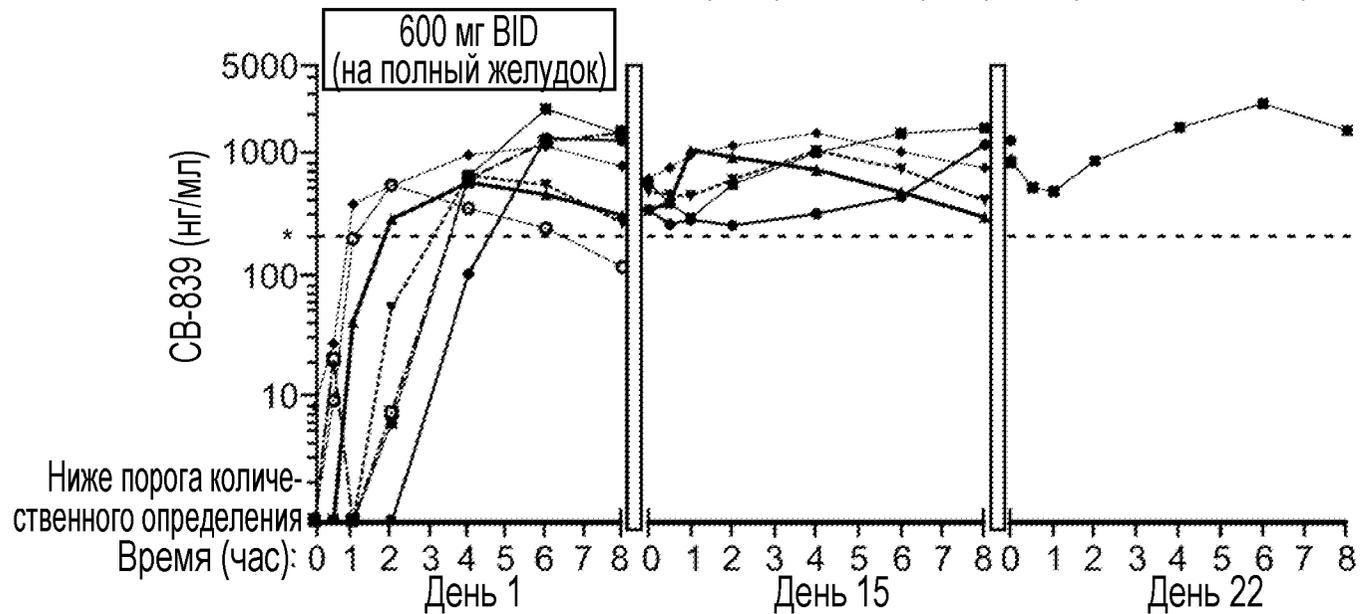
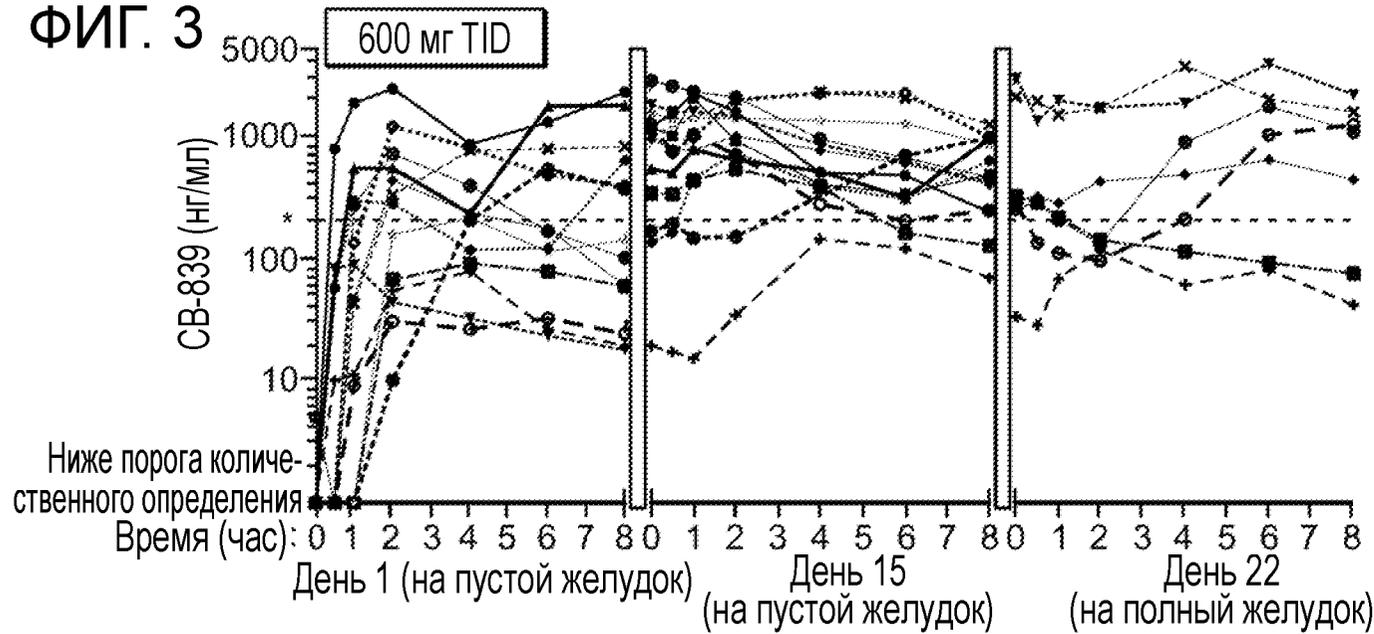
ФИГ. 2
(продолжение)



