

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201992320 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.04.22(51) Int. Cl. A61K 31/445 (2006.01)  
C07D 211/26 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2018.03.30

## (54) ПИПЕРИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ КОВАЛЕНТНЫХ ИНГИБИТОРОВ МЕНИНА

(31) 62/479,520

(72) Изобретатель:

(32) 2017.03.31

Ван Шаомэн, Агилар Анхело, Сюй  
Шилинь, Хуан Лиюэ, Стаки Джинн,  
Тяньфэн Сюй (US)

(33) US

(86) PCT/US2018/025417

(87) WO 2018/183857 2018.10.04

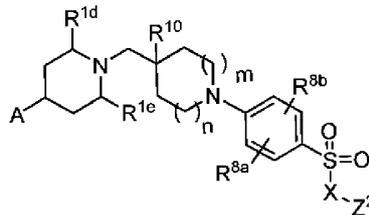
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

ДЗЕ РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ  
ЮНИВЕРСИТИ ОФ МИЧИГАН (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение раскрывает соединения, представленные формулой I



I,

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где A, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>10</sup>, X, Z<sup>2</sup>, m и n имеют значения, определенные в описании. Настоящее изобретение также представляет соединения формулы I для применения для лечения состояния или расстройства, чувствительного к ингибированию менина, такого как рак.

A1

201992320

201992320

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–559078EA/026

### ПИПЕРИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ КОВАЛЕНТНЫХ ИНГИБИТОРОВ МЕНИНА

Уровень техники изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям в качестве ингибиторов менина и терапевтическим способам лечения состояний и заболеваний, при которых ингибирование менина дает положительный эффект.

Уровень техники

Лейкемия смешанного происхождения (MLL) представляет собой протоонкоген, который был первоначально обнаружен в месте хромосомных транслокаций при лейкозах человека. Благодаря хромосомным транслокациям MLL сливается с более чем 40 различными белками партнерами, что дает разнообразную коллекцию химерных слитых белков. Белок MLL представляет собой гистон–метилтрансферазу, которая ковалентно модифицирует хроматин и мутирует в определенных подгруппах острого лейкоза. Многие из партнеров по слиянию конститутивно активируют новые транскрипционные эффекторные свойства MLL, которые часто коррелируют с его онкогенным потенциалом на животных моделях острого лейкоза. MLL обычно ассоциируется с группой высококонсервативных кофакторов с образованием макромолекулярного комплекса, который включает менин, продукт гена–супрессора опухоли MEN1. Ген MEN1 мутирует в наследственных и спорадических эндокринных опухолях.

Менин участвует в разнообразной сети белок–белковых взаимодействий. Cierpicki and Grembecka, *Future Med. Chem.* 6:447–462 (2014). Сверхэкспрессия менина приводит к ингибированию Ras–трансформированных клеток. Менин взаимодействует с факторами транскрипции JunD и NF-κB и подавляет их активацию транскрипции генов. Исследования этих взаимодействующих белков показывают, что менин оказывает свое действие преимущественно через ингибирующее действие на транскрипцию. Но альтернативная возможность состоит в том, что менин опосредует свои эффекты посредством транскрипционной активации генов–мишеней. Кроме того, менин взаимодействует с RPA2, компонентом белка, связывающего одноцепочечную ДНК, участвующего в репарации и репликации ДНК. Менин также взаимодействует с FANCD2, ядерным белком, который играет ключевую роль в поддержании стабильности генома с продуктом гена рака молочной железы 1 (Breal).

Механизмы, с помощью которых менин, который не обладает значительной гомологией с другими белками, функционирует как опухолевый супрессор, полностью не известны. Менин играет роль в регуляции клеточной пролиферации, поскольку мыши, нокаутированные по Men1, показывают повышенную пролиферацию в нейроэндокринных тканях, подавление модуляции менина в эпителиальных клетках увеличивает пролиферацию, а фибробласты, нокаутированные по Men1, пролиферируют быстрее, чем клетки дикого типа, что оценивается по включению тритий–меченого тимидина. Клетки

MEN1 также обладают повышенной чувствительностью к ДНК-повреждающим средством. Менин взаимодействует с промоторами генов HOX.

Определенные онкогенные MLL-слитые белки стабильно связываются с менином посредством высокоаффинного взаимодействия, которое требуется для инициации MLL-опосредованного лейкемогенеза. Менин является необходимым для поддержания MLL-ассоциированной, но не другой онкоген-индуцированной миелоидной трансформации. Острая генетическая абляция менина обращает экспрессию гена Hox, опосредованную комплексами, ассоциированными с промотором MLL-менина, и, в частности, устраняет остановку дифференцировки и онкогенные свойства MLL-трансформированных лейкозных бластов.

MLL-слитые белки, являющиеся следствием приобретенных генетических aberrаций, трансформируют гематопозитические клетки посредством двух альтернативных механизмов, либо путем конститутивной транскрипционной эффекторной активности, либо индуцируя принудительную димеризацию и олигомеризацию MLL. Оба механизма приводят к неадекватной экспрессии подмножества генов HOX, в частности, HOXA9, чья последовательная экспрессия является характерной особенностью MLL лейкоза человека.

Менин взаимодействует с активаторами транскрипции, например, *sc-Myb*, MLL1, SMAD 1,3,5, *Pem*, *Runx2*, *Hlx9*, ER, PPAR $\gamma$ , рецептором витамина D, репрессорами транскрипции, например, *JunD*, *Sin3A*, HDAC, *EZH2*, *PRMT5*, *NF $\kappa$ B*, *Sirt1*, *CHES1*, клеточными сигнальными белками, например, АКТ, *SOS1/GEF*,  $\beta$ -катенином, SMAD 1,3,5, *NF $\kappa$ B*, и другими белками, например, клеточного цикла: *RPA2*, *ASK*; ДНК-репарации: *FANCD2*; клеточной структуры: *GFAP*, виментен, *NMMHCIIA*, *IQGAP1*; другими: *HSP70*, *CHIP*, ("белок, взаимодействующий с менином"), участвующими в регуляции транскрипции генов и клеточной сигнализации.. Matkar, Trends in Biochemical Sciences 38: 394–402 (2013). Нацеливание взаимодействий менина, например, взаимодействия менин-MLL, с малыми молекулами представляет собой перспективную стратегию для разработки новых противораковых средств. См., например, Cierpicki and Grembecka, Future Med. Chem. 6:447–462 (2014); He et al., J. Med. Chem. 57:1543–1556 (2014); и Borkin et al., Cancer Cell 27:589–602 (2015).

Малые молекулы, которые нарушают взаимодействие MLL и менина, описаны в патентах США No. 9212180 и 9216993; и публикациях заявок на патент США No. 2011/0065690; 2014/0275070; 2016/0045504; и 2016/0046647. Пептиды, которые нарушают взаимодействие MLL и менина, описаны в публикации заявки на патент США No. 2009/0298772.

Существует постоянная потребность в новых средствах, например, малых молекулах, для лечения рака и других заболеваний, чувствительных к ингибированию менина.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к пиперидинам и родственным аналогам, представленным любой одной или несколькими формулами I–XXI, ниже, и их

фармацевтически приемлемым солям и сольватам, например, их гидратам, совместно именуемые в настоящем документе как “соединения по настоящему изобретению”. Соединения по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы менина и, таким образом, полезны при лечении заболеваний или состояний, при которых ингибирование менина обеспечивает терапевтическую пользу для пациента.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу необратимого ингибирования менина у пациента, включающему введение пациенту эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения состояния или заболевания путем введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению пациенту, например, человеку, нуждающемуся в этом. Заболевание или состояние можно лечить путем ингибирования менина, например, рак, например, лейкоз, хроническое аутоиммунное расстройство, воспалительное состояние, пролиферативное заболевание, сепсис или вирусную инфекцию. Также предоставлены способы профилактики пролиферации нежелательных пролиферирующих клеток, такой как рак, у субъекта, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению субъекту с риском развития состояния, характеризующегося нежелательными пролиферирующими клетками. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению уменьшают пролиферацию нежелательных клеток, индуцируя апоптоз и/или дифференцировку в этих клетках.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования менина у индивидуума, включающему введение индивидууму эффективного количества по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение по настоящему изобретению и эксципиент и/или фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, включающей соединение по настоящему изобретению и эксципиент и/или фармацевтически приемлемый носитель, для лечения заболеваний или состояний, при которых ингибирование менина обеспечивает пользу, например, рака.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, включающей: (a) соединение по настоящему изобретению; (b) второе терапевтически активное средство; и (c) необязательно эксципиент и/или фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения при лечении заболевания или состояния, представляющего интерес, например, рака.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, представляющего интерес, например, рака.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, включающему соединение по настоящему изобретению и, необязательно, упакованную композицию, включающую второе терапевтическое средство, полезное для лечения заболевания или состояния, представляющего интерес, и вкладыш в упаковку, содержащий инструкции по применению в лечение заболевания или состояния, например, рака.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам получения соединений по настоящему изобретению.

Следует понимать, что как вышеприведенное краткое описание, так и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными и не ограничивают изобретение, заявленное в формуле изобретения.

Подробное описание фигур

На фиг.1 представлена масс-спектрограмма белка менин Аро.

На фиг.2 представлена масс-спектрограмма белок менин+Соед. No. 1.

На фиг.3 представлена масс-спектрограмма белок менин+Соед. No. 3.

На фиг.4 представлена гистограмма, показывающая, что Соед. No. 57 подавляет экспрессию гена MEIS1 и NOXA в клеточных линиях MV4;11. Клетки обрабатывали различными концентрациями Соед. No. 57 в течение 24 ч. Уровни мРНК MEIS1, NOXA9 и NOXA11 определяли с помощью ОТ-ПЦР. \* (p < 0,05), \*\* (p < 0,01).

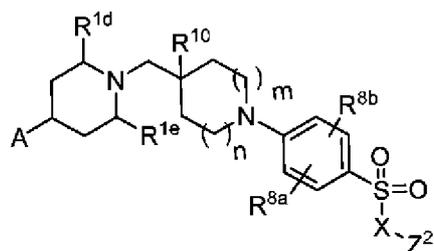
На фиг.5 представлена гистограмма, показывающая, что Соед. No. 57 подавляет экспрессию гена MEIS1 и NOXA в клеточных линиях MV4;11. Клетки обрабатывали различными концентрациями Соед. No. 57 в течение 6 ч. Уровни мРНК MEIS1, NOXA9 и NOXA11 определяли с помощью ОТ-ПЦР. \* (p < 0,05), \*\* (p < 0,01).

На фиг.6 представлена гистограмма, показывающая, что Соед. No. 57 подавляет экспрессию гена MEIS1 и NOXA в клеточных линиях MOLM13. Клетки обрабатывали различными концентрациями Соед. No. 57 в течение 24 ч. Уровни мРНК MEIS1, NOXA9 и NOXA11 определяли с помощью ОТ-ПЦР. \* (p < 0,05), \*\* (p < 0,01).

#### Подробное описание изобретения

Соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами менина. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению ковалентно связываются с и ингибируют функцию менина.

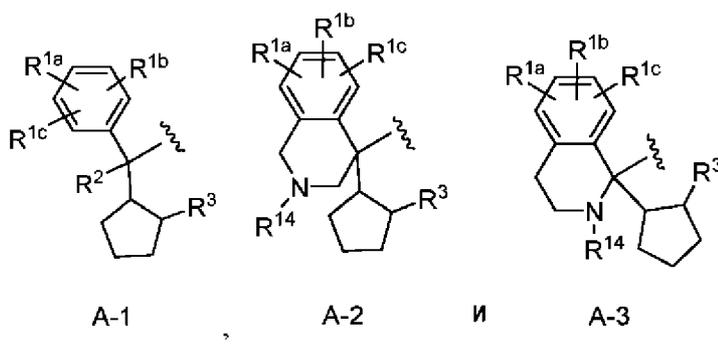
В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I:



I,

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:

A выбран из группы, состоящей из:



$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси;

$R^{1d}$  и  $R^{1e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила;

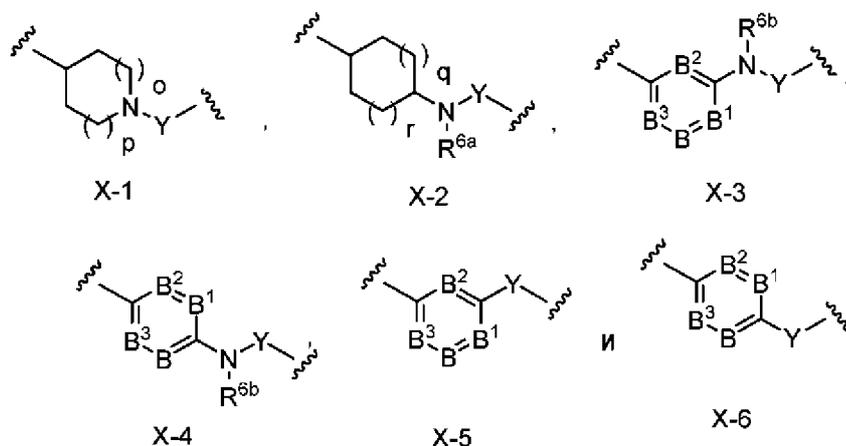
$R^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксид, амино, циано и  $-CH_2R^4$ ;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$ ,  $-NHC(=O)R^5$  и  $-NHZ^1$ ;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из амино, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из  $-NR^{12a}R^{12b}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  алкила;

X выбран из группы, состоящей из:



где Y присоединен к  $Z^2$ ; или

X отсутствует;

Y выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)-$  и  $-S(=O)_2-$ ;

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила;

m, n, o, p, q и r каждый независимо равен 0, 1, 2 или 3;

$Z^1$  выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)R^7$  и  $-S(=O)_2R^7$ ;

$Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-CH=CHR^{13}$ ,  $-C\equiv CR^{13}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2I$ , алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного циклоалкила,

при условии, что  $Z^2$  представляет собой  $-CH=CHR^{13}$ ,  $-C\equiv CR^{13}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$  или  $-CH_2I$ , когда  $R^3$  представляет собой водород,  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$  или  $-NHC(=O)R^5$ ,

$R^7$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CR}^{13}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Br}$  и  $-\text{CH}_2\text{I}$ ;

$R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амин,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкила и  $\text{C}_{1-4}$  алкокси;

$R^{9a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амин,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{1-4}$  галогеналкила и  $\text{C}_{1-4}$  алкокси;

$R^{10}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила и гидроксид;

$R^{11a}$  и  $R^{11b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $\text{C}_{1-4}$  алкила;

или

$R^{11a}$  и  $R^{11b}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7–членный гетероцикло; и

$R^{12a}$  и  $R^{12b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $\text{C}_{1-4}$  алкила;

или

$R^{12a}$  и  $R^{12b}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7–членный гетероцикло;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $\text{C}_{1-4}$  алкила и (амино)алкила;

$R^{14}$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $\text{C}_{1-4}$  алкила; и

$V$ ,  $V^1$ ,  $V^2$  и  $V^3$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из  $=\text{CR}^{9a}-$  и  $=\text{N}-$

при условии, что по меньшей мере один из  $V$ ,  $V^1$ ,  $V^2$  и  $V^3$  представляет собой  $=\text{CR}^{9a}-$ .

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные соединением формулы **I**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1d}$  и  $R^{1e}$  представляют собой водород, и  $Z^1$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ .

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **I**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, при условии, что:

(1) когда  $X$  выбран из группы, состоящей из  $X-1$ ,  $X-2$ ,  $X-3$ ,  $X-4$ ,  $X-5$  и  $X-6$ ; тогда  $Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CR}^{13}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Br}$  и  $-\text{CH}_2\text{I}$ ; и  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$  и  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^5$ ;

(2) когда  $X$  отсутствует и  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$  и  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^5$ , тогда  $Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$  и  $-\text{C}\equiv\text{CR}^{13}$ ; и

(3) когда  $X$  отсутствует и  $R^3$  представляет собой  $-\text{NHZ}^1$ , тогда  $Z^2$  выбран из группы, состоящей из алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного циклоалкила.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные соединением формулы **I**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:

X выбран из группы, состоящей из X-1, X-2, X-3, X-4, X-5 и X-6;

Z<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -CH=CHR<sup>13</sup>, -C≡CR<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I;

и

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, -OC(=O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>, и -NHC(=O)R<sup>5</sup>.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:

X отсутствует;

Z<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного циклоалкила; и

R<sup>3</sup> представляет собой -NHZ<sup>1</sup>.

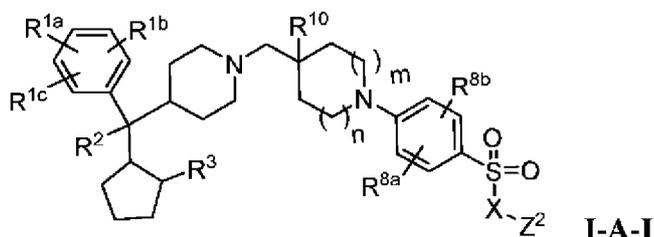
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:

X отсутствует;

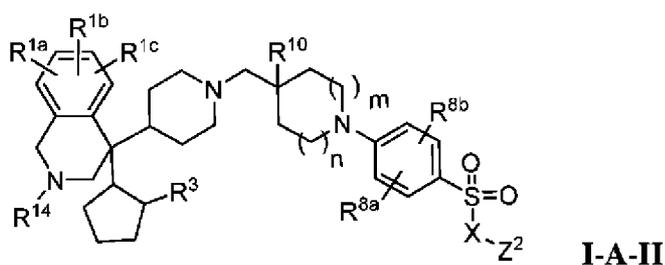
Z<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -CH=CHR<sup>13</sup> и -C≡CR<sup>13</sup>; и

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, -OC(=O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> и -NHC(=O)R<sup>5</sup>.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где A представляет собой A-1, например, соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I-A-I:

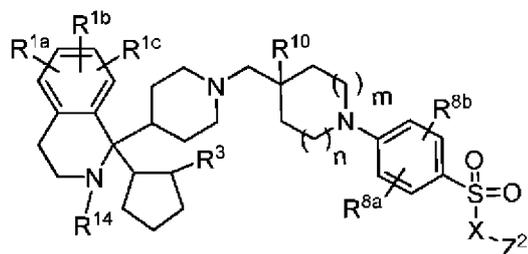


В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где A представляет собой A-2, например, соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I-A-II:



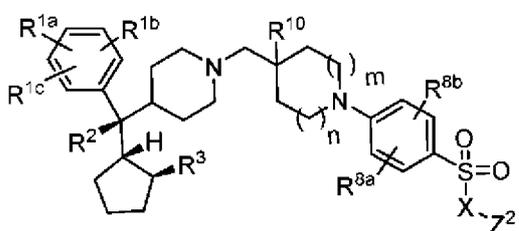
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению

представляют собой соединения, представленные формулой I, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где А представляет собой А-3, например, соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой I-A-III:

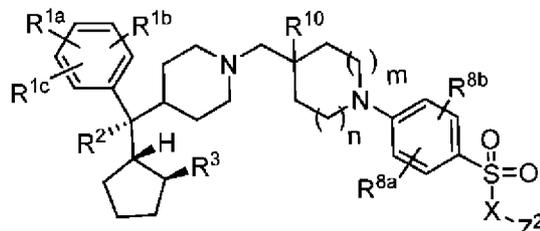


I-A-III.

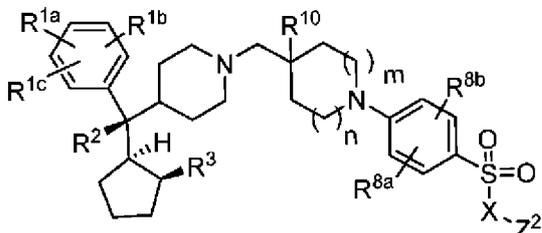
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами II-IX:



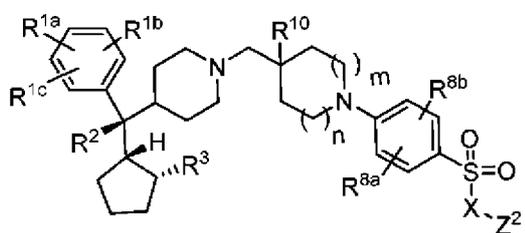
Формула II



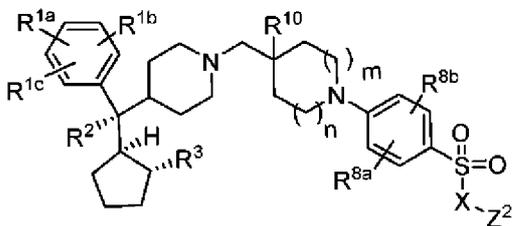
Формула III



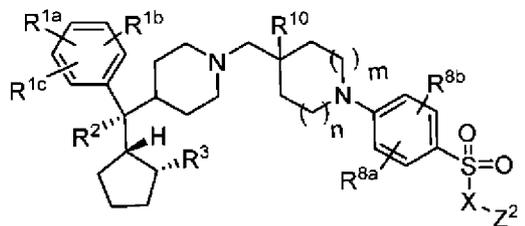
Формула IV



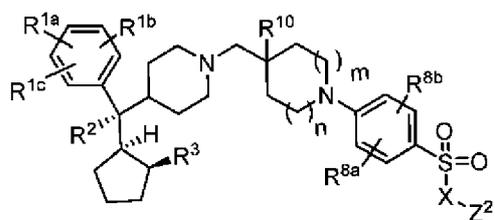
Формула V



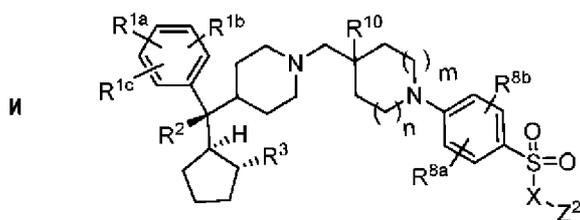
Формула VI



Формула VII



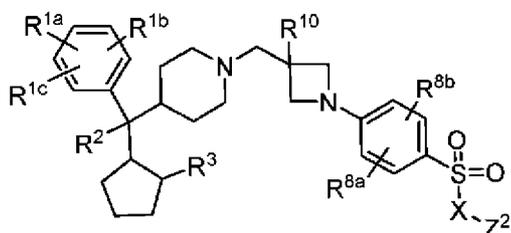
Формула VIII



Формула IX

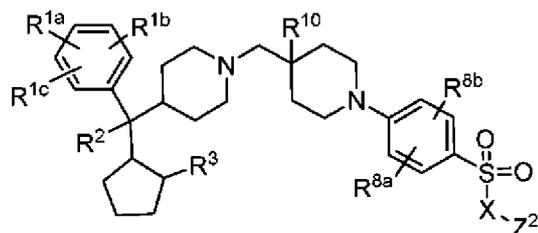
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{10}$ ,  $X$ ,  $Z^2$ ,  $m$  и  $n$  являются такими, как определено для формулы I.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I-IX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $m$  и  $n$  равны 0, например, соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные соединением формулы I-A-Ia:



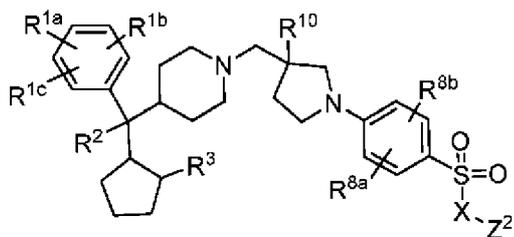
I-A-Ia.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I-IX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $m$  и  $n$  равны 1, например, соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные соединением формулы I-A-Ib:



I-A-Ib.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I-IX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $m$  равно 1 и  $n$  равно 0, например, соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные соединением формулы I-A-Ic:



I-A-Ic.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I-IX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  представляют собой водород.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I-IX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1c}$  представляет собой водород.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I-IX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $V$ ,  $V^1$ ,  $V^2$  и  $V^3$  представляют собой  $=CR^{9a}-$ .

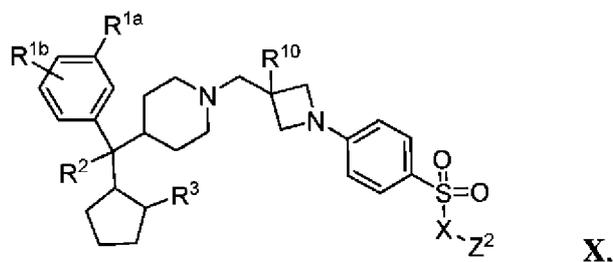
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I-IX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $V$  представляет собой  $=N-$ , и  $V^1$ ,  $V^2$  и  $V^3$  представляют собой  $=CR^{9a}-$ .

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I-IX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $V^1$  представляет собой  $=N-$ , и  $V$ ,  $V^2$  и  $V^3$  представляют собой  $=CR^{9a}-$ .

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I-IX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $V^2$  представляет собой  $=N-$ , и  $V$ ,  $V^1$  и  $V^3$  представляют собой  $=CR^{9a}-$ .

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I-IX, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $V^3$  представляет собой  $=N-$ , и  $V$ ,  $V^1$  и  $V^2$  представляют собой  $=CR^{9a}-$ .

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой X:



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:

X выбран из группы, состоящей из X-1, X-2, X-3, X-4, X-5 и X-6; или

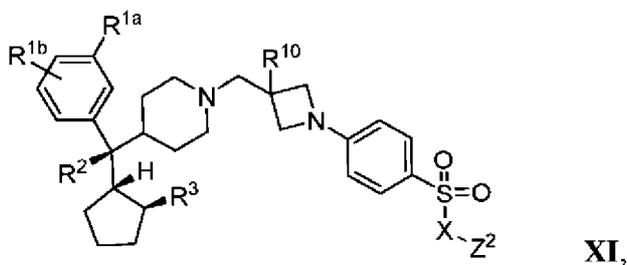
X отсутствует;

Z<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$  и  $-\text{C}\equiv\text{CR}^{13}$ ;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$  и  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^5$ ; и

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>10</sup> являются такими, как определено для формулы I.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XI**:



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>10</sup>, X и Z<sup>2</sup> являются такими, как определено для формулы X.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой X или формулой XI, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X отсутствует.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I–XI, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-1. В другом варианте осуществления o и p равны 0. В другом варианте осуществления o и p равны 1. В другом варианте осуществления Y представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})-$ . В другом варианте осуществления Y представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ .

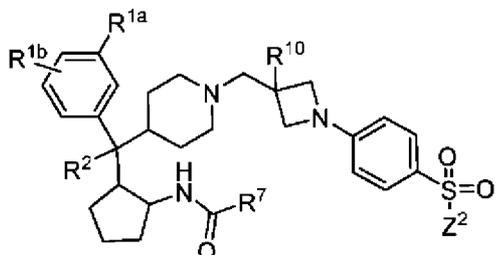
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I–XI, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой X-2. В другом варианте осуществления q и r равны 0. В другом варианте осуществления q и r равны 1. В другом варианте осуществления Y представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})-$ . В другом варианте осуществления Y представляет собой  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ .

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими



В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами **I–XI**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  и  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ .

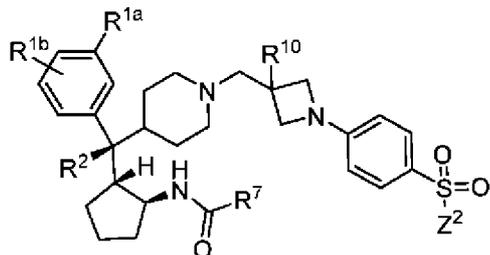
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XII**:

**XII,**

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:

$Z^2$  выбран из группы, состоящей из алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного циклоалкила; и  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^7$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено для формулы **I**.

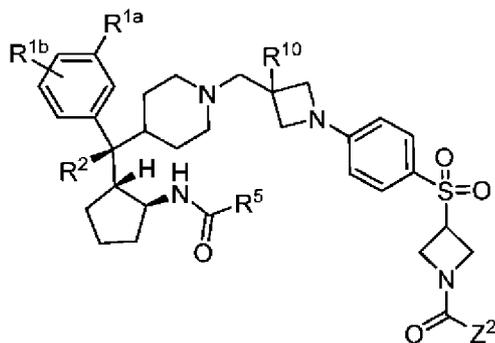
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XIII**:

**XIII,**

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^7$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено для формулы **XII**.

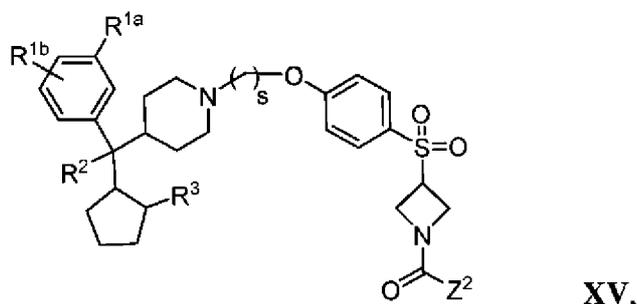
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XII** или **XIII**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^7$  представляет собой  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ .

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XIV**:

**XIV,**

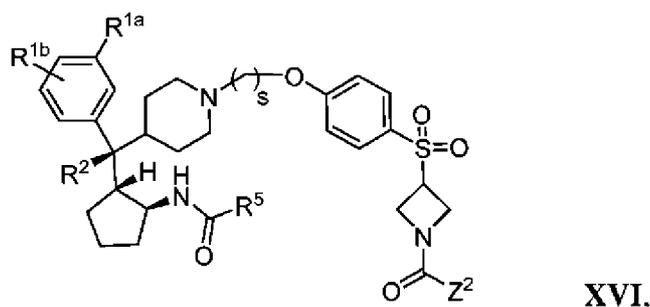
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^{10}$  и  $Z^2$  являются такими, как определено для формулы I.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XV:



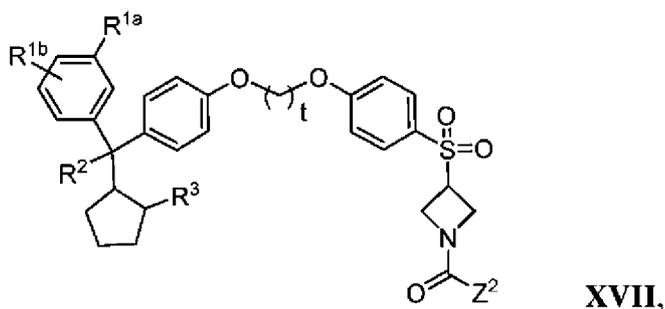
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$  и  $-NHC(=O)R^5$ ;  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$  и  $Z^2$  являются такими, как определено для формулы I; и  $s$  равно 2, 3, 4 или 5.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XVI:



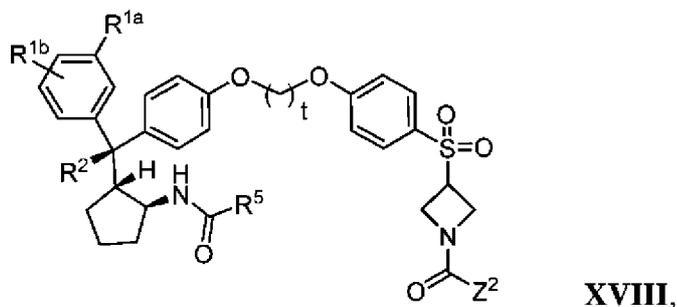
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $Z^2$  и  $s$  являются такими, как определено для формулы XV.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XVII:



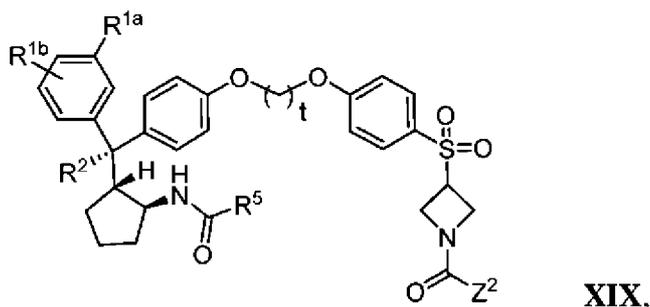
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где:  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$  и  $-NHC(=O)R^5$ ;  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$  и  $Z^2$  являются такими, как определено для формулы I; и  $t$  равно 2, 3, 4 или 5.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой XVIII:



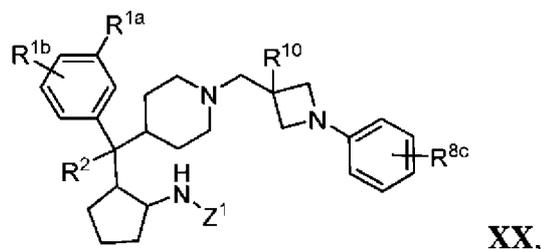
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $Z^2$  и  $t$  являются такими, как определено для формулы **XVII**.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XIX**:



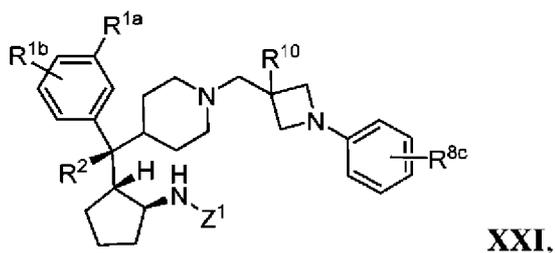
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , и  $Z^2$ , и  $t$  являются такими, как определено для формулы **XVII**.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XX**:



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^{10}$  и  $Z^1$  являются такими, как определено для формулы **I**, и  $R^{8c}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси.

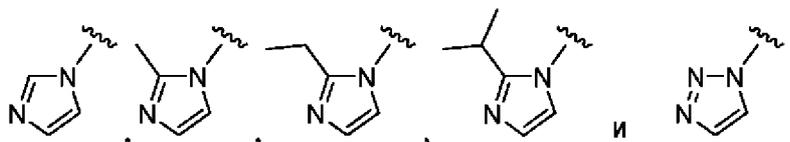
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XXI**



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^2$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{10}$ , и  $Z^1$  являются такими, как определено для формулы XX.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I–XXI, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^2$  представляет собой циано.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I–XXI, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^2$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{R}^4$  и  $R^4$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В другом варианте осуществления  $R^4$  выбран из группы, состоящей из:



В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I–XXI, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{10}$  представляет собой водород.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I–XXI, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{10}$  представляет собой фтор.

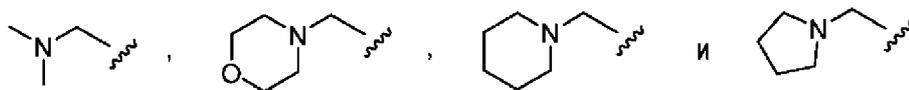
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I–XXI, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и галогена.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I–XI или XIV–XXI, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $Z^2$  представляет собой  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$ , и  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $\text{C}_{1-4}$ -алкила. В другом варианте осуществления  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из водорода и метила.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами I–XI или XIV–XXI, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $Z^2$  представляет собой  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$ ,  $R^{13}$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{NR}^{22c}\text{R}^{22d}$ ;  $R^{22c}$  и  $R^{22d}$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода и  $\text{C}_{1-4}$  алкила, или  $R^{22c}$  и  $R^{22d}$  взяты вместе для образования 4–8-членного необязательно замещенного гетероцикло.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению

представляют собой соединения, представленные любой одной или несколькими формулами **I–XI** или **XIV–XXI**, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где  $Z^2$  представляет собой  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$ , и  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из водорода, метила,



В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **I**, выбранные из любого одного или нескольких соединений из таблицы 1.

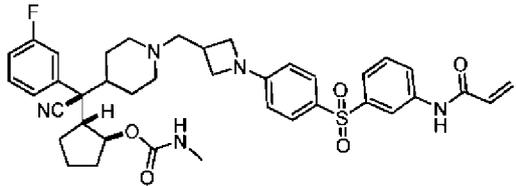
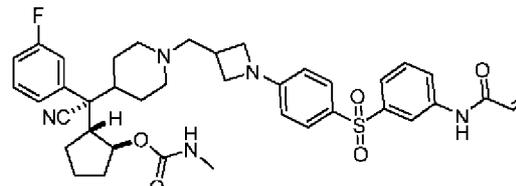
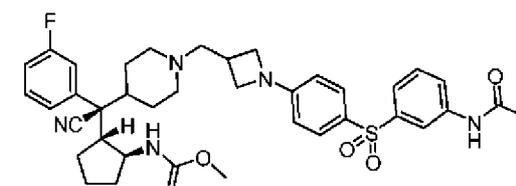
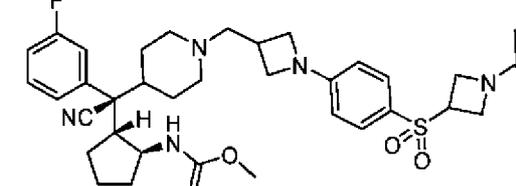
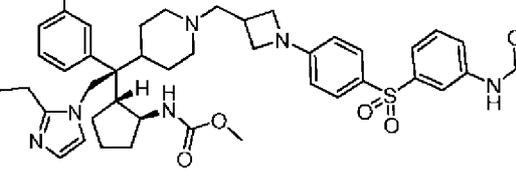
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XV**, выбранные из любого одного или нескольких соединений из таблицы 1А.

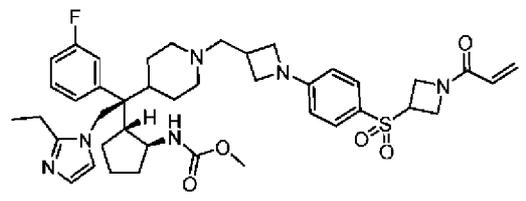
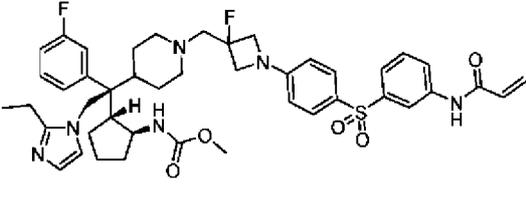
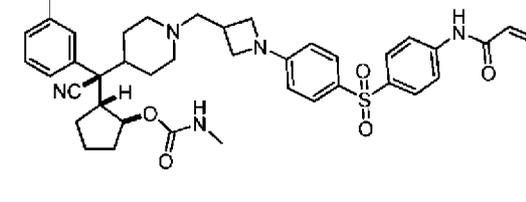
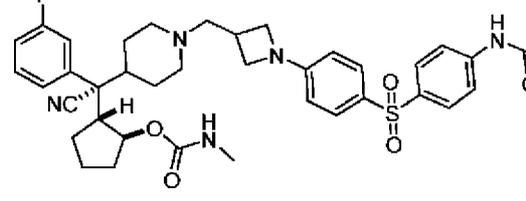
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XVII**, выбранные из любого одного или нескольких соединений из таблицы 1В.

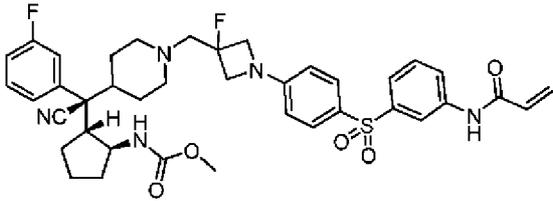
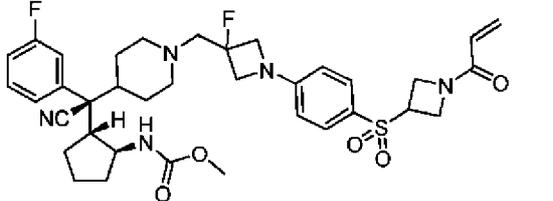
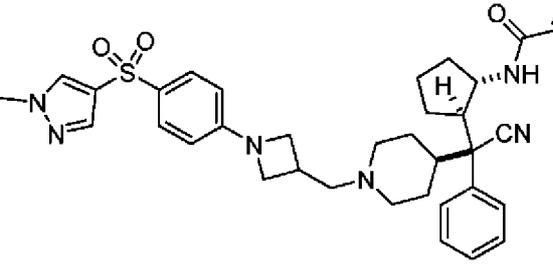
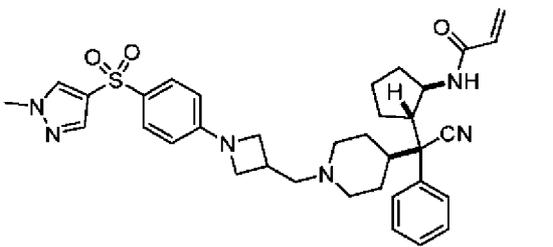
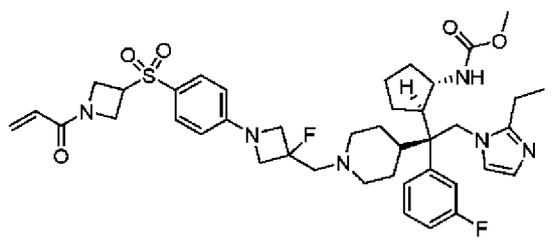
В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, представленные формулой **XX**, выбранные из любого одного или нескольких соединений из таблицы 1С

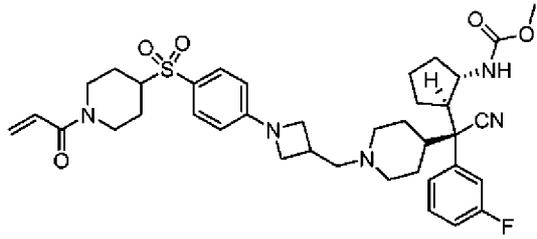
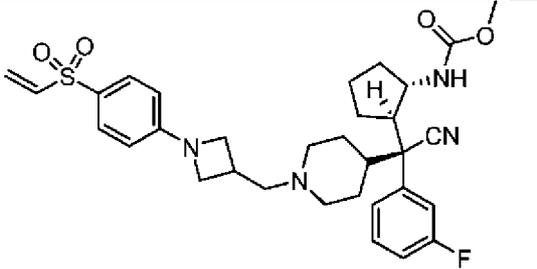
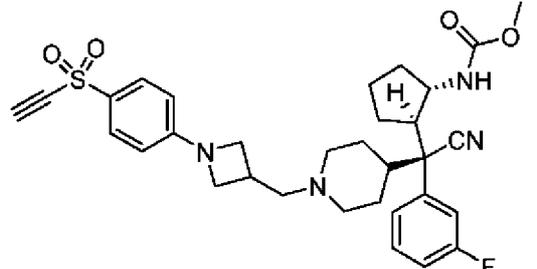
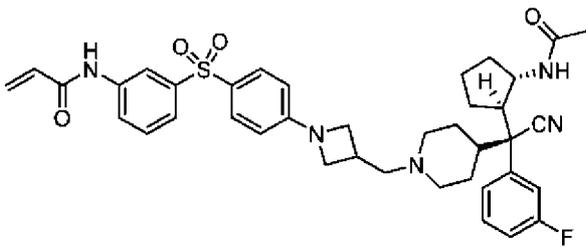
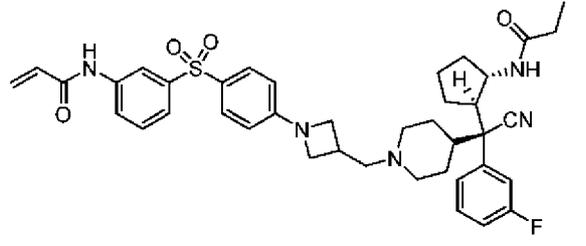
Таблица 1

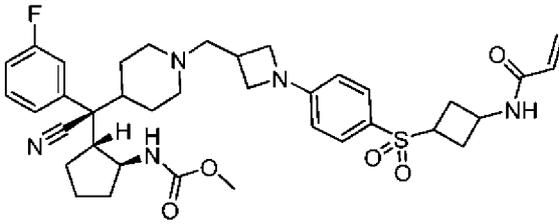
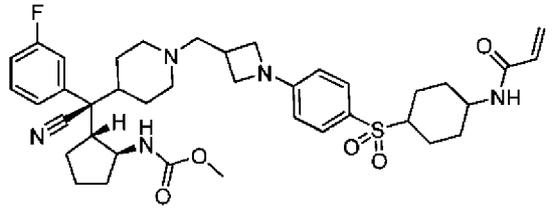
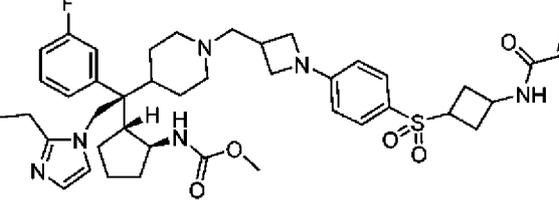
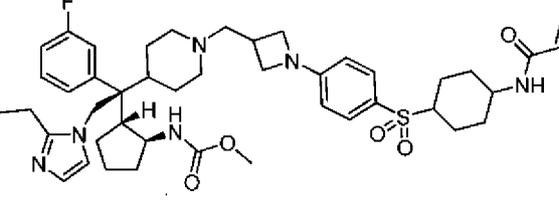
Соед. No.	Структура	Название
1		(1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил метилкарбамат
2		(1S,2R)-2-((R)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил метилкарбамат

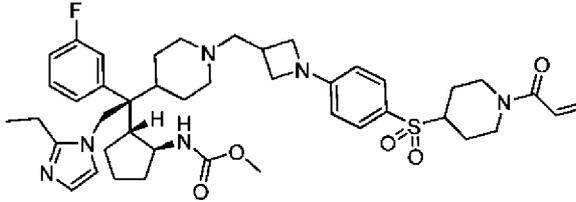
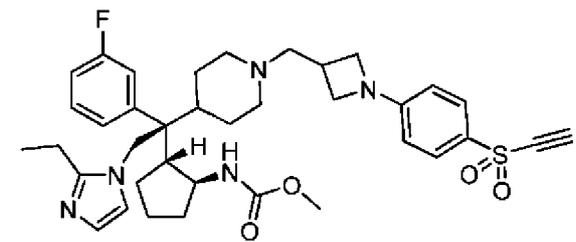
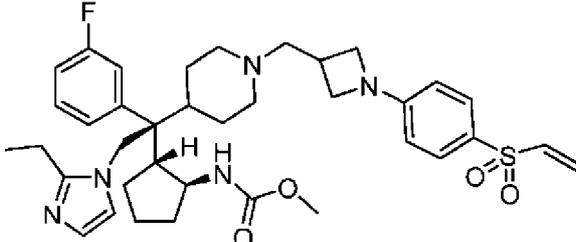
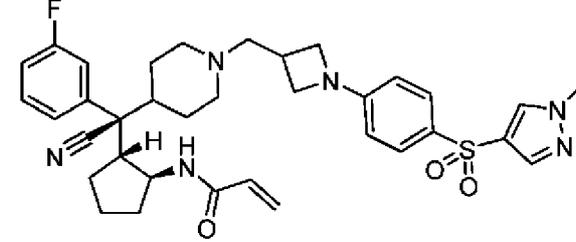
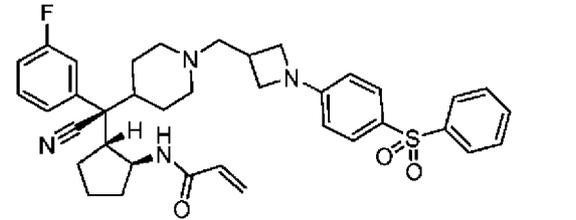
3		<p>(1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метилциклопентил метилкарбамат</p>
4		<p>(1S,2R)-2-((R)-1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метилциклопентил метилкарбамат</p>
5		<p>метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метилциклопентил)карбамат</p>
6		<p>метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метилциклопентил)карбамат</p>
7		<p>метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-</p>