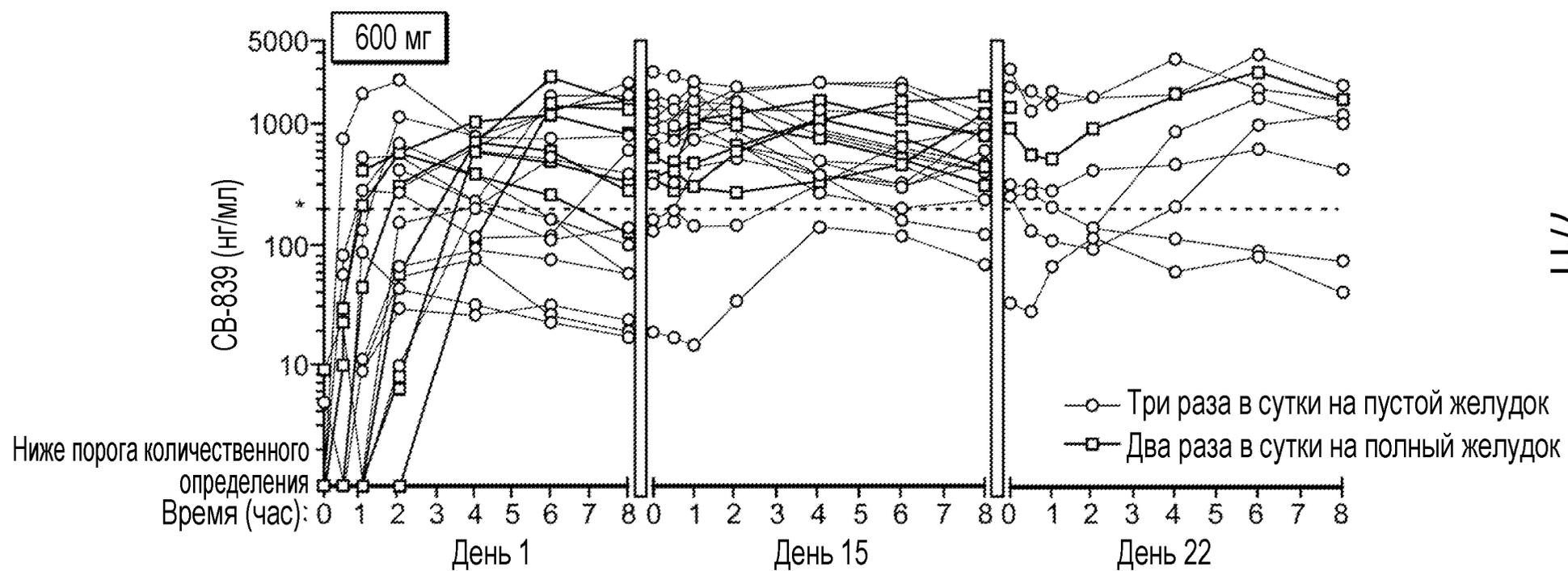
ФИГ. 2
(продолжение)