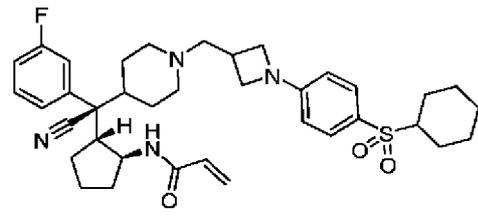
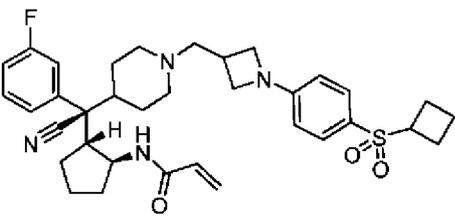
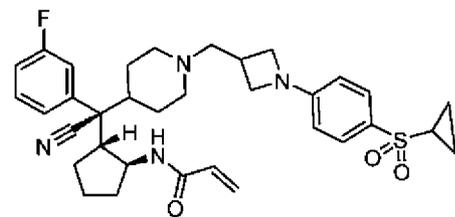
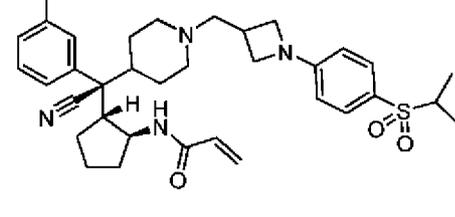
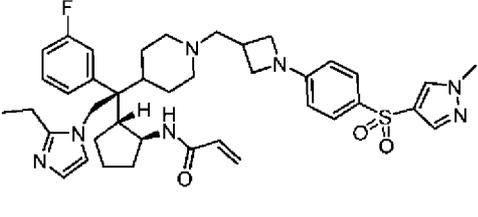
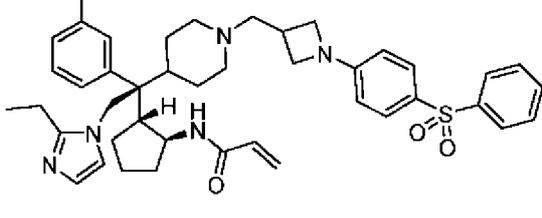
		фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
8		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
9		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
10		(1S,2R)-2-((S)-1-(1-(4-((4-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил метилкарбамат
11		(1S,2R)-2-((R)-1-(1-(4-((4-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил метилкарбамат

12		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
13		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
14		N-((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(фенил)метил)циклопентил)акриламид
15		N-((1R,2S)-2-((S)-циано(1-((1-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(фенил)метил)циклопентил)акриламид
16		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карб

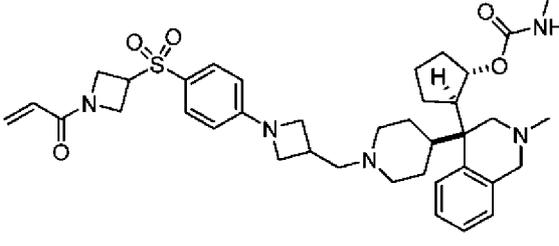
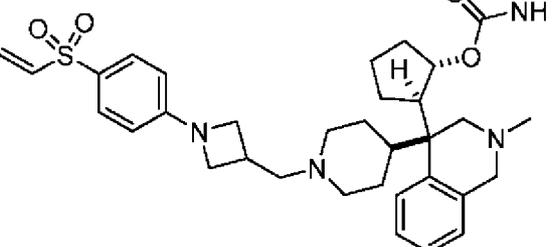
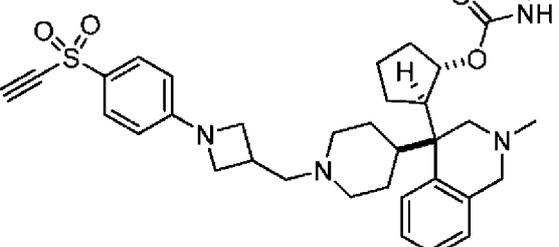
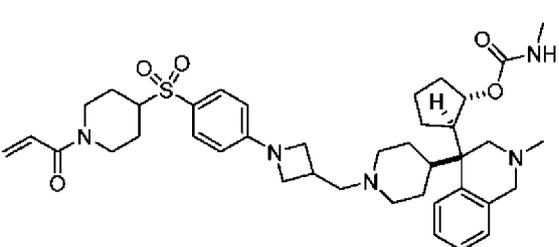
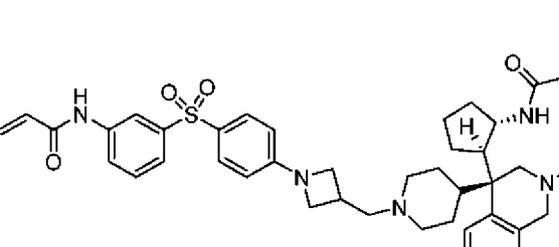
		амат
17		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
18		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)1-((1-(4-(винилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)циклопентил)карбамат
19		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-(этинилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
20		N-(3-((4-(3-((4-((S)-((1R,2S)-2-ацетамидоциклопентил)(циано)(3-фторфенил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)фенил)сульфонил)фенил)акрил амид
21		N-(3-((4-(3-((4-((S)-циано(3-фторфенил)((1R,2S)-2-пропионамидоциклопентил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)фенил)сульфонил)фенил)акрил амид

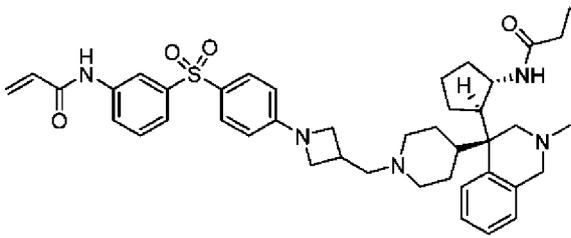
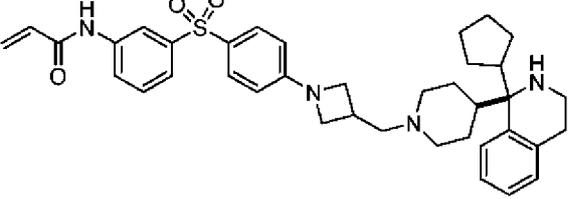
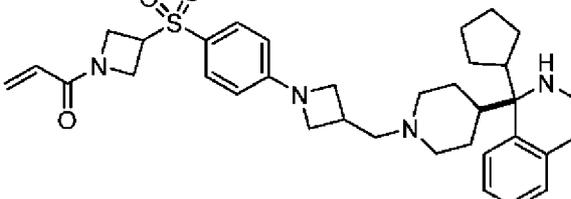
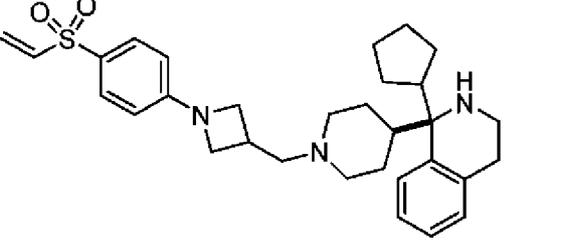
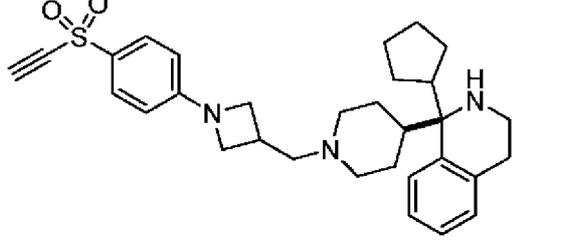
22		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-акриламидоциклобутил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
23		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((4-акриламидоциклогексил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
24		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидоциклобутил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
25		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((4-акриламидоциклогексил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат

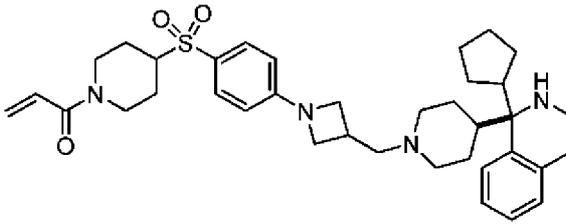
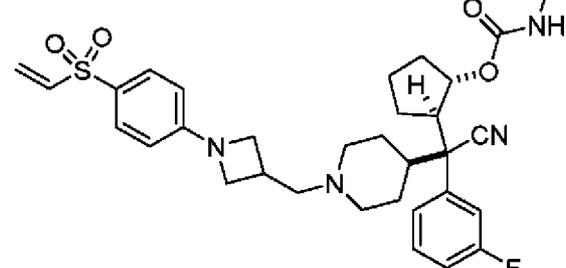
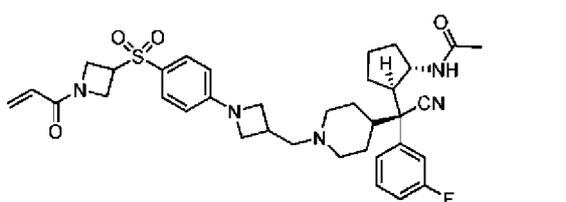
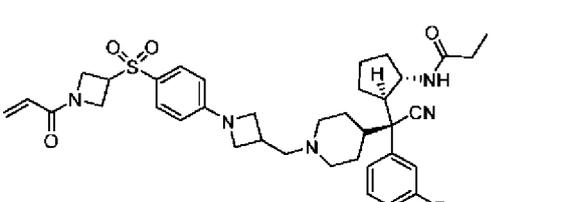
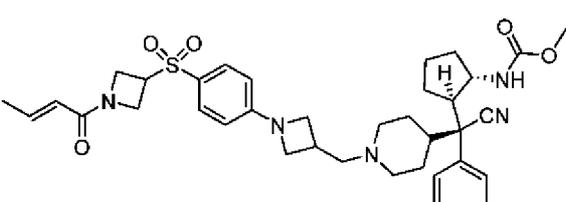
26		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
27		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(1-((1-(4-(этинилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
28		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-(винилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
29		N-((1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(1-((1-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)акриламид
30		N-((1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(1-((1-(4-(фенилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)акриламид

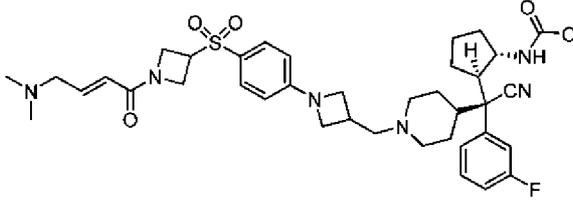
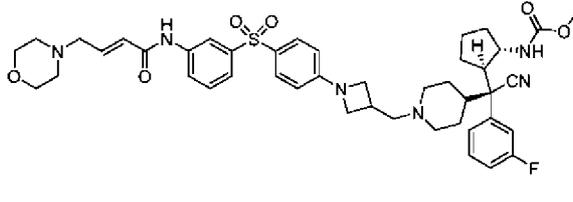
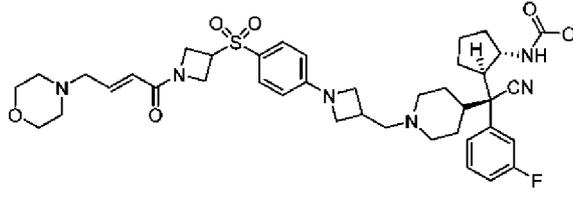
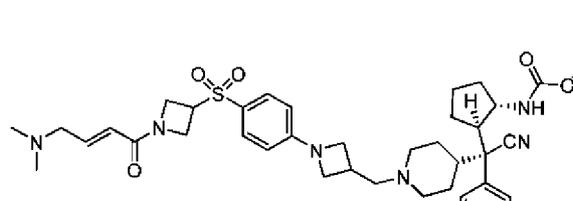
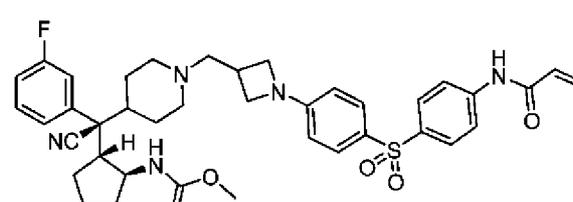
31		N-((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-(циклогексилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)акриламид
32		N-((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-(циклобутилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)акриламид
33		N-((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)акриламид
34		N-((1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(1-((1-(4-(изопропилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)циклопентил)акриламид
35		N-((1S,2R)-2-((S)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)акриламид
36		N-((1S,2R)-2-((S)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-(фенилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-

		ил)этил)циклопентил)акриламид
37		N-((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4- (циклогексилсульфонил)фенил)азе тидин-3-ил)метил)пиперидин-4- ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1- ил)-1-(3- фторфенил)этил)циклопентил)акри ламид
38		N-((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4- (циклобутилсульфонил)фенил)азет идин-3-ил)метил)пиперидин-4- ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1- ил)-1-(3- фторфенил)этил)циклопентил)акри ламид
39		N-((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4- (циклопропилсульфонил)фенил)аз етидин-3-ил)метил)пиперидин-4- ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1- ил)-1-(3- фторфенил)этил)циклопентил)акри ламид
40		N-((1S,2R)-2-((S)-2-(2-этил-1H- имидазол-1-ил)-1-(3- фторфенил)-1-(1-((1-(4- (изопропилсульфонил)фенил)азети дин-3-ил)метил)пиперидин-4- ил)этил)циклопентил)акриламид
41		(1S,2R)-2-((S)-4-(1-((1-(4-((3- акриламидофенил)сульфонил)фени л)азетидин-3- ил)метил)пиперидин-4-ил)-2- метил-1,2,3,4- тетрагидроизохинолин-4- ил)циклопентил)метилкарбамат

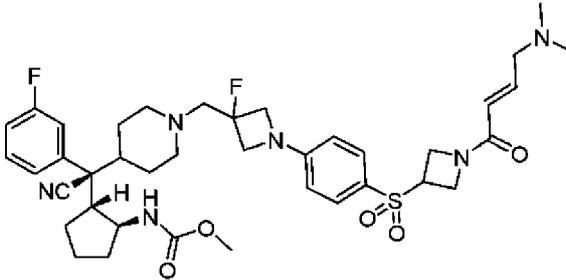
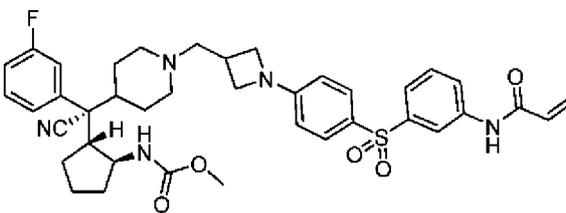
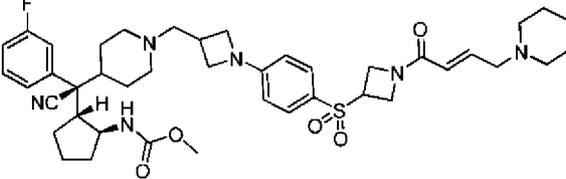
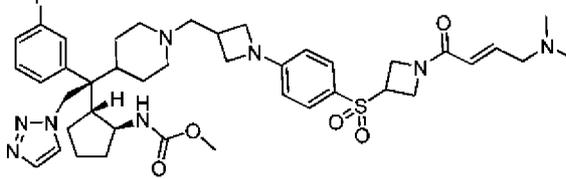
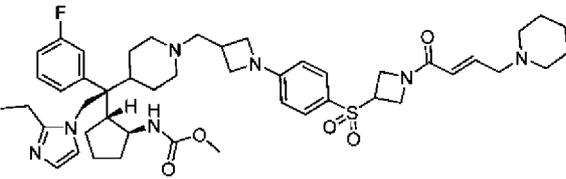
42		(1S,2R)-2-((S)-4-(1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)циклопентил метилкарбамат
43		(1S,2R)-2-((S)-2-метил-4-(1-((1-(4-(винилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)циклопентил метилкарбамат
44		(1S,2R)-2-((S)-4-(1-((1-(4-(этинилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)циклопентил метилкарбамат
45		(1S,2R)-2-((S)-4-(1-((1-(4-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)циклопентил метилкарбамат
46		N-(3-((4-(3-((4-((S)-4-((1R,2S)-2-ацетамидоциклопентил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)фенил)сульфонил)фенил)акрил амид

47		<p>N-(3-((4-(3-((4-((S)-2-метил-4-((1R,2S)-2-пропионамидоциклопентил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)фенил)сульфонил)фенил)акрил амид</p>
48		<p>(R)-N-(3-((4-(3-((4-(1-циклопентил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)фенил)сульфонил)фенил)акрил амид</p>
49		<p>(R)-1-(3-((4-(3-((4-(1-циклопентил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)фенил)сульфонил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>
50		<p>(R)-1-циклопентил-1-(1-((1-(4-(винилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин</p>
51		<p>(R)-1-циклопентил-1-(1-((1-(4-(этинилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин</p>

52		(R)-1-(4-((4-(3-((4-(1-циклопентил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)фенил)сульфонил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он
53		(1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(1-((1-(4-(винилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)циклопентил метилкарбамат
54		N-((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)ацетамид
55		N-((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)пропионамид
56		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-((E)-бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат

57		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-((1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
58		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(1-((1-(4-((3-(E)-4-морфолинобут-2-енамидо)фенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)циклопентил)карбамат
59		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(1-((1-(4-((1-(E)-4-морфолинобут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)циклопентил)карбамат
60		метил ((1S,2R)-2-((R)-циано(1-((1-(4-((1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
61		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((4-акриламидо)фенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)ка

		рбамат
62		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-((E)-бут-2-енамидо)фенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
63		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-((3-((E)-4-(диметиламино)бут-2-енамидо)фенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
66		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат
67		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат

69		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-((1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
70		метил ((1S,2R)-2-((R)-1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
71		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(1-((1-(4-((1-(E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)циклопентил)карбамат
72		метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)циклопентил)карбамат
73		метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((1-(E)-4-(пиперидин-1-ил)бут-2-

		еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамат
74		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(1-((1-(4-((1-(E)-4-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)циклопентил)карбамат
75		метил ((1S,2R)-2-((1S)-циано((2R,6S)-1-((1-(4-((1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
76		2-хлор-N-((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-(циклопропилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)ацетамид
77		метил ((1S,2R)-2-((1S)-1-((1-(4-((1-акрилоилпирролидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат

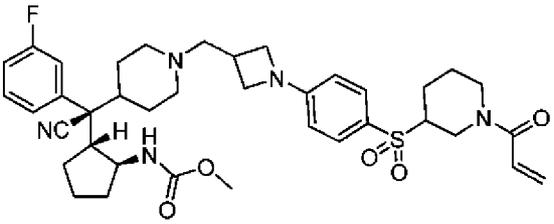
78		метил ((1S,2R)-2-((1S)-(1-((1-(4-((1-акрилоилпиперидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
----	---	--

Таблица 1А

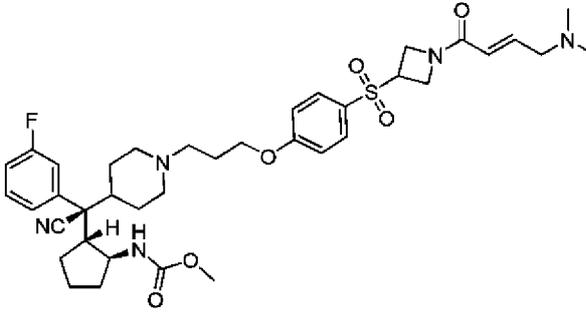
Соед. No.	Структура	Название
68		метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(1-(3-(4-((1-(E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенокси)пропил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат

Таблица 1В

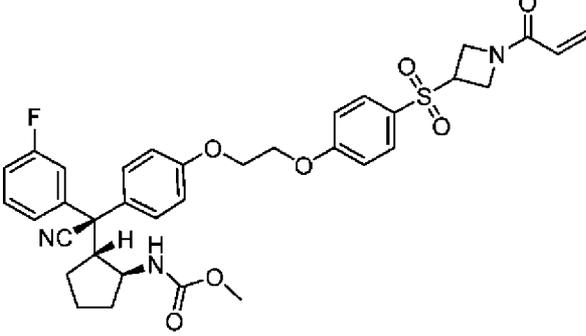
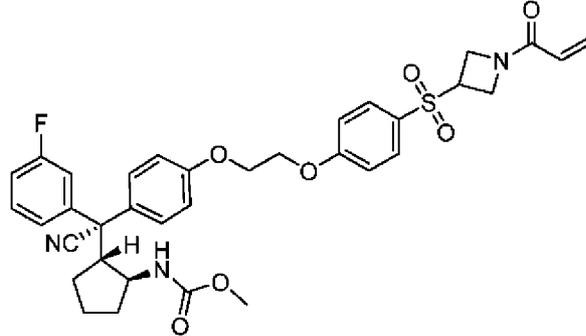
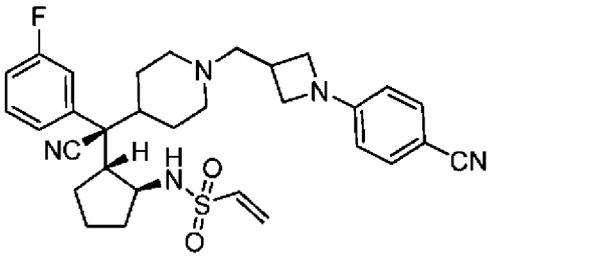
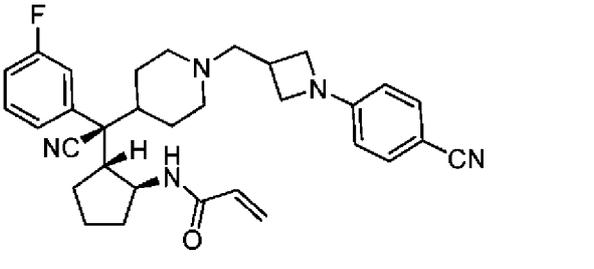
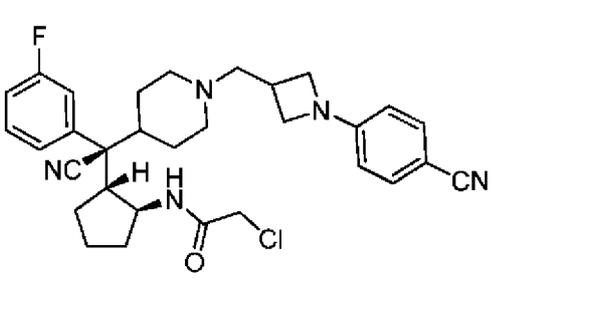
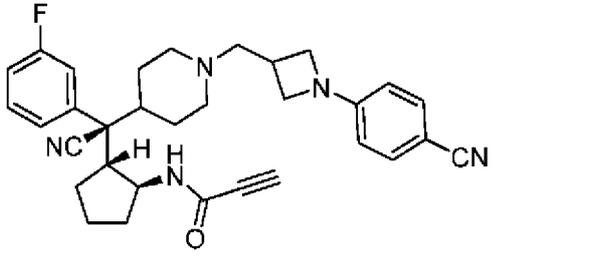
Соед. No.	Структура	Название
64		метил ((1S,2R)-2-((R)-4-(2-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенокси)этокси)фенил(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат
65		метил ((1S,2R)-2-((S)-4-(2-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенокси)этокси)фенил(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат

Таблица 1С

Соед. №.	Структура	Название
79		N-((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-цианофенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)этенсульфонамид
80		N-((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-цианофенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)акриламид
81		2-хлор-N-((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-цианофенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)ацетамид
82		N-((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-цианофенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)пропиоламид

Соединения по настоящему изобретению ингибируют менин и полезны при лечении различных заболеваний и состояний. В частности, соединения по настоящему изобретению являются полезными в способах лечения заболевания или состояния, при котором ингибирование менина обеспечивает пользу, например, при раке и пролиферативных заболеваниях. Способы по настоящему изобретению включают введение терапевтически эффективного количества Соединения по настоящему изобретению индивидууму, нуждающемуся в этом. Настоящие способы также включают введение второго терапевтического средства индивидууму в дополнение к соединению по настоящему изобретению. Второе терапевтическое средство выбирают из лекарственных средств, известных как полезные для лечения заболевания или состояния, поражающего индивидуума, нуждающегося в этом, например химиотерапевтического средства и/или облучения, известных в качестве полезных при лечении конкретного вида рака.

Соли, гидраты и сольваты соединений по изобретению также могут быть

использованы в способах, раскрытых в настоящем описании. Настоящее изобретение дополнительно включает все возможные стереоизомеры и геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению, включая как рацемические соединения, так и оптически активные изомеры. Когда соединение по настоящему изобретению желательно в качестве одного энантиомера, его можно получить или разделением конечного продукта, или с помощью стереоспецифического синтеза из или изомерно чистого исходного вещества или с использованием хирального вспомогательного реагента, например, см. Z. Ma et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), pages 883–888 (1997). Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного вещества может быть достигнуто любым подходящим способом, известным в данной области. Кроме того, в ситуациях, когда возможны таутомеры соединений по настоящему изобретению, настоящее изобретение предназначено для включения всех таутомерных форм соединений.

Настоящее изобретение охватывает получение и применение солей соединений по настоящему изобретению. Как используется в настоящем описании, термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям или цвиттерионным формам соединений по изобретению. Соли соединений по изобретению могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений или отдельно путем взаимодействия соединения с кислотой, имеющей подходящий катион. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению могут представлять собой кислотно-аддитивные соли, образованные с фармацевтически приемлемыми кислотами. Примеры кислот, которые можно использовать для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как азотная, борная, хлористоводородная, бромистоводородная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как щавелевая, малеиновая, янтарная и лимонная. Неограничивающие примеры солей соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, соли гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, бисульфат, 2-гидроксиэтансульфонат, фосфат, гидрофосфат, ацетат, адипат, альгинат, аспаргат, бензоат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, формиат, сукцинат, фумарат, малеат, аскорбат, изетионат, салицилат, метансульфонат, мезитиленсульфонат, нафтилсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, паратолуолсульфонат, ундеканоат, лактат, цитрат, тартрат, глюконат, метансульфонат, этандисульфат, бензолсульфонат и п-толуолсульфонат. Кроме того, основные аминогруппы, присутствующие в соединениях по изобретению, могут быть кватернизованы с метил-, этил-, пропил- и бутилхлоридами, бромидами и йодидами; диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфатами; децил-, лаурил-, миристил- и стерилхлоридами, бромидами и йодидами; и бензил- и фенетилбромидами. В свете вышеизложенного, любые ссылочные соединения по настоящему изобретению,

приведенные в настоящем документе, предназначены для включения соединений соединений по настоящему изобретению, а также их фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов.

Настоящее изобретение охватывает получение и использование сольватов соединений по настоящему изобретению. Сольваты, как правило, существенно не изменяют физиологическую активность или токсичность соединений и, как таковые, могут функционировать в качестве фармакологических эквивалентов. Термин «сольват», как используется в настоящем описании, представляет собой комбинацию, физическую связь и/или сольватацию соединения по настоящему изобретению с молекулой растворителя, такой как, например, дисольват, моносольват или полусольват, где отношение молекулы растворителя к соединению по настоящему изобретению составляет примерно 2:1, примерно 1:1 или примерно 1:2, соответственно. Эта физическая связь включает различные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Таким образом, «сольват» охватывает как жидкую фазу, так и выделяемые сольваты. Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в виде сольватированных форм с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как вода, метанол, этанол и тому подобное, и предполагается, что изобретение включает как сольватированные, так и несольватированные формы соединений по настоящему изобретению. Один тип сольвата представляет собой гидрат. «Гидрат» относится к конкретной подгруппе сольватов, где молекулой растворителя является вода. Сольваты обычно могут функционировать как фармакологические эквиваленты. Получение сольватов известно в данной области. См., например, M. Caira et al, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601–611 (2004), в котором описано получение сольватов флуконазола с этилацетатом и водой. Подобное получение сольватов, гемисольватов, гидратов и тому подобного описано E.C. van Tonder et al., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), and A.L. Bingham et al., *Chem. Commun.* 603–604 (2001). Типичный неограничивающий способ получения сольвата будет включать растворение соединения по настоящему изобретению в желаемом растворителе (органическом, воде или их смеси) при температуре от примерно 20°C до примерно 25°C, а затем охлаждение раствора со скоростью, достаточной для образования кристаллов, и выделения кристаллов известными способами, например, фильтрацией. Аналитические методы, такие как инфракрасная спектроскопия, могут быть использованы для подтверждения присутствия растворителя в кристалле сольвата.

Настоящее изобретение обеспечивает соединения по настоящему изобретению в качестве ингибиторов менина для лечения заболеваний и состояний, при которых ингибирование менина оказывает благоприятный эффект. Соединения по настоящему изобретению обычно имеют аффинность связывания (IC<sub>50</sub>) с менином менее чем 100 мкМ, например, менее чем 50 мкМ, менее чем 25 мкМ и менее чем 5 мкМ, менее чем

приблизительно 1 мкМ, менее чем приблизительно 0,5 мкМ, менее чем приблизительно 0,1 мкМ, менее чем приблизительно 0,05 мкМ или менее чем приблизительно 0,01 мкМ. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения индивидуума, страдающего от заболевания или состояния, в котором ингибирование менина обеспечивает пользу, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению индивидууму, нуждающемуся в этом.

Заболевания и состояния, опосредованные менином, можно лечить путем введения соединений по настоящему изобретению, поскольку эти соединения являются ингибиторами менина. Таким образом, настоящее изобретение направлено, в целом, на способ лечения состояния или расстройства, реагирующего на ингибирование менина, у животного, например человека, страдающего или подверженного риску заболевания или состояния, включающий введение животному эффективное количество одного или нескольких соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение дополнительно направлено на способ ингибирования менина у животного, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение животному эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения по настоящему изобретению.

Способы по настоящему изобретению могут быть осуществлены путем введения соединения по настоящему изобретению в виде чистого соединения или в виде фармацевтической композиции. Введение фармацевтической композиции или чистого соединения по настоящему изобретению может быть осуществлено во время или после начала заболевания или состояния, представляющего интерес. Как правило, фармацевтические композиции являются стерильными и не содержат токсичных, канцерогенных или мутагенных соединений, которые могли бы вызвать неблагоприятную реакцию при введении. Кроме того, предоставлены наборы, включающие соединение по настоящему изобретению и, необязательно, второе терапевтическое средство, упакованные отдельно или вместе, и вкладыш с инструкциями по применению этих активных средств.

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в сочетании со вторым терапевтическим средством, полезным для лечения заболевания или состояния, при котором ингибирование менина дает пользу. Второе терапевтическое средство отличается от соединения по настоящему изобретению. Соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство можно вводить одновременно или последовательно для достижения желаемого эффекта. Кроме того, соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство можно вводить из одной композиции или двух отдельных композиций.

Второе терапевтическое средство вводят в количестве, обеспечивающем его желательный терапевтический эффект. Диапазон эффективных доз для каждого второго терапевтического средства известен в данной области, и второе терапевтическое средство вводят индивидууму, нуждающемуся в этом, в таких установленных диапазонах.

Соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство можно вводить вместе в виде единичной стандартной дозы или отдельно в виде нескольких единичных доз, причем соединение по настоящему изобретению вводят перед вторым терапевтическим средством или наоборот. Можно вводить одну или несколько доз соединения по настоящему изобретению и/или одну или несколько доз второго терапевтического средства. Соединение по настоящему изобретению, следовательно, может быть использовано в сочетании с одним или несколькими вторыми терапевтическими средствами, например, но не ограничиваясь этим, противораковыми средствами.

Заболевания и состояния, поддающиеся лечению способами по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, рак и другие пролиферативные нарушения, воспалительные заболевания, сепсис, аутоиммунное заболевание и вирусную инфекцию. В одном варианте осуществления пациент-человек получает лечение соединением по настоящему изобретению или фармацевтической композицией, включающей соединение по настоящему изобретению, где соединение вводят в количестве, достаточном для ингибирования активности менина у пациента.

В одном варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению соединением по настоящему изобретению, представляет собой рак. Примеры излечимых раковых заболеваний включают, но не ограничиваются ими, один или несколько раковых заболеваний, представленных в таблице 2.

Таблица 2

рак надпочечника	лимфоэпителиома
ацинарная аденокарцинома	лимфома
акустическая невринома	острый лимфобластный лейкоз
Акрально-лентигинозная меланома	острый миелогенный лейкоз
акроспирома	хронический лимфоцитарный лейкоз
острый эозинофильный лейкоз	рак печени
острый эритроидный лейкоз	мелкоклеточный рак легкого
острый лимфобластный лейкоз	немелкоклеточный рак легкого
острый мегакариобластный лейкоз	MALT-лимфома
острый моноцитарный лейкоз	злокачественная фиброзная гистиоцитома
острый промиелоцитарный лейкоз	злокачественная опухоль оболочек периферических нервов
аденокарцинома	злокачественная тритон- опухоль
аденокистозная карцинома	лимфома из клеток мантийной зоны
аденома	B-клеточная лимфома маргинальной зоны
аденоматоидная одонтогенная опухоль	тучноклеточный лейкоз

аденосквамозная карцинома	медиастинальная герминогенная опухоль
новообразование жировой ткани	медуллярный рак молочной железы
адренкортикальная карцинома	медуллярный рак щитовидной железы,
T–клеточный лейкоз взрослых/лимфома	медуллобластома
агрессивный NK–клеточный лейкоз	меланома,
СПИД–ассоциированная лимфома	менингиома,
альвеолярная рабдомиосаркома	рак Меркеля
альвеолярная саркома мягких тканей	мезотелиома
амелобластная фиброма	метастатический уротелиальный рак
анапластическая крупноклеточная лимфома	Смешанные Мюллеровы опухоли
анапластический рак щитовидной железы	слизеобразующая опухоль
Ангиоиммуобластная T–клеточная лимфома,	множественная миелома
ангиомиолипома	новообразования мышечной ткани
ангиосаркома	грибовидный микоз
астроцитомы	миксоидная липосаркома
Атипичная тератоидно–рабдоидная опухоль	миксома
B–клеточный хронический лимфолейкоз	миксосаркома
B–клеточный пролимфоцитарный лейкоз	назофарингеальная карцинома
B–клеточная лимфома	невринома
базальноклеточная карцинома	нейробластома
рак желчных протоков	нейрофиброма
рак мочевого пузыря	неврома
бластома	узелковая меланома
рак костей	рак глаза
опухоль Бреннера	олигоастроцитомы
бурая опухоль	олигодендроглиома
лимфома Беркитта	онкоцитомы
рак молочной железы	Менингиома оболочек зрительного нерва
рак головного мозга	опухоль зрительного нерва
карцинома	рак ротовой полости
карцинома in situ	остеосаркома

карциносаркома	рак яичников
опухоль хряща	опухоль Панкоста
цементома	папиллярный рак щитовидной железы
миелоидная саркома	параганглиома
хондрома	пинеалобластома
хордома	пинеоцитомы
хориокарцинома	питуицитомы
папиллома хориоидного сплетения	эозинофильная аденома
светлоклеточная саркома почки	опухоль гипофиза
краниофарингиома	плазмацитомы
кожная Т–клеточная лимфома	полиэмбриома
рак шейки матки	Т–лимфобластная лимфома из клеток–предшественников
колоректальный рак	первичная лимфома центральной нервной системы
болезнь Дегоса	первичная эффузионная лимфома
десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль	первичный перитонеальный рак
диффузная В–крупноклеточная лимфома	рак предстательной железы
дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль,	рак поджелудочной железы
дисгерминома	фарингеальный рак
эмбриональный рак	Псевдомиксома брюшной полости
новообразования эндокринных желез	почечно–клеточная карцинома
опухоль эндодермального синуса	почечно–медуллярная карцинома
Т–клеточная лимфома, связанная с энтеропатией	ретинобластома
рак пищевода	рабдомиома
плод в плоде	рабдомиосаркома
фиброма	трансформация Рихтера
фибросаркома	рак прямой кишки
фолликулярная лимфома	саркома
фолликулярный рак щитовидной железы	шванноматоз
ганглионеврома	семинома

рак желудочно–кишечного тракта	опухоль из клеток Сертоли
герминома	опухоль полового тяжа/гонадной стромы
гестационная хориокарцинома	рак из перстневидных клеток
гигантоклеточная фибробластома	рак кожи
гигантоклеточная опухоль кости	десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль
глиальная опухоль	мелкоклеточный рак
мультиформная глиобластома	саркома мягких тканей
глиома	соматостатинома
глиоматоз головного мозга	рак трубочистов
глюкагонома	опухоль спинного мозга
гонадобластома	лимфома маргинальной зоны селезенки
гранулезоклеточная опухоль	сквамозная карцинома
гинандробластома	синовиальная саркома
рак желчного пузыря	болезнь сезари
рак желудка	рак тонкой кишки
лейкоз ворсистых клеток	плоскоклеточная карцинома
гемангиобластома	рак желудка
рак головы и шеи	T–клеточная лимфома
гемангиоперицитомы	тестикулярный рак
гематологическая злокачественная опухоль	текома
гептобластома	рак щитовидной железы
T–клеточная лимфома печени и селезенки	переходно–клеточный рак
лимфома Ходжкина	рак горла
неходжкинская лимфома	рак уретры
инфильтрирующий дольковый рак	урогенитальный рак
интестинальный рак	уротелиальная карцинома
рак почки	увеальная меланома
рак гортани	рак матки
злокачественное лентиго	веррукозная карцинома
смертельная срединная карцинома	глиома зрительного пути
лейкоз	рак вульвы
опухоль из клеток Лейдига	рак влагалища

липосаркома	макроглобулинемия Вальденстрема
рак легких	опухоль Вартина
лимфангиома	опухоль Вильмса
лимфангиосаркома	

В другом варианте осуществления рак представляет собой лейкоз, например лейкоз, выбранный из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза и лейкемии смешанного происхождения (MLL). В другом варианте осуществления рак представляет собой срединную карциному, имеющую NUT-перегруппировку. В другом варианте осуществления рак представляет собой множественную миелому. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак легких, такой как мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В другом варианте осуществления рак представляет собой нейробластому. В другом варианте осуществления рак представляет собой лимфому Беркитта. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак шейки матки. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак пищевода. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак яичников. В другом варианте осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В другом варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения доброкачественного пролиферативного заболевания, такого как, но не ограничиваясь этим, доброкачественные опухоли мягких тканей, опухоли костей, опухоли головного и спинного мозга, опухоли век и орбиты, гранулема, липома, менингиома, множественная эндокринная неоплазия, полипы носа, опухоли гипофиза, пролактинома, псевдоопухоль головного мозга, себорейные кератозы, полипы желудка, узлы щитовидной железы, кистозные новообразования поджелудочной железы, гемангиомы, узелки на голосовых связках, полипы и кисты, болезнь Кастлемена, хроническая пилонидальная болезнь, дерматофиброма, волосяная киста, пиогенная гранулема и синдром ювенильного полипоза.

Соединения по настоящему изобретению могут также лечить инфекционные и неинфекционные воспалительные явления и аутоиммунные и другие воспалительные заболевания путем введения эффективного количества настоящего соединения млекопитающему, в частности, человеку, нуждающемуся в таком лечении. Примеры аутоиммунных и воспалительных заболеваний, расстройств и синдромов, которые лечат с использованием соединений и способов, описанных в настоящем документе, включают воспалительные заболевания органов малого таза, уретрит, солнечные ожоги кожи, синусит, пневмонит, энцефалит, менингит, миокардит, нефрит, остеомиелит, миозит, гепатит, гастрит, энтерит, дерматит гингивит, аппендицит, панкреатит, холецистит, агаммаглобулинемию, псориаз, аллергию, болезнь Крона, синдром раздраженного

кишечника, язвенный колит, болезнь Шегрена, отторжение тканевого трансплантата, сверхострое отторжение трансплантированных органов, астму, аллергический ринит, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), аутоиммунное полигландулярное заболевание (также известное как аутоиммунный полигландулярный синдром), аутоиммунную алопецию, пернициозную анемию, гломерулонефрит, дерматомиозит, рассеянный склероз, склеродермию, васкулит, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера, атеросклероз, болезнь Аддисона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, диабет I типа, септический шок, системную красную волчанку (SLE), ревматоидный артрит, псориаз, псориатический артрит, ювенильный артрит, остеоартрит, хроническую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, макроглобулинемию Вальденстрема, миастению гравис, тиреоидит Хашимото, атопический дерматит, дегенеративное заболевание суставов, витилиго, аутоиммунный гипопитуитаризм, синдром Гийена–Барре, болезнь Бехчета, склерациерму, грибовидный микоз, острые воспалительные реакции (такие как острый респираторный дистресс–синдром и ишемия/реперфузионное повреждение) и болезнь Грейвса.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет способ лечения синдромов системного воспалительного ответа, таких как LPS–индуцированный эндотоксический шок и/или сепсис, вызванный бактериями, путем введения эффективного количества соединения по настоящему изобретению млекопитающему, в частности, человеку, нуждающемуся в таком лечении.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет способ лечения вирусных инфекций и заболеваний. Примеры вирусных инфекций и заболеваний, которые лечат с использованием соединений и способов, описанных в настоящем документе, включают ДНК–содержащие вирусы на основе эписом, включая, но не ограничиваясь этим, вирус папилломы человека, вирус герпеса, вирус Эпштейна–Барра, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В и вирус гепатита С.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет терапевтический способ модуляции метилирования белка, экспрессии генов, пролиферации клеток, дифференцировки клеток и/или апоптоза *in vivo* при заболеваниях, упомянутых выше, в частности, при раке, воспалительных заболеваниях и/или вирусных заболеваниях, путем введения терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в такой терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет способ регулирования эндогенной или гетерологичной активности промотора путем приведения в контакт клетки с соединением по настоящему изобретению.

В способах по настоящему изобретению терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению, обычно составляемое в соответствии с фармацевтической практикой, вводят человеку, нуждающемуся в этом. Назначение такого лечения зависит от конкретного случая и подлежит медицинскому обследованию (диагностике) с учетом имеющихся признаков, симптомов и/или дисфункций, рисков

развития отдельных признаков, симптомов и/или дисфункций и других факторов.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим путем, например пероральным, буккальным, ингаляционным, сублингвальным, ректальным, вагинальным, интрацистернальным или интратекальным посредством люмбарной пункции, трансуретральным, назальным, чрескожным, то есть трансдермальное или парентеральное введение (включая внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутрикоронарное, внутрикожное, интрамаммарное, внутрибрюшинное, внутрисуставное, интратекальное, ретробульбарное, внутрилегочное введение и/или хирургическую имплантацию в конкретном месте). Парентеральное введение может быть осуществлено с использованием иглы и шприца или с использованием техники высокого давления.

Фармацевтические композиции включают композиции, в которых соединение по настоящему изобретению вводят в эффективном количестве для достижения его намеченной цели. Точный состав, способ введения и дозировка определяются лечащим врачом с учетом диагностированного состояния или заболевания. Количество и интервал дозировки могут быть скорректированы индивидуально, для обеспечения уровней соединения по изобретению, достаточных для поддержания терапевтических эффектов.

Токсичность и терапевтическая эффективность соединений по настоящему изобретению может быть определена стандартными фармацевтическими способами на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, для определения максимально переносимой дозы (MTD) соединения, которая определяется как самая высокая доза, которая не вызывает токсичности у животных. Соотношение доз между максимально переносимой дозой и терапевтическими эффектами (например, ингибирование роста опухоли) является терапевтическим индексом. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Определение терапевтически эффективного количества находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного описания, представленного в настоящем описании.

Терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению, необходимое для использования в терапии, варьируется в зависимости от природы состояния, подлежащего лечению, периода времени, в течение которого требуется эта активность, а также возраста и состояния пациента, и в конечном итоге определяется лечащий врач. Количество и интервалы дозировки можно регулировать индивидуально для обеспечения уровней ингибитора менина в плазме, которые являются достаточными для поддержания желаемых терапевтических эффектов. Желаемую дозу удобно вводить в виде однократной дозы или в виде множества доз, вводимых через соответствующие интервалы, например, в виде одной, двух, трех, четырех или более поддоз в день. Многократные дозы часто желательны или необходимы. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить с частотой: четыре дозы, вводимые в виде одной дозы в день с четырехдневными интервалами (q4d x-4); четыре дозы, вводимые в виде

одной дозы в день с трехдневными интервалами (q3d x-4); одна доза, вводимая в день с пятидневными интервалами (qd x-5); одна доза в неделю в течение трех недель (qwк3); пять ежедневных доз с двухдневным отдыхом и еще пять ежедневных доз (5/2/5); или любой режим дозирования, определенный как соответствующий обстоятельствам.

Соединение по настоящему результату, используемое в способе по настоящему изобретению, может вводить в количестве от примерно 0,005 до примерно 500 миллиграммов на дозу, от примерно 0,05 до примерно 250 миллиграммов на дозу или от примерно 0,5 до примерно 100 миллиграммов на дозу. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить на дозу в количестве примерно 0,005, примерно 0,05, примерно 0,5, примерно 5, примерно 10, примерно 20, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 100, примерно 150, примерно 200, примерно 250, примерно 300, примерно 350, примерно 400, примерно 450 или примерно 500 миллиграммов, включая все дозы от 0,005 до 500 миллиграммов.

Дозировка композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, или композиции, содержащей его, может составлять от примерно 1 нг/кг до примерно 200 мг/кг, от примерно 1 мкг/кг до примерно 100 мг/кг или примерно 1 мг/кг до 50 мг/кг. Дозировка композиции может быть в любой дозировке, включая, но не ограничиваясь, примерно 1 мкг/кг. Дозировка композиции может быть в любой дозировке, включая, но не ограничиваясь ими, примерно 1 мкг/кг, примерно 10 мкг/кг, примерно 25 мкг/кг, примерно 50 мкг/кг, примерно 75 мкг/кг, примерно 100 мкг/кг, примерно 125 мкг/кг, примерно 150 мкг/кг, примерно 175 мкг/кг, примерно 200 мкг/кг, примерно 225 мкг/кг, примерно 250 мкг/кг, примерно 275 мкг/кг, примерно 300 мкг/кг, примерно 325 мкг/кг, примерно 350 мкг/кг, примерно 375 мкг/кг, примерно 400 мкг/кг, примерно 425 мкг/кг, примерно 450 мкг/кг, примерно 475 мкг/кг, примерно 500 мкг/кг, примерно 525 мкг/кг, примерно 550 мкг/кг, примерно 575 мкг/кг, примерно 600 мкг/кг, примерно 625 мкг/кг, примерно 650 мкг/кг, примерно 675 мкг/кг, примерно 700 мкг/кг, примерно 725 мкг/кг, примерно 750 мкг/кг, примерно 775 мкг/кг, примерно 800 мкг/кг, примерно 825 мкг/кг, примерно 850 мкг/кг, примерно 875 мкг/кг, примерно 900 мкг/кг, примерно 925 мкг/кг, примерно 950 мкг/кг, примерно 975 мкг/кг, примерно 1 мг/кг, примерно 5 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 15 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 25 мг/кг, примерно 30 мг/кг, примерно 35 мг/кг, примерно 40 мг/кг, примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 125 мг/кг, примерно 150 мг/кг, примерно 175 мг/кг, примерно 200 мг/кг, или более. Вышеуказанные дозировки являются примерными для среднего пациента, но могут быть отдельные случаи, когда более высокие или более низкие дозировки заслуживают внимания, и такие находятся в пределах объема настоящего изобретения. На практике врач определяет фактический режим дозирования, наиболее подходящий для конкретного пациента, который может варьироваться в зависимости от возраста, массы и реакции конкретного пациента.

Как указано выше, соединение по настоящему изобретению можно вводить в

сочетании со вторым терапевтически активным средством. В некоторых вариантах осуществления, второе терапевтическое средство представляет собой эпигенетическое лекарственное средство. Как используется в настоящем описании, термин «эпигенетическое лекарственное средство» относится к терапевтическому средству, которое нацелено на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают гистоновые лизинметилтрансферазы, гистоновые аргининметилтрансферазы, гистоновые деметилазы, гистоновые деацетилазы, гистоновые ацетилазы и ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, но не ограничиваются ими, вориностат.

В другом варианте осуществления для лечения пролиферативных заболеваний и рака с соединением по настоящему изобретению могут быть объединены химиотерапевтические средства или другие антипролиферативные средства. Примеры терапий или противораковых лекарственных средств, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают хирургическое вмешательство, лучевую терапию (например, гамма-излучение, лучевую терапию с использованием пучка нейтронов, электронную лучевую радиотерапию, протонную терапию, брахитерапию и системные радиоактивные изотопы), эндокринную терапию, модификатор биологического ответа (например, интерферон, интерлейкин, фактор некроза опухоли (TNF), гипертермию и криотерапию, лекарственное средство для ослабления любых неблагоприятных эффектов (например, противорвотное средство) и любое другое одобренное химиотерапевтическое средство.