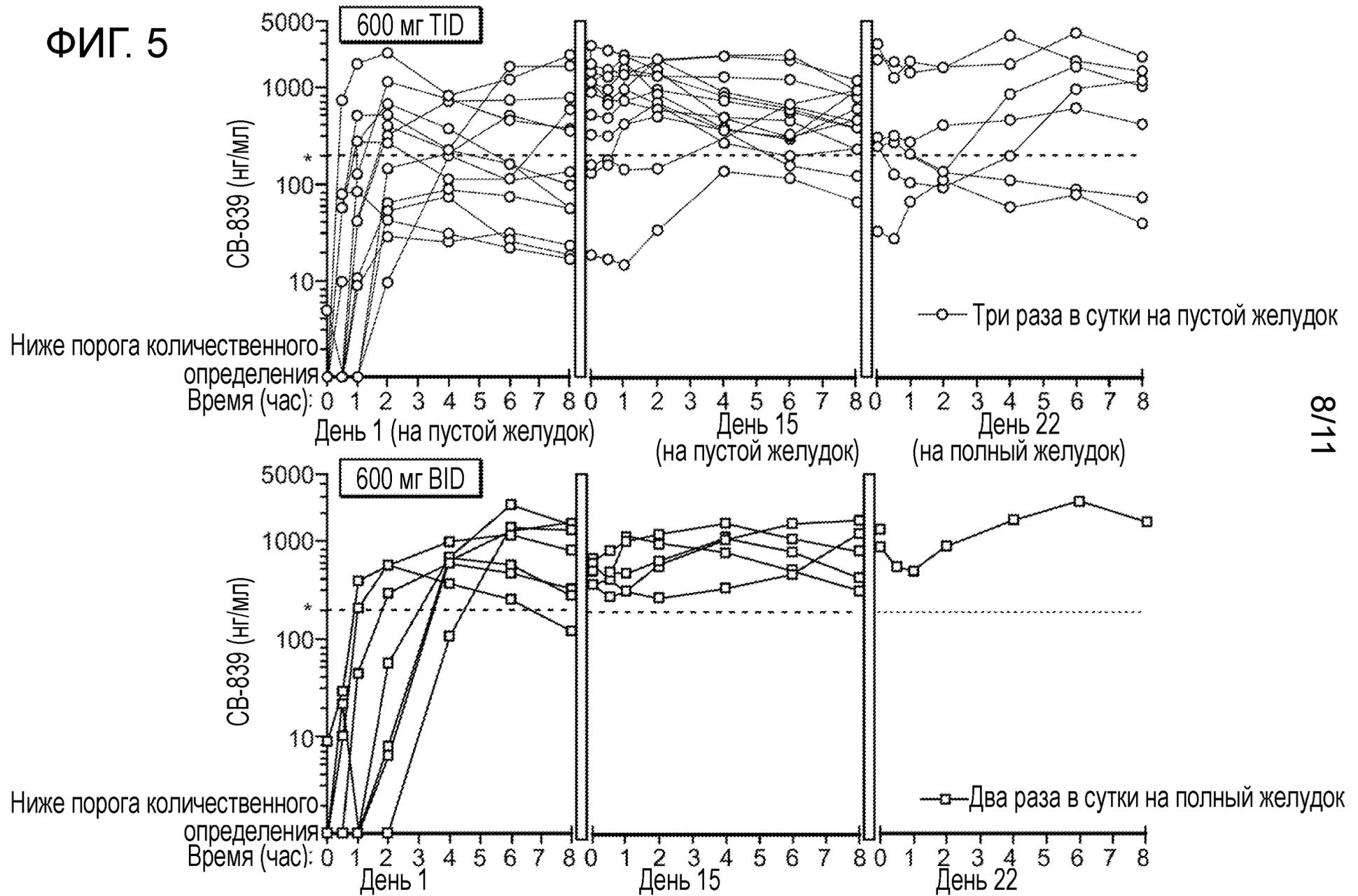
ФИГ. 3



ФИГ. 4



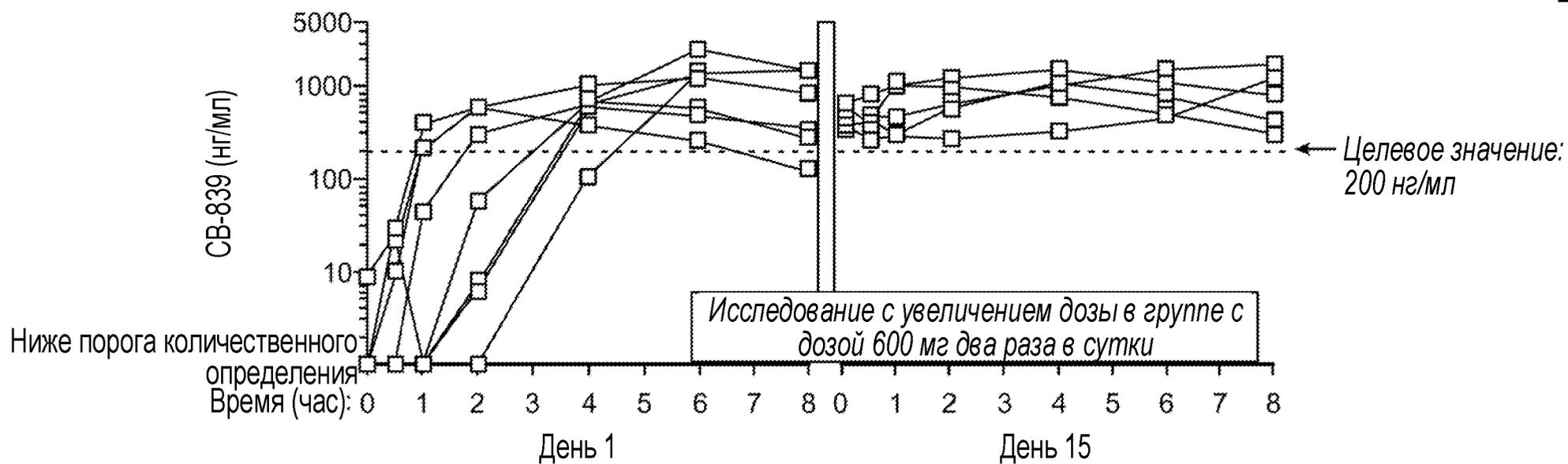
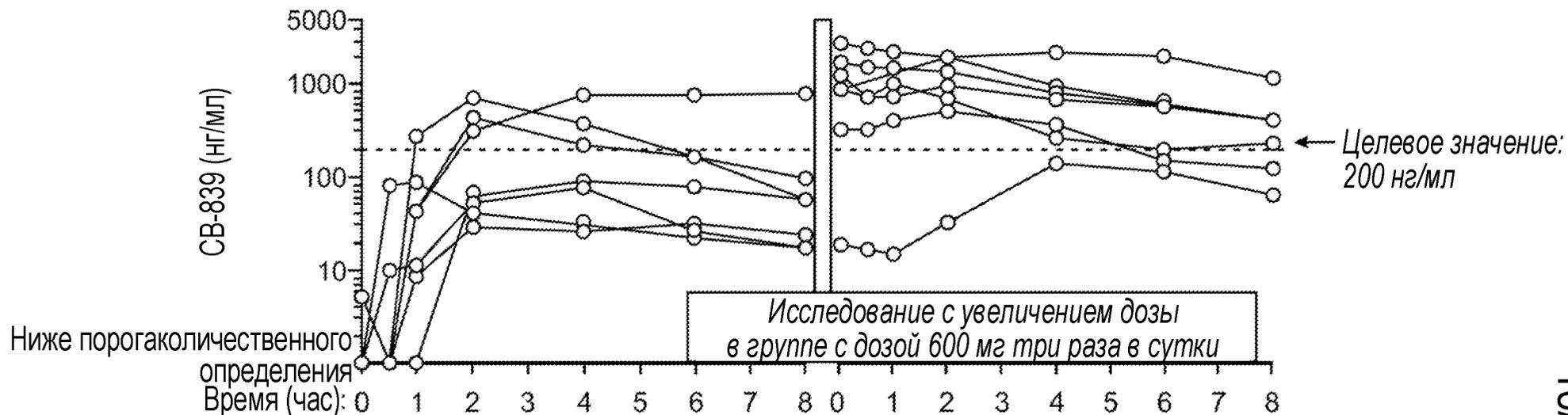
ФИГ. 5



ФИГ. 6

	Доза (мг)	100	150	250	400	600	800	600
	Схема дозирования	TID	TID	TID	TID	TID	TID	BID
	N	3	4	10	3	7	3	8
AUC (0-8 час) (нг·час/мл)	Average	1980	7167	3852	3959	6125	5575	6201
	Variation (%CV)	33%	98%	101%	46%	70%	72%	34%
C _{max} (нг/мл)	Average	432	1467	778	846	1366	1019	1291
	Variation (%CV)	46%	87%	89%	38%	68%	35%	23%
C _{min} (нг/мл)	Average	134	585	241	306	400	457	366
	Variation (%CV)	32%	108%	105%	80%	98%	92%	35%

ФИГ. 7



ФИГ. 8