Примеры антипролиферативных соединений включают, но не ограничиваются ими, ингибитор ароматазы; антиэстроген; антиандроген; агонист гонадорелина; ингибитор топоизомеразы I; ингибитор топоизомеразы II; активный агент микротрубочек; алкилирующее средство; ретиноид, каротеноид или токоферол; ингибитор циклооксигеназы; ингибитор MMP; ингибитор mTOR; антиметаболит; соединение платины; ингибитор метионинаминопептидазы; бисфосфонат; антипролиферативное антитело; ингибитор гепараназы; ингибитор онкогенных изоформ Ras; ингибитор теломеразы; ингибитор протеасомы; соединение, используемое для лечения гематологических злокачественных новообразований; ингибитор Flt-3; ингибитор Hsp90; ингибитор кинезинового белка веретена; ингибитор MEK; противоопухолевый антибиотик; нитрозомочевину; соединение, нацеленное/снижающее активность протеин- или липид-киназы, соединение, нацеленное/снижающее активность протеин- или липид-фосфатазы, или любое дополнительное антиангиогенное соединение.

Неограничивающие примеры ингибиторов ароматазы включают, но не ограничиваются ими, стероиды, такие как атаместан, экземестан и форместан, и нестероидные средства, такие как аминоглутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фазрозол, анастрозол и летрозол.

Неограничивающие антиэстрогены включают, но не ограничиваются ими, тамоксифен, фульвестрант, ралоксифен и ралоксифена гидрохлорид. Антиандрогены

включают, но не ограничиваются им, бикалутамид. Агонисты гонадорелина включают, но не ограничиваются ими, абареликс, гозерелин и гозерелина ацетат.

Иллюстративные ингибиторы топоизомеразы I включают, но не ограничиваются ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и высокомолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Ингибиторы топоизомеразы II включают, но не ограничиваются ими, антрациклины, такие как доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны, такие как митоксантрон и лозоксантрон, и подофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид.

Активные средства микротрубочек включают средства, стабилизирующие микротрубочки, средства, дестабилизирующие микротрубочки и ингибиторы полимеризации микротрубочек, включая, но не ограничиваясь ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или сульфат винбластина, винкристин или сульфат винкрестина и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны и их производные.

Иллюстративные неограничивающие алкилирующие средства включают циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевины, такие как кармустин и ломустин.

Иллюстративные неограничивающие ингибиторы циклооксигеназы включают ингибиторы Cox-2, 5-алкил замещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и производные, такие как целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, вальдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусную кислоту, такую как люмиракоксиб.

Иллюстративные неограничивающие ингибиторы матричной металлопротеиназы ("ингибиторы MMP") включают ингибиторы коллагеновых пептидомиметиков и непептидомиметиков, производные тетрациклина, батимагат, маримагат, приномагат, метастат, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B и AAJ996.

Иллюстративные неограничивающие ингибиторы mTOR включают соединения, которые ингибируют мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) и обладают антипролиферативной активностью, такие как сиролimus, эверолимус, CCI-779 и ABT578.

Иллюстративные неограничивающие антимаболиты включают 5-фторурацил (5-FU), капецитабин, гемцитабин, деметилирующие ДНК соединения, такие как 5-азациитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед.

Иллюстративные неограничивающие соединения платины включают карбоплатин, цисплатин и оксалиплатин.

Иллюстративные неограничивающие ингибиторы метионин-аминопептидазы включают бенгамид или его производные и PPI-2458.

Иллюстративные неограничивающие бисфосфонаты включают этридоновую кислоту, клодроновую кислоту, тилудроновую кислоту, памидроновую кислоту,

алендроновую кислоту, ибандроновую кислоту, ризедроновую кислоту и золедроновую кислоту.

Иллюстративные неограничивающие антипролиферативные антитела включают трастузумаб, трастузумаб–DM1, цетуксимаб, бевацизумаб, ритуксимаб, PR064553 и 2C4. Термин "антитело" предназначен для того, чтобы включить интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, образованные по меньшей мере из двух интактных антител, и фрагменты антител, при условии, что они проявляют желаемую биологическую активность.

Иллюстративные неограничивающие ингибиторы гепараназы включают соединения, которые нацелены на сульфат гепарина, снижают или ингибируют его деградацию, такие как PI-88 и OGT2115.

Термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, как используется в настоящем описании, относится к соединению, нацеленному, снижающему или ингибирующему онкогенную активность Ras, например, к ингибитору фарнезилтрансферазы, такому как L-744832, DK8G557, типифарниб и лонафарниб.

Иллюстративные неограничивающие ингибиторы теломеразы включают соединения, нацеленные на теломеразу, снижающие или ингибирующие ее активность, такие как соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, например теломестатин.

Иллюстративные неограничивающие ингибиторы протеасом включают соединения, нацеленные на протеасому, снижающие или ингибирующие ее активность, включая, но, не ограничиваясь им, бортезомиб.

Фраза "соединения, используемые при лечении гематологических злокачественных новообразований", как используется в настоящем описании, включают ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, которые связываются с рецепторами тирозинкиназ типа FMS (Flt-3R), снижают или ингибируют их активность; интерферон, 1-β-D-арабинофурансилцитозин (Ara-C) и бисульфат; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые нацелены на киназу анапластической лимфомы, снижают или ингибируют ее активность.

Иллюстративные неограничивающие ингибиторы Flt-3 включают PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

Иллюстративные неограничивающие ингибиторы HSP90 включают соединения, нацеленные на HSP90, снижающие или ингибирующие собственную АТФ-азную активность HSP90; деградирующие, нацеливающие, снижающие или ингибирующие белки-клиенты HSP90 через путь убиквитин-протеасома. Соединения, которые нацелены на HSP90, снижают или ингибируют собственную АТФ-азную активность HSP90, представляют собой в частности соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФ-азную активность HSP90, такие как 17-аллиламино,17-деметоксигелдамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; радикикол и ингибиторы HDAC.

Фраза "соединение, нацеленное (связывающее)/снижающее активность протеин- или липидкиназы; или активность протеин- или липидфосфатазы, или любое другое антиангиогенное соединение", как используется в настоящем описании, включает ингибитор протеин-тирозин-киназы и/или серин и/или треонин киназы или ингибитор липидкиназы, такой как а) соединение, нацеленное на, снижающее или ингибирующее активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такое как соединение, нацеленное, снижающее или ингибирующее активность PDGFR, такое как производные N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; б) соединение, направляющие, снижающее или ингибирующее активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); в) соединение, направляющие, снижающее или ингибирующее активность рецептора инсулин-подобного фактора роста I (IGF-IR), такое как соединение, нацеленное, снижающее или ингибирующее активность IGF-IR; г) соединение, направляющие, снижающее или ингибирующее активность семейства Trk рецепторной тирозинкиназы, или ингибиторы эфрина B4; д) соединение, направляющие, снижающее или ингибирующее активность семейства Ax1 рецепторной тирозинкиназы; е) соединение, направляющие, снижающее или ингибирующее активность семейства Ret; з) соединение, направляющие, снижающее или ингибирующее активность рецепторной тирозинкиназы Kit/SCFR, такое как иматиниб, h) соединение, направляющие, снижающее или ингибирующее активность рецепторных киназ c-Kit, такое как иматиниб; и) соединение, направляющие, снижающее или ингибирующее активность членов семейства c-Abl, их химерных генов (например, киназу Bcr-Abl) и мутантов, такое как производное N-фенил-2-пиримидин-амина, такое как иматиниб или нилотиниб; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; или дазатиниб; j) соединение, направляющие, снижающее или ингибирующее активность членов семейства протеинкиназ C (PKC) и семейства серин/треонин киназ Raf, членов семейств MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt и Ras/MAPK, и/или членов семейства циклин-зависимых киназ (CDK), такое как производное стауроспорина, описанное в патенте США No 5093330, такое как мидостаурин; примеры дополнительных соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; соединение изохинолин; ингибитор фарнезилтрансферазы; PD184352 или QAN697, или AT7519; k) соединение направляющие, снижающее или ингибирующее активность протеинтирозин киназы, такое как иматиниб мезилат или тирфостин, такое как тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG 490; тирфостин B44; тирфостин B44 (+) энантиомер; тирфостин AG 555; AG 494; тирфостин AG 556, AG957 и адафостин (адамантиловый эфир 4-[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); л) соединение, направляющие, снижающее или ингибирующее активность семейства рецепторных тирозинкиназ эпидермального фактора роста (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такое как CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб, цетуксимаб, gefitinib, эрлотиниб, OSI-774,

С1-1033, ЕКВ-569, GW-2016, антитела Е1.1, Е2.4, Е2.5, Е6.2, Е6.4, Е2.11, Е6.3 и Е7.6.3, и 7Н-пирроло-[2,3-d]пиримидиновые производные; и m) соединение, направляющее, снижающее или ингибирующее активность рецептора с-Met.

Иллюстративные соединения, нацеленное, снижающее или ингибирующее активность протеин- или липидфосфатазы, включают ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2А или CDC25, такие как окадаиковая кислота или ее производное.

Другие антиангиогенные соединения включают соединения, имеющие другой механизм их активности, не связанный с ингибированием протеин или липидкиназы, например, талидомид и TNP-470.

Дополнительные неограничивающие иллюстративные химиотерапевтические соединения, одно или более из которых могут быть использованы в комбинации с соединением по изобретению, включают: даунорубицин, адриамицин, Ara-C, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатина, РКС412, 6-меркаптопурин (6-MP), флударабин фосфат, октреотид, SOM230, FTY720, 6-тиогуанин, кладрибин, 6-меркаптопурин, пентостатин, гидроксимочевина, производные 2-гидрокси-1Н-изоиндол-1,3-диона, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фалазин или его фармацевтически приемлемую соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фалазин сукцинат, ангиостатин, эндостатин, амиды антраниловой кислоты, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, бевацизумаб, rhuMAb, rhuFab, макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, VEGFR-2 IgG1 антитело, RPI 4610, бевацизумаб, порфирин натрия, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11- $\alpha$ -эпигидрокортизол, кортексолон, 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон, дексаметазон, флуоцинолон, растительный алкалоид, гормональное соединение и/или антагонист, модификатор биологической реакции, такой как лимфокин или интерферон, антисмысловый олигонуклеотид или олигонуклеотидное производное, shRNA и siRNA.

Другие примеры вторых терапевтических средств, один или несколько из которых также может быть объединено с соединением по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими: средство для лечения болезни Альцгеймера, такое как донепезил и ривастигмин; средство для лечения болезни Паркинсона, такое как L-DOPA/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; средство для лечения рассеянного склероза (MS), такое как бета-интерферон (например, AVONEX® и REBIF®), глатирамер ацетат и митоксантрон; средство для лечения астмы, такое как альбутерол и монтелукаст; средство для лечения шизофрении, такое как зипрекса, риспердал, сероквел и галоперидол; противовоспалительное средство, такое как кортикостероид, блокатор ФНО, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующее средство, включая иммунодепрессивные средства, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолят мофетила, интерферон, кортикостероид, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофический фактор, такой как ингибитор ацетилхолинэстеразы, ингибитор МАО, интерферон, противосудорожное средство, блокатор ионных каналов, рилузол, или средство против

болезни Паркинсона; средство для лечения сердечно–сосудистого заболевания, такое как бета–блокатор, ингибитор АСЕ, мочегонное средство, нитрат, блокатор кальциевых каналов или статины; средство для лечения заболевания печени, такое как кортикостероид, холестирамин, интерферон и противовирусный препарат; средство для лечения заболеваний крови, такое как кортикостероид, средство для лечения лейкоза или фактор роста; или средство для лечения иммунодефицитных расстройств, такое как гамма–глобулин.

Вышеупомянутые вторые терапевтически активные средства, один или несколько из которых можно использовать в комбинации с соединением по настоящему изобретению, могут быть получены и введены, как описано в данной области.

Соединения по настоящему изобретению обычно вводят в смеси с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. Фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением состоят из обычного способа с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают обработку соединения по настоящему изобретению.

Эти фармацевтические композиции могут быть получены, например, обычными способами смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или лиофилизации. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Когда терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводят перорально, композиция обычно находится в форме таблетки, капсулы, порошка, раствора или эликсира. При введении в форме таблеток композиция дополнительно может включать твердый носитель, такой как желатин или адьювант. Таблетка, капсула и порошок содержат от примерно 0,01% до примерно 95% и предпочтительно от примерно 1% до примерно 50% соединения по настоящему изобретению. При введении в жидкой форме может быть добавлен жидкий носитель, такой как вода, нефть или масла животного или растительного происхождения. Жидкая форма композиции может дополнительно включать физиологический солевой раствор, декстрозу или другие сахаридные растворы или гликоли. При введении в жидкой форме композиция включает от примерно 0,1% до примерно 90% и предпочтительно от примерно 1% до примерно 50% по массе, соединения по настоящему изобретению.

Если терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению вводят путем внутривенной, чрескожной или подкожной инъекции, композиция находится в форме апиrogenного, парентерально приемлемого водного раствора. Получение таких парентерально приемлемых растворов с учетом pH, изотоничности, стабильности и тому подобного известно специалистам в данной области. Предпочтительная композиция для внутривенного, чрескожного или подкожного введения обычно включает изотонический носитель.

Соединения по настоящему изобретению могут быть легко объединены с

фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области. Стандартные фармацевтические носители описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995. Такие носители позволяют составлять активные агенты в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и тому подобного для перорального приема пациентом для лечения. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем добавления соединения по настоящему изобретению к твердому эксципиенту, необязательно, измельчением полученной смеси и обработкой смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, для получения таблеток или ядер драже. Подходящие эксципиенты включают, например, наполнители и препараты целлюлозы. При желании, могут быть добавлены дезинтегрирующие агенты.

Соединение по настоящему изобретению может быть составлено для парентерального введения путем инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавленным консервантом. Композиции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут включать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные растворы активного агента в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии соединения по настоящему изобретению могут быть получены в виде подходящих масляных суспензий для инъекций. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла или синтетические сложные эфиры жирных кислот. Водные суспензии для инъекций могут включать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии. Необязательно, суспензия также может включать подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость соединений и позволяют получать высококонцентрированные растворы. Альтернативно, настоящая композиция может быть в форме порошка для разведения перед применением подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной водой.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть составлены в ректальные композиции, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, включающие обычные основы для суппозиториев. В дополнение к лекарственным формам, описанным ранее, соединение по изобретению также может быть составлено в виде депо-препарата. Такие лекарственные формы длительного действия можно вводить имплантацией (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. Таким образом, например, соединение по настоящему изобретению может быть составлено с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами.

В частности, соединения по настоящему изобретению можно вводить перорально,

трансбуккально или сублингвально в форме таблеток, включающих эксципиенты, такие как крахмал или лактоза, или в капсулах или вагинальных суппозиториях, либо по отдельности, либо в смеси с эксципиентами, либо в форме эликсиров или суспензий, включающих ароматизаторы или красители. Такие жидкие препараты могут быть получены с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты. Соединение по настоящему изобретению также может быть введено парентерально, например, внутривенно, внутримышечно, подкожно или внутрикoronарно. Для парентерального введения соединение по настоящему изобретению обычно используют в форме стерильного водного раствора, который может включать другие вещества, например, соли или моносахариды, такие как маннит или глюкоза, для придания раствору изотоничности с кровью.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет наборы, которые включают соединение по настоящему изобретению (или композицию, включающую по настоящему изобретению), упакованное таким образом, чтобы облегчить их использование для практического применения способов по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления набор включает соединение по настоящему изобретению (или композицию, включающую по настоящему изобретению), упакованное в контейнер, такой как запечатанная бутылка или сосуд, с этикеткой, прикрепленной к контейнеру или включенной в набор, описывающей использование соединения или композиции для практического применения способа по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления соединение или композиция упакованы в стандартную лекарственную форму. Кроме того, набор может включать устройство, подходящее для введения композиции в соответствии с предполагаемым путем введения.

Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже приводится определение ряда терминов и фраз.

В настоящем изобретении термин «галоген», используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-Br$  или  $-I$ .

В настоящем изобретении термин "нитро", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к  $-NO_2$ .

В настоящем изобретении термин "циано", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к  $-CN$ .

В настоящем изобретении термин "гидрокси", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к  $-OH$ .

В настоящем изобретении термин "алкил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к незамещенным алифатическим углеводородам с прямой или разветвленной цепью, содержащим от одного до двенадцати атомов углерода, т.е.,  $C_{1-12}$  алкил, или обозначенное число атомов углерода, например,  $C_1$  алкил, такой как метил,  $C_2$  алкил, такой как этил,  $C_3$  алкил, такой как пропил или изопропил,  $C_{1-3}$  алкил, такой как метил, этил, пропил или изопропил, и тому подобное. В одном варианте осуществления алкил представляет собой  $C_{1-10}$  алкил. В другом варианте осуществления алкил

представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой  $C_{1-4}$  алкил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой  $C_{1-10}$  алкил с прямой цепью. В другом варианте осуществления алкил представляет собой  $C_{3-10}$  алкил с разветвленной цепью. В другом варианте осуществления алкил представляет собой  $C_{1-6}$  алкил с прямой цепью. В другом варианте осуществления алкил представляет собой  $C_{3-6}$  алкил с разветвленной цепью. В другом варианте осуществления алкил представляет собой  $C_{1-4}$  алкил с прямой цепью. В другом варианте осуществления алкил представляет собой  $C_{3-4}$  алкил с разветвленной цепью. В другом варианте осуществления алкил представляет собой  $C_{3-4}$  алкил с прямой или разветвленной цепью. Неограничивающие примеры  $C_{1-10}$  алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, изо-бутил, 3-пентил, гексил, гептил, октил, нонил и децил. Неограничивающие примеры  $C_{1-4}$  алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил и изобутил.

В настоящем изобретении термин «необязательно замещенный алкил», используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, который является незамещенным или замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из нитро, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, карбокси, карбоксиалкил и алкилкарбонилокси. В одном варианте осуществления необязательно замещенный алкил замещен двумя заместителями. В другом варианте осуществления необязательно замещенный алкил замещен одним заместителем. В другом варианте осуществления необязательно замещенный алкил является незамещенным. Неограничивающие примеры замещенных алкильных групп включают  $-CH_2CH_2NO_2$ ,  $-CH_2SO_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2SO_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CO_2H$ ,  $-CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2COPh$  и  $-CH_2OC(=O)CH_3$ .

В настоящем изобретении термин "циклоалкил" используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к незамещенным насыщенным или частично ненасыщенным, например, содержащим одну или две двойные связи, циклическим алифатическим углеводородам, содержащим от одного до трех колец, имеющих от трех до двенадцати атомов углерода, т.е.  $C_{3-12}$  циклоалкил, или число обозначенных атомов углерода. В одном варианте осуществления циклоалкил имеет два кольца. В другом варианте осуществления циклоалкил имеет одно кольцо. В другом варианте осуществления циклоалкил является насыщенным. В другом варианте осуществления циклоалкил является ненасыщенным. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил. В другом варианте осуществления циклоалкил представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкил. Термин "циклоалкил" означает группы, в которых кольцо  $-CH_2-$  заменено на  $-C(=O)-$ . Неограничивающие иллюстративные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил, декалин, адамантил, циклогексенил, циклопентенил и циклопентанон.

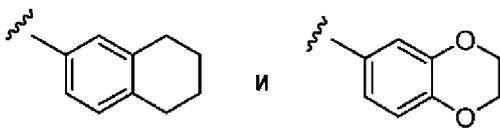
В настоящем изобретении термин «необязательно замещенный циклоалкил», используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к циклоалкилу, который является или незамещенным или замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, гидроксид, алкилкарбонилокси, циклоалкилкарбонилокси, амино, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, карбокси, карбоксидалкила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, алкенила, алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, алкоксидалкила, (амино)алкила, (карбоксамидо)алкила, (гетероцикло)алкила,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{амино}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{19\text{a}})\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{19\text{b}}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{20\text{a}})\text{SO}_2-\text{R}^{20\text{b}}$ , где  $\text{R}^{19\text{a}}$  выбран из группы, состоящей из водорода и алкила,  $\text{R}^{19\text{b}}$  выбран из группы, состоящей из амино, алкокси, алкила и необязательно замещенного арила,  $\text{R}^{20\text{a}}$  выбран из группы, состоящей из водорода и алкила, и  $\text{R}^{20\text{b}}$  выбран из группы, состоящей из амино, алкила и необязательно замещенного арила. Термин необязательно замещенный циклоалкил включает циклоалкильные группы, имеющие конденсированный необязательно замещенный арил, например, фенил, или конденсированный необязательно замещенный гетероарил, например, пиридил. Необязательно замещенный циклоалкил, имеющий конденсированный необязательно замещенный арил или конденсированную необязательно замещенную гетероарильную группу, может быть присоединен к остальной части молекулы по любому доступному атому углерода в циклоалкильном кольце. В одном варианте осуществления необязательно замещенный циклоалкил замещен двумя заместителями. В другом варианте осуществления необязательно замещенный циклоалкил замещен одним заместителем. В другом варианте осуществления необязательно замещенный циклоалкил является незамещенным.

В настоящем изобретении термин "арил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к незамещенным моноциклическим или бициклическим ароматическим кольцевым системам, имеющим от шести до четырнадцати атомов углерода, т.е.,  $\text{C}_{6-14}$  арил. Неограничивающие иллюстративные арильные группы включают фенильные (аббревиатура «Ph»), нафтильные, фенантрильные, антрацильные, инденильные, азуленильные, бифенильные, бифениленильные и флуоренильные группы. В одном варианте осуществления арильная группа представляет собой фенил и нафтил.

В настоящем изобретении термин "необязательно замещенный арил", как используется в настоящем описании, сам по себе или как часть другой группы, относится к арилу, который является незамещенным или замещен одним–пятью заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, гидроксид, алкиламино, диалкиламино, необязательно замещенного алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкилсульфонила,

галогеналкилсульфонила, циклоалкилсульфонила, (циклоалкил)алкилсульфонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, гетероциклосульфонила, карбокси, карбоксиалкила, необязательно замещенного циклоалкила, алкенила, алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, алкоксикарбонил, алкоксиалкила, (амино)алкила, (карбоксамидо)алкила и (гетероцикло)алкила.

В одном варианте осуществления необязательно замещенный арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В другом варианте осуществления необязательно замещенный фенил имеет четыре заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенный фенил имеет три заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенный фенил имеет два заместителя. В другом варианте осуществления необязательно замещенный фенил имеет один заместитель. В другом варианте осуществления необязательно замещенный фенил является незамещенным. Неограничивающие иллюстративные замещенные арильные группы включают 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 4-метилфенил, 4-этилфенил, 4-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 2,6-дифторфенил, 2,6-дихлорфенил, 2-метил, 3-метоксифенил, 2-этил, 3-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 3,5-дифторфенил, 3,5-диметилфенил, 3,5-диметокси, 4-метилфенил, 2-фтор-3-хлорфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 4-(пиридин-4-илсульфонил)фенил. Термин необязательно замещенный арил включает фенильные группы, имеющие конденсированный необязательно замещенный циклоалкил или конденсированную необязательно замещенную гетероциклогруппу. Необязательно замещенный фенил, имеющий конденсированный необязательно замещенный циклоалкил или конденсированную необязательно замещенную гетероциклогруппу, может быть присоединен к остальной части молекулы через любой доступный атом углерода в фенильном кольце. Неограничивающие примеры включают:



В настоящем изобретении термин "алкенил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, содержащему одну, две или три углерод-углеродные двойные связи. В одном варианте осуществления алкенил имеет одну углерод-углеродную двойную связь. В другом варианте осуществления алкенил представляет собой  $C_{2-6}$  алкенил. В другом варианте осуществления алкенил представляет собой  $C_{2-4}$  алкенил. Неограничивающие иллюстративные алкенильные группы включают этенил, пропенил, изопропенил, бутенил, втор-бутенил, пентенил и гексенил.

В настоящем изобретении термин "необязательно замещенный алкенил", как используется в настоящем описании, сам по себе или как часть другой группы, относится

к алкенилу, который является незамещенным или замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, карбокси, карбоксидалкила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, алкенила, алкинила, необязательно замещенного арила, гетероарила и необязательно замещенного гетероцикло.

В настоящем изобретении термин "алкинил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, содержащему от одной до трех тройных углерод–углеродных связей. В одном варианте осуществления алкинил имеет одну тройную углерод–углеродную связь. В другом варианте осуществления алкинил представляет собой  $C_{2-6}$  алкинил. В другом варианте осуществления алкинил представляет собой  $C_{2-4}$  алкинил. Неограничивающие иллюстративные алкинильные группы включают этинил, пропирил, бутирил, 2–бутирил, пентинил и гексинил.

В настоящем изобретении термин "необязательно замещенный алкинил", как используется в настоящем описании, сам по себе или как часть, относится к алкинилу, который или является незамещенным, или замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, галогеналкила, гидроксидалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, карбокси, карбоксидалкила, необязательно замещенного алкила, циклоалкила, алкенила, алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, и гетероцикло.

В настоящем изобретении термин "галогеналкил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одним или несколькими атомами фтора, хлора, брома и/или йода. В одном варианте осуществления алкильная группа замещена одним, двумя или тремя атомами фтора и/или хлора. В другом варианте осуществления галогеналкильная группа представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкильную группу. Неограничивающие иллюстративные галогеналкильные группы включают фторметил, 2–фторэтил, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 1,1–дифторэтил, 2,2–дифторэтил, 2,2,2–трифторэтил, 3,3,3–трифторпропил, 4,4,4–трифторбутил и трихлорометил.

В настоящем изобретении термин "гидроксидалкил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной, двумя или тремя гидроксидгруппами. В одном варианте осуществления гидроксидалкил представляет собой моногидроксидалкил, т.е., гидроксидалкил, замещенный одной гидроксидгруппой. В другом варианте осуществления гидроксидалкил представляет собой дигидроксидалкил, т.е., гидроксидалкил, замещенный двумя гидроксидгруппами. Неограничивающие

иллюстративные гидроксильные группы включают гидроксиметил, гидроксипропил и гидроксипропил, такие как 1-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1,2-дигидроксипропил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 4-гидроксипропил, 2-гидрокси-1-метилпропил и 1,3-дигидроксипроп-2-ил.

В настоящем изобретении термин "(циклоалкил)алкил," используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному необязательно замещенным циклоалкилом. В одном варианте осуществления (циклоалкил)алкил представляет собой "(C<sub>3-6</sub> циклоалкил)C<sub>1-4</sub> алкил," т.е., C<sub>1-4</sub> алкил, замещенный необязательно замещенным C<sub>3-6</sub> циклоалкилом. Неограничивающие иллюстративные (циклоалкил)алкильные группы включают:

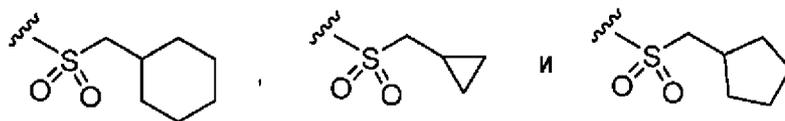


В настоящем изобретении термин "алкилсульфонил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е., -SO<sub>2</sub>-, замещенному необязательно замещенным алкилом. Неограничивающая иллюстративная алкилсульфонильная группа представляет собой -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

В настоящем изобретении термин "галогеналкилсульфонил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е., -SO<sub>2</sub>-, амещенному галогеналкилом. Неограничивающая иллюстративная алкилсульфонильная группа представляет собой -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

В настоящем изобретении термин "циклоалкилсульфонил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е., -SO<sub>2</sub>-, замещенному необязательно замещенным циклоалкилом. Неограничивающая иллюстративная алкилсульфонильная группа включает -SO<sub>2</sub>-циклопропил и -SO<sub>2</sub>-циклопентил.

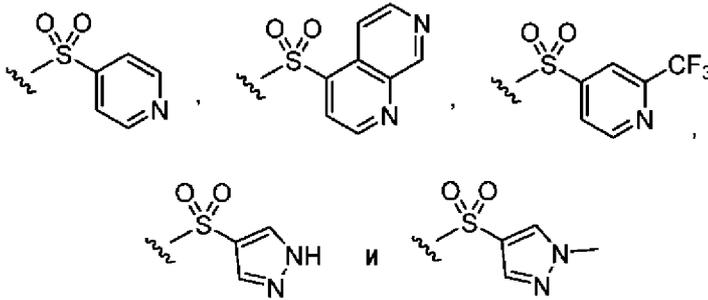
В настоящем изобретении термин "(циклоалкил)алкилсульфонил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е., -SO<sub>2</sub>-, замещенному (циклоалкил)алкилом. Неограничивающие иллюстративные (циклоалкил)алкилсульфонильные группы включают:



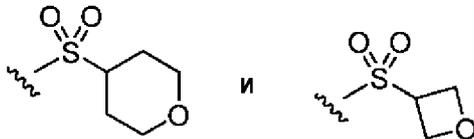
В настоящем изобретении термин "арилсульфонил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е., -SO<sub>2</sub>-, замещенному необязательно замещенным арилом. Неограничивающая иллюстративная арилсульфонильная группа представляет собой -SO<sub>2</sub>Ph.

В настоящем изобретении термин "гетероарилсульфонил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е., -SO<sub>2</sub>-, замещенному необязательно замещенной гетероарильной группой. Неограничивающие иллюстративные

гетероарилсульфонильные группы включают:



В настоящем изобретении термин "гетероциклосульфонил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к сульфонилу, т.е.,  $-\text{SO}_2-$ , замещенному необязательно замещенной гетероциклогруппой. Неограничивающая иллюстративная гетероциклосульфонильная группа представляет собой:



В настоящем изобретении термин "сульфонамидо", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалу формулы  $-\text{SO}_2\text{NR}^{21a}\text{R}^{21b}$ , где  $\text{R}^{21a}$  и  $\text{R}^{21b}$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного алкила и необязательно замещенного арила, или  $\text{R}^{21a}$  и  $\text{R}^{21b}$  взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3–8–членную гетероциклогруппу. Неограничивающие иллюстративные сульфонамидогруппы включают  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{Ph}$ .

В настоящем изобретении термин "алкокси", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к необязательно замещенному алкилу, необязательно замещенному циклоалкилу, необязательно замещенному алкенилу или необязательно замещенному алкинилу, присоединенному к концевому атому кислорода. В одном варианте осуществления алкокси представляет собой необязательно замещенный алкил, присоединенный к концевому атому кислорода. В другом варианте осуществления алкоксигруппа представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил, присоединенный к концевому атому кислорода. В другом варианте осуществления алкоксигруппа представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил, присоединенный к концевому атому кислорода. Неограничивающие иллюстративные алкоксигруппы включают метокси, этокси, трет–бутокси и  $-\text{OCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ .

В настоящем изобретении термин "алкилтио", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к необязательно замещенному алкилу, присоединенному к концевому атому серы. В одном варианте осуществления алкилтиогруппа представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкилтиогруппу. Неограничивающие иллюстративные алкилтиогруппы включают  $-\text{SCH}_3$  и  $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ .

В настоящем изобретении термин "алкоксиалкил", используемый сам по себе или

как часть другой группы, относится к необязательно алкилу, замещенному алкоксигруппой. Неограничивающие иллюстративные алкоксиалкильные группы включают метоксиметил, метоксиэтил, метоксипропил, метоксибутил, этоксиметил, этоксиэтил, этоксипропил, этоксибутил, пропоксиметил, изопропоксиметил, пропоксиэтил, пропоксипропил, бутоксиметил, трет-бутоксиметил, изобутоксиметил, втор-бутоксиметил и пентилоксиметил.

В настоящем изобретении термин "галогеналкокси", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к галогеналкилу, присоединенному к концевому атому кислорода. Неограничивающие иллюстративные галогеналкоксигруппы включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси и 2,2,2-трифторэтокси.

В настоящем изобретении термин "арилокси", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к необязательно замещенному арилу, присоединенному к концевому атому кислорода. Неограничивающая иллюстративная арилокси группа представляет собой PhO-.

В настоящем изобретении термин "аралкилокси", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к аралкилу, присоединенному к концевому атому кислорода. Неограничивающие иллюстративные аралкилокси группы включают PhCH<sub>2</sub>O- и PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-.

В настоящем изобретении термин «гетероарил» относится к незамещенным моноциклическим и бициклическим ароматическим кольцевым системам, имеющим 5–14 кольцевых атомов, т.е. 5–14-членному гетероарилу, где по меньшей мере один атом углерода одного из колец замещен гетероатомом, независимо выбранным из группы, состоящая из кислорода, азота и серы. В одном варианте осуществления гетероарил содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. В другом варианте осуществления гетероарил имеет три гетероатома. В другом варианте осуществления гетероарил имеет два гетероатома. В другом варианте осуществления гетероарил имеет один гетероатом. В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой 5–10-членный гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарил имеет 5 кольцевых атомов, например, тиенил, 5-членный гетероарил, имеющий четыре атома углерода и один атом серы. В другом варианте осуществления гетероарил имеет 6 кольцевых атомов, например, пиридил, 6-членный гетероарил, имеющий пять атомов углерода и один атом азота. Неограничивающие иллюстративные гетероарильные группы включают тиенил, бензо[b]тиенил, нафто[2,3-b]тиенил, тиантренил, фурил, бензофурил, пиранил, изобензофуранил, бензооксазонил, хроменил, ксантенил, 2H-пирролил, пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, изоиндолил, 3H-индолил, индолил, индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, птеридинил, 4aH-карбазолил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил,

тиазолил, изотиазолил, фенотиазолил, изоксазолил, фуразанил и феноксазинил. В одном варианте осуществления гетероарил выбран из группы, состоящей из тиенила (например, тиен-2-ила и тиен-3-ил), фурила (например, 2-фурила и 3-фурила), пирролила (например, 1Н-пиррол-2-ила и 1Н-пиррол-3-ила), имидазолила (например, 2Н-имидазол-2-ила и 2Н-имидазол-4-ила), пиразолила (например, 1Н-пиразол-3-ила, 1Н-пиразол-4-ила и 1Н-пиразол-5-ила), пиридила (например, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила и пиридин-4-ила), пиримидинила (например, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила и пиримидин-5-ила), тиазолила (например, тиазол-2-ила, тиазол-4-ила и тиазол-5-ила), изотиазолила (например, изотиазол-3-ила, изотиазол-4-ила и изотиазол-5-ила), оксазолила (например, оксазол-2-ила, оксазол-4-ила и оксазол-5-ила), изоксазолила (например, изоксазол-3-ила, изоксазол-4-ила и изоксазол-5-ила) и индазолила (например, 1Н-индазол-3-ила). Термин "гетероарил" также подразумевает включение возможных N-оксидов. Неограничивающий иллюстративный N-оксид представляет собой пиридил N-оксид.

В одном варианте осуществления гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В одном варианте осуществления гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил, т.е., гетероарил представляет собой моноциклическую ароматическую кольцевую систему, имеющую 5 кольцевых атомов, где по меньшей мере один атом углерода в кольце заменен гетероатомом, независимо выбранным из азота, кислорода и серы. Неограничивающие иллюстративные 5-членные гетероарильные группы включают тиенил, фурил, пирролил, оксазолил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил и изоксазолил. В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил, например, гетероарил представляет собой моноциклическую ароматическую кольцевую систему, имеющую 6 кольцевых атомов, где по меньшей мере один атом углерода в кольце заменен атомом азота. Неограничивающие иллюстративные 6-членные гетероарильные группы включают пиридил, пиразинил, пиримидинил и пиридазинил.

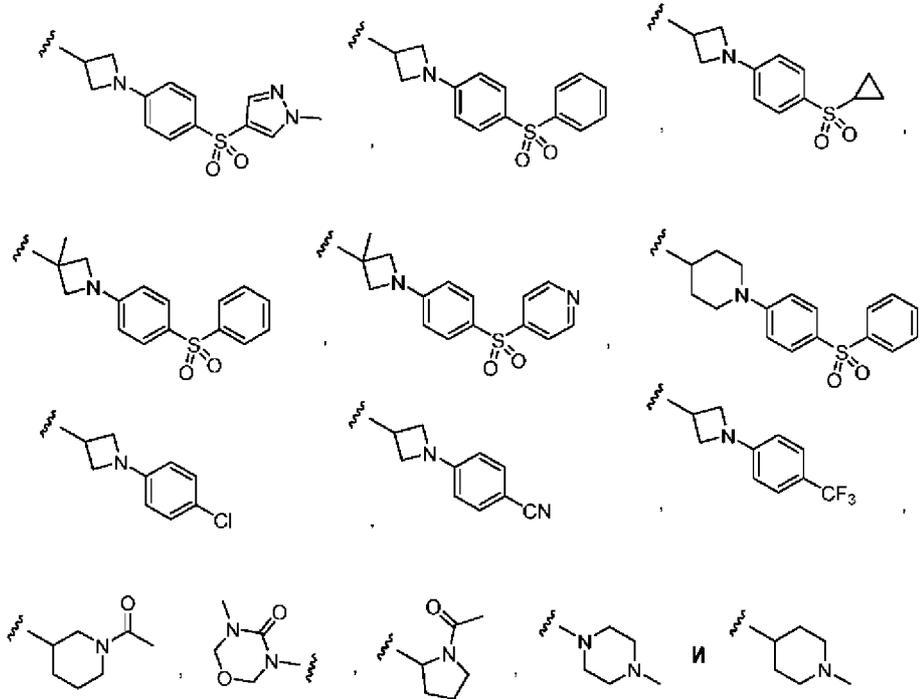
В настоящем изобретении термин "необязательно замещенный гетероарил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к гетероарилу, который является незамещенным или замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, нитро, циано, гидроксид, амино, алкиламино, диалкиламино, галогеналкила, гидроксилалкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкилсульфонила, галогеналкилсульфонила, циклоалкилсульфонила, (циклоалкил)алкилсульфонила, арилсульфонила, гетероарилсульфонила, карбокси, карбоксилалкила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного циклоалкила, алкенила, алкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, алкоксилалкила, (амино)алкила, (карбоксамидо)алкила и (гетероцикло)алкила. В одном варианте осуществления необязательно замещенный

гетероарил имеет один заместитель. В другом варианте осуществления необязательно замещенный гетероарил является незамещенным. Любой доступный атом углерода или азота может быть замещен. Термин необязательно замещенный гетероарил включает гетероарильные группы, имеющие конденсированную необязательно замещенную циклоалкильную или конденсированную необязательно замещенную гетероцикло группу. Необязательно замещенный гетероарил, имеющий конденсированный необязательно замещенный циклоалкил или конденсированный необязательно замещенную гетероциклогруппу, может быть присоединен к остальной части молекулы через любой доступный атом углерода в гетероарильном кольце.

В настоящем изобретении термин "гетероцикло", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к незамещенным насыщенным и частично ненасыщенным, например, содержащим одну или две двойные связи, циклическим группам, содержащим одно, два или три кольца, имеющих от трех до четырнадцати кольцевых членов, т.е., 3–14–членный гетероцикло, где по меньшей мере один атом углерода одного из колец заменен гетероатомом. Каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из кислорода, серы, включая сульфоксид и сульфон, и/или атомов азота, которые могут быть окислены или кватернизованы. Термин «гетероцикло» включает группы, где кольцо  $-\text{CH}_2-$  заменено на  $-\text{C}(=\text{O})-$ , например, циклические уреидогруппы, такие как 2–имидазолидинон, и циклические амидные группы, такие как  $\beta$ –лактамы,  $\gamma$ –лактамы,  $\delta$ –лактамы,  $\epsilon$ –лактамы и пиперазин–2–он. Термин «гетероцикло» также включает группы, имеющие конденсированные необязательно замещенные арильные группы, например, индолин или хроман–4–ил. В одном варианте осуществления гетероцикло группа представляет собой  $\text{C}_{4-6}$  гетероцикло, т.е., 4–, 5– или 6–членную циклическую группу, содержащую одно кольцо и один или два атома кислорода и/или азота. В другом варианте осуществления гетероцикло группа представляет собой  $\text{C}_{4-6}$  гетероцикло, содержащую одно кольцо и один атом азота. Гетероцикло может быть необязательно связан с остальной частью молекулы через любой доступный атом углерода или азота. Неограничивающие иллюстративные гетероцикло группы включают азетидинил, диоксанил, тетрагидропиранил, 2–оксопирролидин–3–ил, пиперазин–2–он, пиперазин–2,6–дион, 2–имидазолидинон, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, пирролидинил и индолинил.

В настоящем изобретении термин "необязательно замещенный гетероцикло", как используется в настоящем описании, сам по себе или в составе другой группы, относится к гетероцикло, который является или незамещенным, или замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из группы состоящий из галогена, нитро, циано, гидроксильной, аминной, алкиламинной, диалкиламинной, галогеналкила, гидроксильного алкила, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонила, циклоалкилкарбонила, алкоксикарбонила,  $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})-$ , арилкарбонила, алкилсульфонила, арилсульфонила, карбокси, карбоксиалкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, алкенила, алкинила,

необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, алкоксиалкила, (амино)алкила, (карбоксамидо)алкила или (гетероцикло)алкила. Замещение может происходить на любом доступном атоме углерода или азота, или на обоих. Неограничивающие иллюстративные замещенные гетероцикло группы включают:

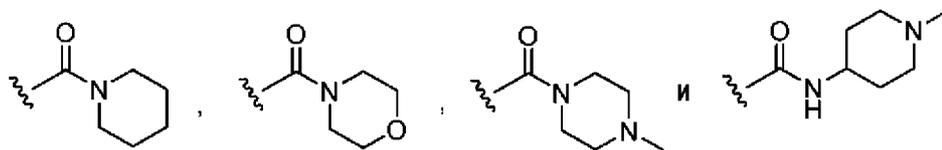


В настоящем изобретении термин "амино", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалу формулы  $-NR^{22a}R^{22b}$ , где  $R^{22a}$  и  $R^{22b}$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, аралкила, гидроксиалкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло, и необязательно замещенного гетероарила, или  $R^{22a}$  и  $R^{22b}$ , взятые вместе, образуют 3–8–членный необязательно замещенный гетероцикло. Неограничивающие иллюстративные аминогруппы включают  $-NH_2$  и  $-N(H)(CH_3)$ .

В настоящем изобретении термин "(амино)алкил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному амино. Неограничивающие иллюстративные (амино)алкильные группы включают  $-CH_2CH_2NH_2$ , и  $-CH_2CH_2N(H)CH_3$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$  и  $-CH_2N(H)$ –циклопропил.

В настоящем изобретении термин "карбоксамидо", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалу формулы  $-C(=O)NR^{23a}R^{23b}$ , где  $R^{23a}$  и  $R^{23b}$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного алкила, гидроксиалкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло и необязательно замещенного гетероарила, или  $R^{23a}$  и  $R^{23b}$ , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3–8–членную необязательно замещенную

гетероцикло группу. В одном варианте осуществления  $R^{23a}$  и  $R^{23b}$ , каждый независимо, представляют собой водород или необязательно замещенный алкил. В одном варианте осуществления  $R^{23a}$  и  $R^{23b}$ , вместе взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3–8–членную необязательно замещенную гетероцикло группу. Неограничивающие иллюстративные карбоксамидо групп включают  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CON}(\text{H})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CON}(\text{H})\text{Ph}$ ,



В настоящем изобретении термин "алкилкарбонил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к карбонильной группе, т.е.,  $-\text{C}(=\text{O})-$ , замещенной алкилом. Неограничивающие иллюстративные алкилкарбонильные группы включают  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

В настоящем изобретении термин "циклоалкилкарбонил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к карбонильной группе, т.е.,  $-\text{C}(=\text{O})-$ , замещенной циклоалкилом. Неограничивающая иллюстративная циклоалкилкарбонильная группа представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})-$ циклопропил.

В настоящем изобретении термин "арилкарбонил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к карбонильной группе, т.е.,  $-\text{C}(=\text{O})-$ , замещенной необязательно замещенным арилом. Неограничивающая иллюстративная арилкарбонильная группа представляет собой  $-\text{COPh}$ .

В настоящем изобретении термин "алкоксикарбонил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к карбонильной группе, т.е.,  $-\text{C}(=\text{O})-$ , замещенной алкокси. В одном варианте осуществления алкокси представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкокси. Неограничивающие иллюстративные алкоксикарбонильные группы включают  $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$  и  $-\text{C}(=\text{O})\text{OtBu}$ .

В настоящем изобретении термин "(алкоксикарбонил)алкил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному алкоксикарбонильной группой. Неограничивающие иллюстративные (алкоксикарбонил)алкильные группы включают  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$  и  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OtBu}$ .

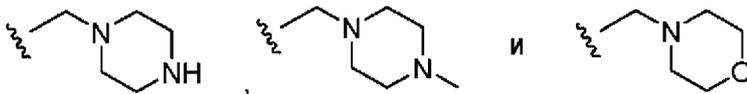
В настоящем изобретении термин "карбокси", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалу формулы  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

В настоящем изобретении термин "карбоксиалкил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному  $-\text{CO}_2\text{H}$ . Неограничивающая иллюстративная карбоксиалкильная группа представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ .

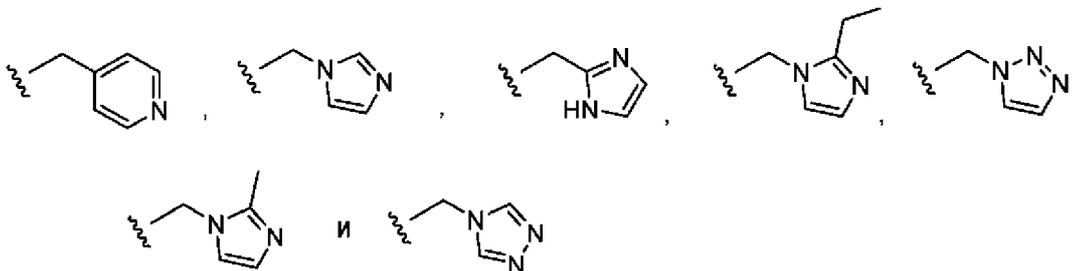
В настоящем изобретении термин "аралкил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной, двумя или тремя необязательно замещенными арильными группами. В одном варианте осуществления

аралкил представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной  $C_5$  или  $C_6$  арильной группой. В другом варианте осуществления аралкил представляет собой  $C_1$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной арильной группой. В другом варианте осуществления аралкил представляет собой  $C_2$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной арильной группой. В другом варианте осуществления аралкил представляет собой  $C_3$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной арильной группой. В одном варианте осуществления аралкил представляет собой  $C_1$  или  $C_2$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной фенильной группой. Неограничивающие иллюстративные аралкильные группы включают бензил, фенетил,  $-CHPh_2$ ,  $-CH(CH_3)Ph$ ,  $-CH_2(4-F-Ph)$ ,  $-CH_2(4-Me-Ph)$ ,  $-CH_2(4-CF_3-Ph)$  и  $-CH(4-F-Ph)_2$ .

В настоящем изобретении термин "(гетероцикло)алкил", используемый сам по себе или в составе другой группы, относится к алкилу, замещенному необязательно замещенной гетероцикло группой. В одном варианте осуществления (гетероцикло)алкил представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной гетероцикло группой. Неограничивающие иллюстративные (гетероцикло)алкильные группы включают:



В настоящем изобретении термин "(гетероарил)алкил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному необязательно замещенной гетероарильной группой. В одном варианте осуществления (гетероарил)алкил представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной гетероарильной группой. В другом варианте осуществления (гетероарил)алкил представляет собой  $C_1$  алкил, замещенный одной необязательно замещенной гетероарильной группой. Неограничивающие иллюстративные (гетероарил)алкильные группы включают:



В настоящем изобретении термин "(карбоксамидо)алкил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной или двумя карбоксамидо группами. В одном варианте осуществления (карбоксамидо)алкил представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный одной карбоксамидо группой, т.е., (карбоксамидо) $C_{1-4}$  алкил. В другом варианте осуществления (карбоксамидо)алкил представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный двумя карбоксамидо группами.

Неограничивающие иллюстративные (карбоксамидо)алкильные группы включают  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{H})\text{CH}_3-\text{CONH}_2$  и  $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{H})\text{CH}_3$ .

В настоящем изобретении термин "(арилокси)алкил", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному арилоксигруппой. В одном варианте осуществления "(арилокси)алкил" представляет собой  $\text{C}_{1-4}$  алкил, замещенный арилокси. В другом варианте осуществления "(арилокси)алкил" представляет собой  $\text{C}_{2-4}$  алкил, замещенный арилокси. Неограничивающие иллюстративные (арилокси)алкильные группы включают  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$ .

В настоящем изобретении термин "алкилкарбонилокси", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к окси, например,  $-\text{O}-$ , замещенной алкилкарбонильной группой. Неограничивающие иллюстративные "алкилкарбонилокси" группы включают  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ , т.е., ацетокси,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  и  $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

В настоящем изобретении термин "циклоалкилкарбонилокси", используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к окси, например,  $-\text{O}-$ , замещенной циклоалкилкарбонильной группой. Неограничивающие иллюстративные "циклоалкилкарбонилокси" группы включают  $-\text{OC}(=\text{O})$ -циклопропил и  $-\text{OC}(=\text{O})$ -циклопентил.

Термин «ингибитор менина», как используется в настоящем описании, относится к соединению, которое нарушает, например, ингибирует взаимодействие слитого белка менин-MLL.

Термин «заболевание или состояние, при котором ингибирование менина обеспечивает пользу» относится к заболеванию или состоянию, при котором менин и/или взаимодействие менина с белком, взаимодействующим с менином, является важным или необходимым, например, для начала, прогрессирования или экспрессии этого заболевания или состояния, или заболевания или состояния, которое, как известно, лечится ингибитором менина. Примеры таких состояний включают, но не ограничиваются ими, рак, хроническое аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, пролиферативное заболевание, сепсис и вирусную инфекцию. Специалист в данной области легко сможет определить, лечит ли соединение заболевание или состояние, опосредованное менином, для любого конкретного типа клеток, например, с помощью анализов, которые удобно использовать для оценки активности конкретных соединений.

Термин «второе терапевтическое средство» относится к терапевтическому средству, отличному от соединения по настоящему изобретению, и известно, что он лечит заболевание или состояние, представляющее интерес. Например, когда рак представляет собой заболевание или состояние, представляющее интерес, второе терапевтическое средство может представлять собой известное химиотерапевтическое средство, такое как, таксол, или облучение, например.

Термин «заболевание» или «состояние» обозначает нарушения и/или аномалии, которые, как правило, рассматриваются как патологические состояния или функции, и

которые могут проявляться в форме конкретных признаков, симптомов и/или дисфункций. Как показано ниже, соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами менина и могут быть использованы при лечении заболеваний и состояний, при которых ингибирование менина дает преимущество.

Как используется в настоящем описании, термины «лечить», «оказывать лечебное воздействие», «лечение» и тому подобное относятся к устранению, ослаблению или облегчению заболевания или состояния и/или связанных с ними симптомов. Не требуется, хотя и не исключается, что при лечении заболевания или состояния, данное заболевание, состояние или связанные с ними симптомы были полностью подавлены. Как используется в настоящем описании, термины «лечить», «оказывать лечебное воздействие», «лечение» и тому подобное могут включать «профилактическое лечение», которое относится к снижению вероятности повторного развития заболевания или состояния или рецидива ранее контролируемого заболевания или состояния, у субъекта, которые не имеют заболевания или состояния, но находятся в группе риска или предрасположены к повторному появлению заболевания или состояния или рецидиву заболевания или состояния. Термин «лечить» или его синонимы предполагают введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению индивидууму, нуждающемуся в таком лечении.

В понимании настоящего изобретения «лечение» также включает повторение профилактики или фазы профилактики наряду с лечением острых или хронических признаков, симптомов и/или дисфункций. Может быть выбрано симптоматическое лечение, например, направленное на подавление симптомов. Лечение может быть осуществлено в течение короткого периода, может быть ориентировано на среднесрочный период и может быть долгосрочным лечением, например, в рамках поддерживающего лечения.

Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективная доза», как используется в настоящем описании, относится к количеству активного(ных) ингредиента(ов), которое является(ются) достаточным при введении способом по настоящему изобретению для эффективной доставки активного(ных) ингредиента(ов) для лечения интересующего состояния или заболевания индивидууму, который в этом нуждается. Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективная доза» в контексте настоящего изобретения относится к количеству активного(ных) ингредиента(ов), которое достаточно, при условии его введения согласно способу настоящего изобретения, чтобы эффективно доставить активный(ные) ингредиент(ы) для лечения интересующего состояния или заболевания индивидууму, который в этом нуждается. В случае рака или других пролиферативных нарушений терапевтически эффективное количество агента может понижать (например, замедлять в некоторой степени и предпочтительно останавливать) нежелательную клеточную пролиферацию; уменьшать количество раковых клеток; уменьшать размер опухоли; ингибировать (например, замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать)

метастазирование опухоли; ингибировать до некоторой степени рост опухоли; уменьшать взаимодействия менина в клетках–мишенях; и/или облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с раком. В той степени, в которой вводимое соединение или композиция предотвращает рост и/или вызывает гибель существующих раковых клеток, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим.

Термин «контейнер» означает любую емкость и закупоривающую крышку, пригодные для хранения, доставки, дозирования и/или обращения с фармацевтическим продуктом.

Термин «листовка–вкладыш» означает информацию, прилагаемую к фармацевтическому продукту и предоставляющую описание того, как вводить продукт, также наряду с данными о безопасности и эффективности, необходимыми, чтобы дать возможность врачу, фармацевту или пациенту принять информированное решение относительно использования данного продукта. Вкладыш в упаковку обычно рассматривается как «этикетка» для фармацевтического продукта.

«Совместное введение», «введение в сочетании», «одновременное введение» и подобные фразы означают, что два или более агентов вводятся совместно субъекту, получающему лечение. Определение «совместно» означает, что каждое средство вводится либо в один момент времени, либо последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Если же введение не одновременное, это означает, что средства вводят субъекту последовательно и достаточно близко по времени, с тем, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект и возможность действовать сообща. Например, соединение по настоящему изобретению может быть введено одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени со вторым терапевтическим средством. Соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство могут вводиться раздельно, в любом приемлемом виде или любым пригодным способом. Если соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство не вводят одновременно, следует понимать, что они могут вводиться в любой последовательности субъекту, нуждающемуся в этом. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или за 12 недель до), одновременно или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или за 12 недель после) введения второго терапевтического средства данного способа лечения (например, радиационная терапия) индивидууму, нуждающемуся в этом. В различных вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство вводят с интервалом в 1 минуту, с интервалом в 10 минут, с интервалом в 30 минут, с интервалом менее 1 часа, с интервалом в 1 час, с интервалом от 1 до 2 часов, с интервалом от 2 до 3 часов, с интервалом от 3 до 4 часов, с интервалом от 4 до 5 часов, с интервалом от 5 до 6 часов, с

интервалом от 6 до 7 часов, с интервалом от 7 до 8 часов, с интервалом от 8 до 9 часов, с интервалом от 9 до 10 часов, с интервалом от 10 до 11 часов, с интервалом от 11 до 12 часов, с интервалом не более 24 часов или с интервалом не более 48 часов. В одном варианте осуществления, компоненты комбинированной терапии вводят с интервалом от примерно 1 минуты до примерно 24 часов.

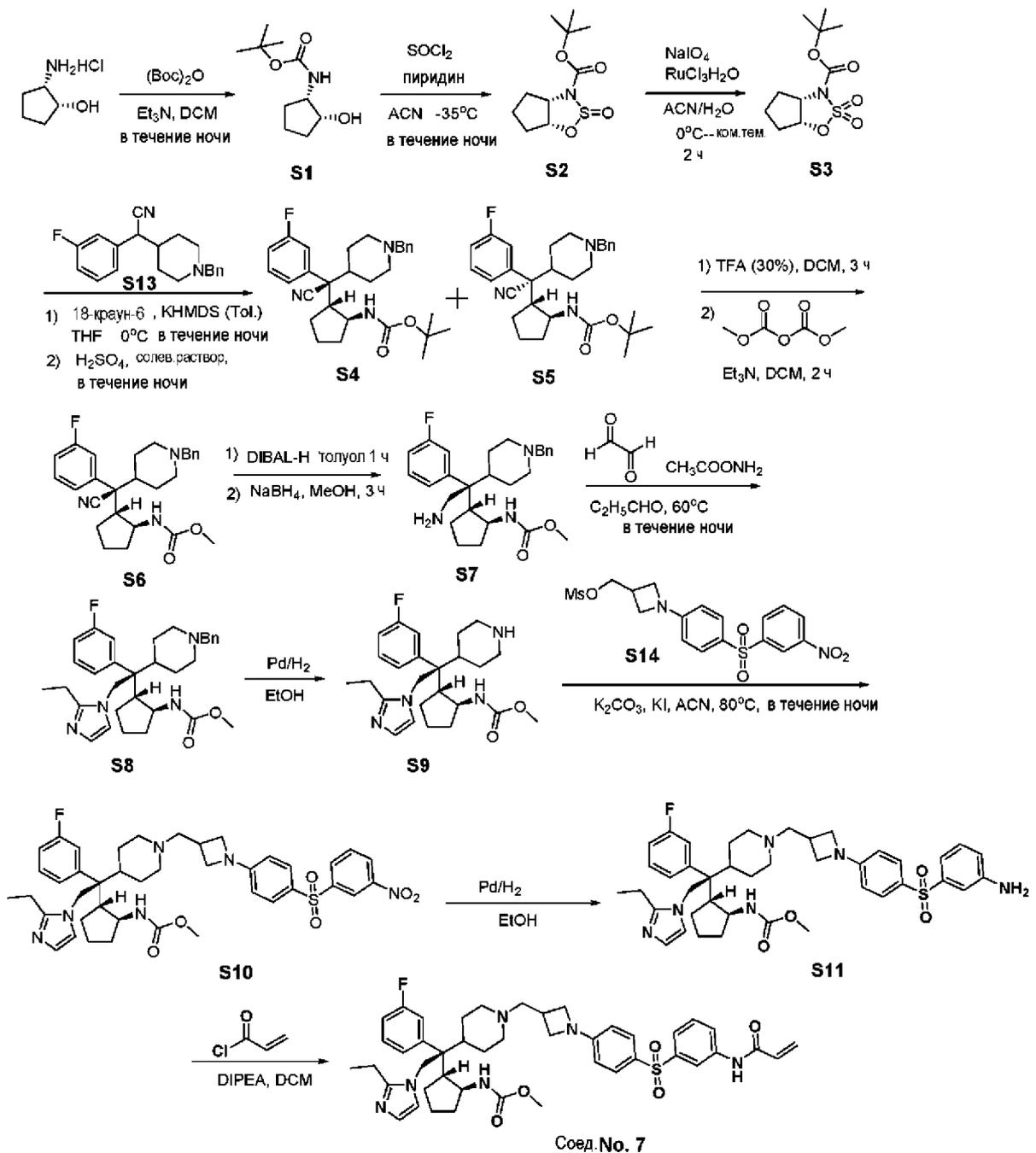
Использование терминов единственного числа и аналогичных ссылок в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как единственное, так и множественное число, если не указано иное. Перечисление диапазонов значений в настоящем документе сделано только с целью сокращения записи упоминаемых индивидуальных значений каждой отдельной величины, попадающей внутрь данного диапазона, если в документе не указано противоположное, и каждое конкретно взятое значение включено в описание, как если бы оно заявлялось в настоящем документе отдельно. Использование любого и всех примеров или примерных формулировок (например, «таких как»), представленных в настоящем документе, предназначено для лучшей иллюстрации изобретения и не ограничивает объем изобретения, если не заявлено иное. Никакая формулировка в спецификации не должна толковаться как указывающая на какой-либо незаявленный элемент, являющийся существенным для практического использования настоящего изобретения.

Термин «примерно», как используется в настоящем описании, включает приведенное число  $\pm 10\%$ . Таким образом, «примерно 10» означает от 9 до 11.

#### Примеры

##### Пример 1

Синтез метил CC1CN(CCN1C2=CC=CC=C2S(=O)(=O)C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4 ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил) (Соед. No. 7)



### Синтез трет-бутил ((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)карбамата (S1)

Триэтиламин (4,46 мл, 31,98 ммоль) добавляли к раствору (1R,2S)-2-аминоциклопентанол гидрохлорида (2,2 г, 15,99 ммоль) в DCM (22 мл). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли  $\text{Boc}_2\text{O}$  (3,84 г, 17,59 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. После ночи, добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и DCM и перемешивали до исчезновения твердого вещества, затем водный слой трижды экстрагировали DCM, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент DCM/EtOAc) с получением 3,2 г S1.

Синтез трет-бутил (3aS,6aR)-тетрагидроциклопента[d][1,2,3]оксатиазол-3(3aH)-карбоксилат 2-оксида (S2)

Раствор S1 (3,2 г, 15,9 ммоль) в 15 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  добавляли к раствору, при -35°C,

тионилхлоридаа (1,45 мл, 19,9 ммоль) в сухом  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 мл). Затем медленно добавляли пиридин (3,86 мл, 47,7 ммоль) и реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры. После ночи, растворитель удаляли; добавляли воду и EtOAc и перемешивали в течение 20 минут. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали еще три раза EtOAc, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент DCM/EtOAc) с получением 2,74 г (70%) S2.

Синтез трет-бутил (3aS,6aR)-тетрагидроциклопента[d][1,2,3]оксатиазол-3(3aH)-карбоксилат 2,2-диоксида (S3)

S2 (2,74 г, 11,08 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (18 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (18 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (11 мг), затем добавляли  $\text{NaIO}_4$  (4,74 г, 22,16 ммоль) по частям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов (контролировали с помощью TLC чтобы убедиться, что S2 израсходован). После того, как реакция была завершена, водный слой трижды экстрагировали диэтиловым эфиром, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент DCM/EtOAc) с получением 2,76 г (95%) S3 в виде белого твердого вещества.

Синтез трет-бутил ((1S,2R)-2-((S)-(1-бензилпиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамата (S4) и трет-бутил ((1S,2R)-2-((R)-(1-бензилпиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамата (S5)

Соединение S13 (2,18 г, 7,07 ммоль, 1 экв.), 18-краун-6 (5,61 г, 21,21 ммоль, 3 экв.), и S3 (5,58 г, 21,21 ммоль, 3 экв.) добавляли в сухую RB-колбу, затем накрывали Kimwire и помещали в десикатор, который помещали в вакуум на 1–2 дня. После стадии вакуумирования колбу вынимали из десикатора и быстро закрывали резиновой прокладкой, и систему вакуумировали в течение еще одного часа, затем помещали в атмосферу  $\text{N}_2$ . Содержимое в колбе затем растворяли в 60 мл свежеперегнанного THF (перемешивать до полного растворения всего содержимого). Затем раствор на короткое время вакуумировали, затем помещали в атмосферу азота – эту продувку повторяли еще два раза. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли по каплям  $\text{KNMDS}$  (0,5M в толуоле, 42,4 мл, 21,21 ммоль) и затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и оставляли для протекания реакции в течение ночи. После ночи, при комнатной температуре добавляли 1M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (21 мл, 3 экв.) и раствор перемешивали в течение 5 часов, затем добавляли EtOAc и раствор медленно гасили  $\text{NaHCO}_3$ , трижды экстрагировали и концентрировали, получая неочищенную смесь S4:S5. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием градиента DCM–EtOAc с получением 2,5 г (73%) S4:S5 в виде смеси 1:1.

Синтез метил ((1S,2R)-2-((R)-(1-бензилпиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)-2-метилциклопентил)карбамата (S6)

5 мл трифторуксусной кислоты добавляли к раствору смеси S4 и S5 (2,5 г, 5,08 ммоль) в 12 мл DCM. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре

смесь концентрировали в вакууме, снова разбавляли 50 мл DCM, подщелачивали 30 мл насыщенного водного  $\text{NaHCO}_3$ , трижды экстрагировали DCM, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 2 г неочищенного промежуточного соединения 2-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-(3-фторфенил)ацетонитрила, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Триэтиламин (1,42 мл, 10,22 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения 2-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-2-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-(3-фторфенил)ацетонитрил (2 г, 5,11 ммоль) в DCM (50 мл). Раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , затем добавляли диметил дикарбонат (0,66 мл, 6,13 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 2 ч, добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  и DCM, затем водный слой трижды экстрагировали DCM, концентрировали с получением неочищенного продукт в виде смеси. Смесь разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 0,9 г (39%) энантиомерочистого вещества S6.

Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-2-амино-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (S7)

К охлажденному на льду раствору промежуточного соединения S6 (300 мг, 0,67 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли диизобутилалюминийгидрид (25% в толуоле, 2,24 мл) в атмосфере аргона. Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и гасили осторожным добавлением 1 М водного раствора  $\text{NaOH}$  (1 мл). Суспензию перемешивали еще 10 минут и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток сушили в вакууме и затем растворяли в метаноле (10 мл).  $\text{NaBH}_4$  (50 мг, 1,33 ммоль) добавляли в смесь и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и разбавляли этилацетатом и водой. Смесь экстрагировали этилацетатом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), и растворитель выпаривали, получая указанное в заголовке соединение (250 мг, 82%) без дополнительной очистки.

Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (S8)

$\text{NH}_4\text{Ac}$  (116 мг, 1,54 ммоль) добавляли к раствору неочищенного S7 (350 мг, 0,77 ммоль), пропиональдегида (0,57 мл, 7,7 ммоль), глиоксаля (0,18 мл, 1,54 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) и перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и чистый продукт лиофилизировали с получением S8-TFA соли (300 мг, 73%) в виде белого твердого вещества.

Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамата (S9)

Соединение S8 (300 мг, 0,56 ммоль) растворяли в  $\text{EtOH}$  (10 мл) и раствор недолго вакуумировали, затем помещали в атмосферу  $\text{N}_2$  – это повторяли 3 раза.  $\text{Pd/C}$  (10% масс./масс., 60 мг) быстро добавляли в раствор, который вакуумировали и помещали в атмосферу  $\text{N}_2$ . Раствор недолго вакуумировали для удаления атмосферы  $\text{N}_2$ , затем

помещали в атмосферу  $N_2$  – это повторяли 3 раза. Через 2 ч реакцию смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением 237 мг неочищенного S9 (выход 95%), который использовали без дополнительной очистки.

Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)-1-(1-((1-(4-((3-нитрофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)этил)циклопентил)карбамата (S10)

К раствору промежуточного соединения S9 (27 мг, 0,06 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли S14 (26 мг, 0,06 ммоль),  $K_2CO_3$  (17 мг, 0,12 ммоль) и KI (1 мг, 0,006 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ), и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением S10-TFA соли (30 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества.

Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-аминофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (S11)

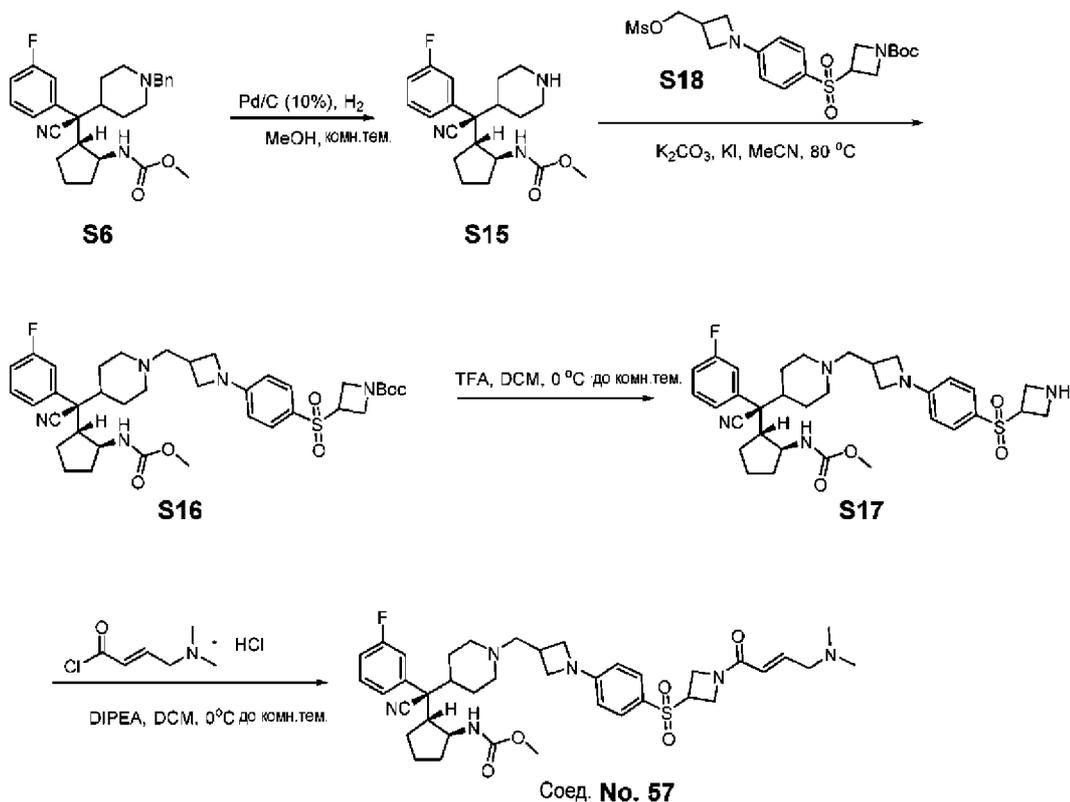
Соединение S10 (30 мг, 0,38 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл) и раствор недолго вакуумировали, затем помещали в атмосферу  $N_2$  – это повторяли 3 раза. Pd/C (10% масс./масс., 10 мг) быстро добавляли в раствор, который вакуумировали и помещали в атмосферу  $N_2$ . Раствор недолго вакуумировали для удаления атмосферы  $N_2$ , затем помещали в атмосферу  $H_2$  – это повторяли 3 раза. Через 1 ч реакцию смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением 26 мг неочищенного S11 (выход 90%), которое использовали без дополнительной очистки.

Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (Соед. No. 7)

N, N-Диизопропилэтиламин (0,008 мл, 0,07 ммоль) добавляли в раствор промежуточного соединения S11 (25 мг, 0,035 ммоль) в DCM (10 мл). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли акрилоил хлорид (0,009 мл, 0,07 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Через 1 ч, добавляли  $H_2O$  и DCM, затем водный слой трижды экстрагировали DCM, концентрировали с получением неочищенного продукта в виде смеси. Смесь разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 20 мг (72%) указанного в заголовке продукта.

#### Пример 2

Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамата (Соед. No. 57)



Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(пиперидин-4-ил)метил)циклопентил)карбамата (S15)

К раствору промежуточного соединения S6 (650 мг, 1,42 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли 10% Pd/C (303 мг). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (нормальное давление). Затем катализатор Pd/C отфильтровывали, растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания, получая указанное в заголовке соединение (500 мг, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,48–7,42 (м, 1H), 7,36 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=10,5 Гц, 1H), 7,16–7,11 (м, 1H), 3,91–3,85 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,41–3,37 (м, 2H), 3,00 (т, J=12,4 Гц, 2H), 2,87–2,81 (м, 1H), 2,46 (т, J=12,1 Гц, 1H), 2,22 (д, J=13,9 Гц, 1H), 2,15–2,12 (м, 1H), 1,90 (д, J=13,8 Гц, 1H), 1,84–1,77 (м, 1H), 1,73–1,44 (м, 5H), 1,39–1,29 (м, 1H); ESI-MS рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> = 360,20, найдено: 360,25.

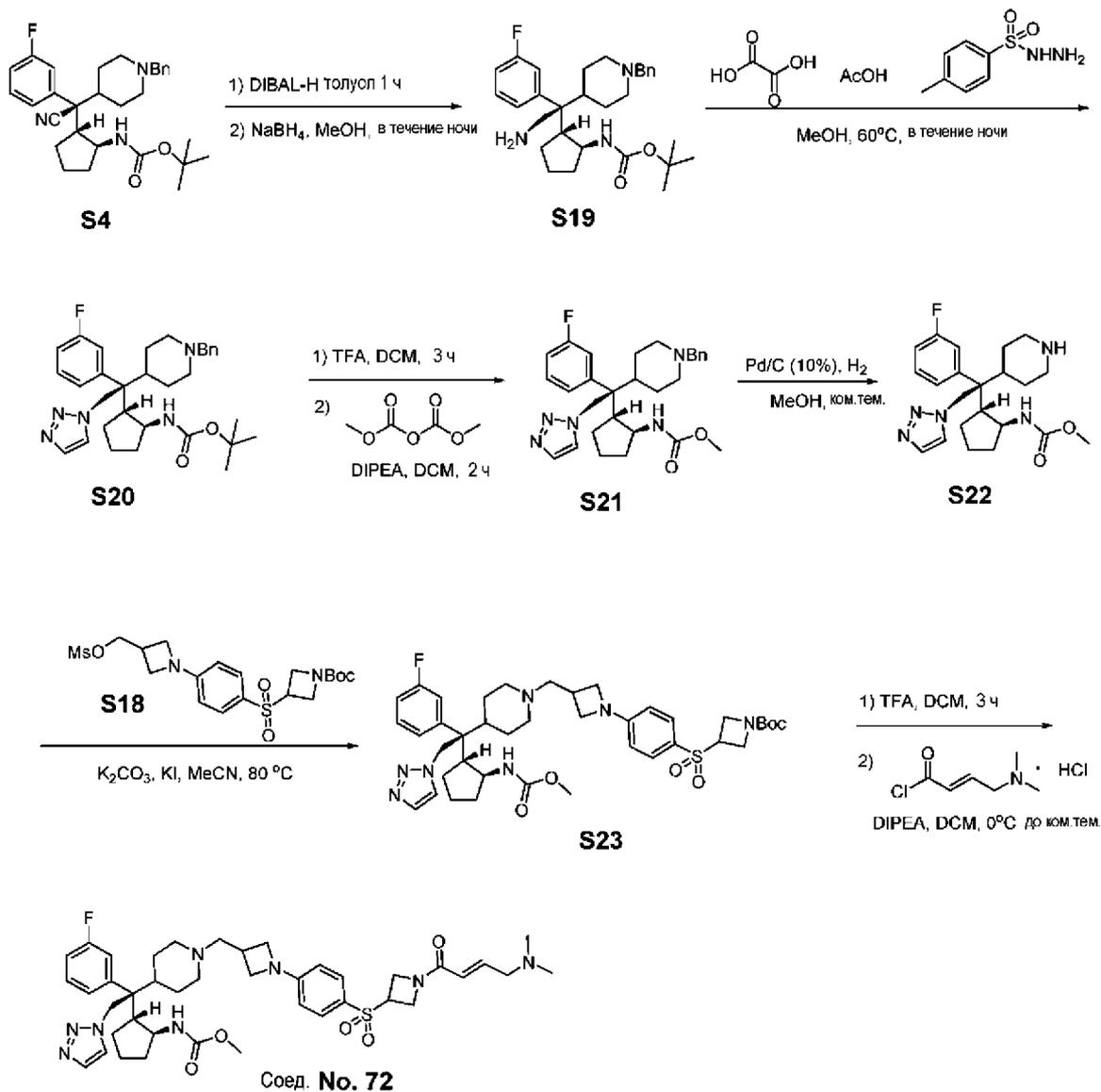
Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамата (Соед. No. 57)

К раствору промежуточного соединения S15 (100 мг, 0,278 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли соединение S18 (154 мг, 0,334 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77 мг, 0,556 ммоль) и KI (4,6 мг, 0,028 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, получая соль S17. Соединение S17 растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) при 0°C.

После перемешивания в течение 15 мин при комнатной температуре, реакционную смесь концентрировали в вакууме, подщелачивали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток повторно растворяли в сухом дихлорметане (2 мл). Затем, добавляли DIPEA (0,145 мл, 0,834 ммоль) и (2E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил хлорид гидрохлорид (62 мг, 0,334 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, получая Соед. No. 57 в виде соли трифторуксусной кислоты (95 мг, 46%). ESI-MS  $m/z$  735,40 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,70 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 7,48–7,42 (м, 1H), 7,34 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J=10,5$  Гц, 1H), 7,16–7,12 (м, 1H), 6,77–6,70 (м, 1H), 6,54 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 6,47 (д,  $J=15,3$  Гц, 1H), 4,52 (д,  $J=6,3$  Гц, 2H), 4,29–4,16 (м, 5H), 3,95–3,93 (м, 2H), 3,90–3,85 (м, 1H), 3,78–3,74 (м, 2H), 3,57 (т,  $J=13,0$  Гц, 2H), 3,45–3,35 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,27–3,22 (м, 1H), 3,07–3,01 (м, 2H), 2,90 (с, 6H), 2,87–2,82 (м, 1H), 2,46 (т,  $J=11,7$  Гц, 1H), 2,30 (д,  $J=14,5$  Гц, 1H), 2,16–2,13 (м, 1H), 1,97 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 1,85–1,78 (м, 1H), 1,74–1,53 (м, 5H), 1,48–1,38 (м, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, MeOD)  $\delta$  165,8, 165,2, 162,7, 158,0, 137,1, 133,0, 131,6, 131,5, 131,4, 131,3, 128,4, 125,6, 124,1, 121,6, 116,5, 116,2, 111,6, 60,9, 58,7, 56,8, 56,1, 55,8, 53,6, 52,3, 52,2, 51,8, 50,2, 43,3, 41,0, 35,0, 30,0, 27,6, 26,7, 25,8, 23,8.

### Пример 3

Синтез метил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-((1-(4-((1-((E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил)азетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил)циклопентил)карбамата (Соед. No. 72)



Синтез трет-бутил ((1S,2R)-2-((S)-2-амино-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамата (**S19**)

К охлажденному на льду раствору промежуточного соединения **S4** (4 г, 8,14 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли диизобутилалюминийгидрид (25% в толуоле, 21,9 мл) в атмосфере аргона. Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили осторожным добавлением 1 М водного раствора NaOH (25 мл). Суспензию перемешивали еще 10 минут и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток сушили в вакууме и затем растворяли в метаноле (40 мл). NaBH<sub>4</sub> (616 мг, 16,3 ммоль) добавляли в смесь и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и разбавляли этилацетатом и водой. Смесь экстрагировали этилацетатом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), и растворитель выпаривали, получая указанное в заголовке соединение (3,5 г, 87%) без дополнительной очистки.

Синтез трет-бутил ((1S,2R)-2-((S)-1-(1-бензилпиперидин-4-ил)-1-(3-

фторфенил)–2–(1H–1,2,3–триазол–1–ил)этил)циклопентил)карбамата (**S20**)

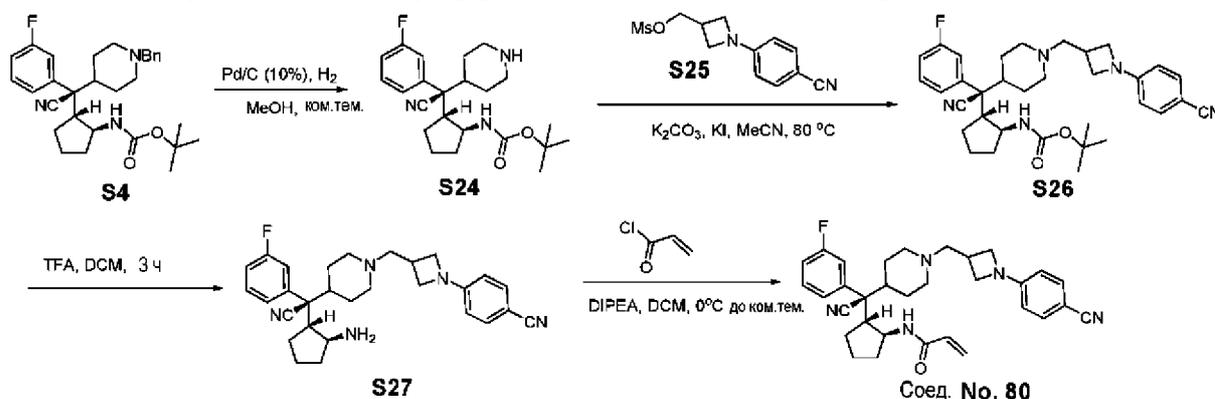
К раствору неочищенного **S19** (500 мг, 1,01 ммоль), глиоксаля (0,29 мл, 2,52 ммоль), AcOH (12 мг, 0,2 ммоль) и 4–метилбензолсульфогидрида (206 мг, 1,11 ммоль) в MeOH (5 мл) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой и чистый продукт лиофилизировали с получением S20–TFA соли (260 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.

Синтез метил ((1S,2R)–2–((S)–1–(1–(1–(4–((E)–4–(диметиламино)бут–2–еноил)азетидин–3–ил)сульфонил)фенил)азетидин–3–ил)метил)пиперидин–4–ил)–1–(3–фторфенил)–2–(1H–1,2,3–триазол–1–ил)этил)циклопентил)карбамата (Соед. No. 72)

Соед. No. 72 синтезировали, используя способ, описанный для соединения Соед. No. 7, из промежуточного соединения S20. ESI–MS m/z 791,51 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 4

Синтез N–((1S,2R)–2–((S)–циано(1–((1–(4–цианофенил)азетидин–3–ил)метил)пиперидин–4–ил)(3–фторфенил)метил)циклопентил)акриламида (Соед. No. 80)



Синтез трет–бутил ((1S,2R)–2–((S)–циано(3–фторфенил)(пиперидин–4–ил)метил)циклопентил)карбамата (**S24**)

К раствору промежуточного соединения **S4** (300 мг, 0,61 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 10% Pd/C (65 мг). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода (нормальное давление). Затем катализатор Pd/C отфильтровывали, растворитель удаляли с помощью ротационного выпаривания, получая указанное в заголовке соединения (230 мг, 94%).

Синтез трет–бутил ((1S,2R)–2–((S)–циано(1–((1–(4–цианофенил)азетидин–3–ил)метил)пиперидин–4–ил)(3–фторфенил)метил)циклопентил)карбамата (**S26**)

К раствору промежуточного соединения **S24** (245 мг, 0,61 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли (1–(4–цианофенил)азетидин–3–ил)метил метансульфонат (**S25**) (195 мг, 0,732 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (168 мг, 1,22 ммоль) и KI (10 мг, 1,22 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш–хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 72%).

Синтез 4–(3–((4–((S)–((1R,2S)–2–аминоциклопентил)(циано)(3–

фторфенил)метил)пиперидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)бензонитрила (**S27**)

Соединение **S26** (250 мг, 0,437 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 15 мин при комнатной температуре, реакцию смесь концентрировали в вакууме, подщелачивали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме для следующей стадии без дальнейшей очистки.

Синтез N-((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-цианофенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(3-фторфенил)метил)циклопентил)акриламида (Соед. No. 80)

Промежуточное соединение **S27** (29 мг, 0,062 ммоль) повторно растворяли в сухом дихлорметане (2 мл). Затем, добавляли DIPEA (16 мг, 0,123 ммоль) и акрилоил хлорид (6,7 мг, 0,074 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при комнатной температуре, реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, получая Соед. No. 80 в виде соли трифторуксусной кислоты (20 мг, 62%). ESI-MS m/z 526,47 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 5

Следующие соединения получали с использованием способов, описанных в примерах 1-4 и известных в данной области:

Соед. No. 1: (1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил метилкарбамат; MS (ESI) m/z 678,39 [M+H]<sup>+</sup>.

Соед. No. 2: (1S,2R)-2-((R)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил метилкарбамат; MS (ESI) m/z 678,39 [M+H]<sup>+</sup>.

Соед. No. 3: (1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил метилкарбамат; MS (ESI) m/z 714,54 [M+H]<sup>+</sup>.

Соед. No. 4: (1S,2R)-2-((R)-1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил метилкарбамат; MS (ESI) m/z 714,49 [M+H]<sup>+</sup>.

Соед. No. 5: метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат MS (ESI) m/z 714,44 [M+H]<sup>+</sup>.

Соед. No. 6: метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат; MS (ESI) m/z 678,40 [M+H]<sup>+</sup>.

Соед. No. 8: метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат; MS (ESI) m/z 761,46 [M+H]<sup>+</sup>

Соед. No. 9: метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-

акриламидофенил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат; MS (ESI) m/z 815,44 [M+H]<sup>+</sup>.

Соед. No. 10: (1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((4-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил метилкарбамат; MS (ESI) m/z 714,42 [M+H]<sup>+</sup>.

Соед. No. 11: (1S,2R)-2-((R)-1-((1-(4-((4-акриламидофенил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил метилкарбамат; MS (ESI) m/z 714,40 [M+H]<sup>+</sup>.

Соед. No. 12: метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((3-акриламидофенил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат; MS (ESI) m/z 732,37 [M+H]<sup>+</sup>.

Соед. No. 13: этил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат; MS (ESI) m/z 696,34 [M+H]<sup>+</sup>.

Соед. No. 14: N-((1S,2R)-2-((S)-циано(1-((1-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(фенил)метил)циклопентил)акриламид (рацемат); ESI-MS m/z 627,39 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 15: N-((1R,2S)-2-((S)-циано(1-((1-(4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(фенил)метил)циклопентил)акриламид (рацемат); ESI-MS m/z 627,41 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 16: метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилазетидин-3-ил)сульфонил)фенил)-3-фторазетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)-1-(3-фторфенил)этил)циклопентил)карбамат (энантиомер); ESI-MS m/z 779,36 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 17: метил ((1S,2R)-2-((S)-1-((1-(4-((1-акрилоилпиперидин-4-ил)сульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)(циано)(3-фторфенил)метил)циклопентил)карбамат (энантиомер); ESI-MS m/z 706,38 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 20: ESI-MS m/z 698,42 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 21: ESI-MS m/z 712,49 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 53: (1S,2R)-2-((S)-циано(3-фторфенил)(1-((1-(4-(винилсульфонил)фенил)азетидин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)циклопентил метилкарбамат (рацемат); ESI-MS m/z 595,28 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 54: ESI-MS m/z 662,42 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 55: ESI-MS m/z 676,45 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 56: ESI-MS m/z 692,48 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 58: ESI-MS m/z 813,42 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 59: ESI-MS m/z 777,58 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 60: ESI-MS m/z 735,45 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 6,77-6,70 (м, 1H),

6,64 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,48 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,54–4,52 (м, 2H), 4,29–4,14 (м, 5H), 4,12–4,06 (м, 1H), 3,95–3,93 (м, 2H), 3,79–3,74 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,58 (т, J=13,6 Гц, 2H), 3,45 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,26–3,19 (м, 1H), 3,14–3,08 (м, 1H), 2,90 (с, 6H), 2,88–2,84 (м, 2H), 2,63 (т, J=12,0 Гц, 1H), 2,30 (д, J=14, 1Гц, 1H), 2,03–1,96 (м, 2H), 1,87–1,79 (м, 1H), 1,68–1,59 (м, 3H), 1,51–1,42 (м, 2H), 1,32–1,23 (м, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, MeOD)  $\delta$  165,8, 165,4, 162,9, 158,7, 156,0, 137,9, 137,8, 133,0, 131,7, 131,6, 131,3, 128,4, 125,4, 124,0, 121,9, 116,6, 116,4, 111,6, 61,0, 58,7, 56,7, 56,1, 56,0, 55,8, 53,7, 52,7, 52,2, 51,9, 50,2, 50,0, 43,3, 40,4, 35,6, 30,6, 27,6, 26,7, 26,0, 24,3.

Соед. No. 61: ESI-MS m/z 714,36 (M+H) $^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,80 (с, 4H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,47–7,42 (м, 1H), 7,35 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,16–7,12 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,47 (м, J=8,9 Гц, 2H), 6,41–6,36 (м, 2H), 5,82–5,79 (м, 1H), 4,13 (т, = 7,9 Гц, 3,90–3,87 (м, 1H), 3,71–3,68 (м, 2H), 3,58–3,51 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 3,42–3,36 (м, 2H), 3,21–3,16 (м, 1H), 3,06–2,98 (м, 2H), 2,86–2,80 (м, 1H), 2,49–2,43 (м, 1H), 2,26 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,15–2,13 (м, 1H), 1,97–1,94 (м, 1H), 1,84–1,77 (м, 1H), 1,73–1,68 (м, 2H), 1,62–1,52 (м, 3H), 1,47–1,37 (м, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, MeOD)  $\delta$  166,3, 165,2, 163,1, 162,8, 158,1, 155,4, 144,1, 139,0, 137,1, 132,1, 131,5, 131,4, 130,2, 129,8, 129,1, 128,9, 125,6, 121,6, 121,0, 116,5, 116,3, 111,7, 61,0, 56,8, 56,2, 55,7, 53,6, 52,3, 49,9, 49,7, 40,9, 35,0, 30,0, 27,6, 26,7, 25,8, 23,8

Соед. No. 62: ESI-MS m/z 724,47 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 63: ESI-MS m/z 771,37 (M+H) $^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,34 (с, 1H), 7,77–7,75 (м, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,61–7,58 (м, 1H), 7,49 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,45–7,41 (м, 1H), 7,34 (д, J=8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,16–7,11 (м, 1H), 6,92–6,84 (м, 1H), 6,53 (д, J=15,2 Гц, 1H), 6,47 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,15–4,11 (м, 2H), 4,00–3,98 (м, 2H), 3,89–3,84 (м, 1H), 3,71–3,68 (м, 2H), 3,55 (т, J=12,4 Гц, 2H), 3,42–3,40 (м, 5H), 3,24–3,16 (м, 1H), 3,06–2,98 (м, 2H), 2,93 (с, 6H), 2,86–2,81 (м, 1H), 2,45 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,26–2,22 (м, 1H), 2,15–2,13 (м, 1H), 1,98–1,94 (м, 1H), 1,84–1,77 (м, 1H), 1,73–1,52 (м, 5H), 1,45–1,33 (м, 1H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, MeOD)  $\delta$  164,38, 162,73, 158,03, 155,50, 145,18, 140,63, 137,13, 133,79, 132,80, 131,47, 131,39, 131,03, 128,93, 125,59, 124,81, 123,62, 121,59, 119,20, 116,45, 116,24, 111,66, 60,92, 58,75, 56,81, 56,18, 55,77, 53,54, 52,29, 49,49, 49,28, 43,26, 40,97, 35,03, 30,01, 27,59, 26,71, 25,76, 23,82.

Соед. No. 64: ESI-MS m/z 662,36 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 65: ESI-MS m/z 662,28 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 66: ESI-MS m/z 836,40 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 67: ESI-MS m/z 818,61 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 68: ESI-MS m/z 724,40 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 69: ESI-MS m/z 753,47 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 70: ESI-MS m/z 714,36 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 71: ESI-MS m/z 775,47 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 73: ESI-MS m/z 858,85 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 74: ESI-MS m/z 761,31 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 75: ESI-MS m/z 763,41 (M+H) $^+$ .

Соед. No. 76: ESI-MS  $m/z$  627,55 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 77: ESI-MS  $m/z$  692,54 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 78: ESI-MS  $m/z$  706,64 (M+H)<sup>+</sup>.

Соед. No. 79: ESI-MS  $m/z$  562,40 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 6

##### Аффинность связывания с менином

Для аффинности связывания репрезентативных ингибиторов менина использовали конкурентный анализ связывания на основе флуоресцентной поляризации (FP). FAM-меченный флуоресцентный зонд был сконструирован и синтезирован на основе пептида MLL1 (FAM-MM2). Значение равновесной константы диссоциации ( $K_d$ ) FAM-MM2 для белка менина определяли путем мониторинга общей флуоресцентной поляризации смесей, состоящих из флуоресцентного зонда при постоянной концентрации и белков с возрастающей вплоть до насыщенной концентрацией. Серийные разведения белка смешивали с FAM-MM2 до конечного объема 200 мкл в буфере для анализа (PBS с 0,02% бычьего  $\gamma$ -глобулина и 4% DMSO. 0,01% Triton X-100 добавляли непосредственно перед анализом). Конечная концентрация FAM-MM2 составляла 2 нМ. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут при осторожном встряхивании для обеспечения равновесного состояния. Значения FP в миллиполяризационных единицах (мП) измеряли с использованием планшет-ридера Infinite M-1000 (Tecan U.S., Research Triangle Park, NC) в 96-луночном, черном, с v-образным дном планшете Microfluor 1 (Thermo Scientific, Waltham, MA) при длине волны возбуждения 485 нм и на длине волны излучения 530 нм. Значение  $K_d$  для FAM-MM2, которое было рассчитано с помощью аппроксимации сигмоидального дозозависимого приращения FP как функции концентрации белка с использованием программного обеспечения Graphpad Prism 6.0 (Graphpad Software, San Diego, CA), которое определяется как 1,4 нМ.

$IC_{50}$ , см. таблицу 3, типичных соединений по изобретению определяли в эксперименте по конкурентному связыванию. Смеси из 5 мкл тестируемых соединений в DMSO и 195 мкл предварительно инкубированного раствора комплекса белок/образец в буфере для анализа добавляли в планшеты для анализа, которые инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут при осторожном встряхивании. Конечная концентрация белка менина составляла 4 нМ, а конечная концентрация образца составляла 2 нМ. Отрицательные контроли, содержащие только белок/образец комплекс (эквивалентно 0% ингибированию), и положительные контроли, содержащие только свободные образцы (эквивалентно 100% ингибированию), были включены в каждый планшет для анализа. Значения FP измеряли, как описано выше. Значения  $IC_{50}$  определяли с помощью аппроксимации конкурирующих кривых посредством нелинейной регрессии.

Таблица 3

Соед. No.	Аффинность связывания с менином $IC_{50}$ (мкМ)
1	0,005

2	0,374
3	0,003
4	0,3
5	0,002
6	0,003
7	0,003
8	0,002
9	0,002
10	0,002
11	2,2
12	0,042
13	0,024
16	0,002
56	0,005
57	0,003
58	0,005
59	0,004
60	>2
61	0,004
62	0,004
63	0,002
64	>10
65	>10
66	0,001
67	0,002
68	0,007
69	0,009
70	>10
71	0,004
72	0,002
73	0,002
74	0,003
75	0,006
76	0,005

77	0,011
78	0,010
79	1,07
80	0,007
81	0,009
82	0,004

#### Пример 6

##### Ингибирование роста клеток

Эффект типичных соединений по настоящему изобретению на клетки определяли в 7–дневном анализе пролиферации. См. таблицы 4, 5 и 6. Клетки поддерживали в соответствующей культуральной среде с 10% FBS при 37°C и атмосфере 5% CO<sub>2</sub>.

Клетки высевали в 96–луночный планшет с плоским дном (Corning COSTAR, Corning, NY, cat# 3595) при плотности 2000–3000 клеток/лунку в 100 мкл культуральной среды. Соединения серийно разводили в подходящей среде, и 100 мкл разведенных соединений добавляли в соответствующие лунки клеточного планшета. После добавления соединений клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток определяли с использованием набора для подсчета клеток WST (2–(2–метокси–4–нитрофенил)–3–(4–нитрофенил)–5–(2,4–дисульфобензил)–2Н–тетразолия, моносодиевая соль) Cell Counting–8 (Dojindo Molecular Technologies, Inc., Rockville, MD) в соответствии с инструкциями производителей.

Реагент WST–8 добавляли в каждую лунку в конечной концентрации 10% (об./об.), и затем планшеты инкубировали при 37°C в течение 1–2 часов для развития цвета. Поглощение измеряли при 450 нм с использованием планшет–ридера SPECTRAmax PLUS (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Показания были нормализованы для клеток, обработанных DMSO, и полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC<sub>50</sub>) рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа (четырёх параметрическая сигмоида с переменным наклоном, подбором методом наименьших квадратов и без ограничений) с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

Таблица 4

Клеточная линия	Тип ткани	Генетическая перестройка	IC <sub>50</sub> в ингибировании роста клеток (нМ)			
			Соед. No. 1	Соед. No. 5	Соед. No. 6	Соед. No. 7
MV4–11	AML	MLL/AF4	4,3	8,3	44,8	2,2
MOLM13	AML	MLL/AF9	27,2	41,4	154	16,9

MOLM14	AML	MLL/AF9	41	78,8	180	17,6
SEM	ALL	MLL/AF9	10,9	39,6	79	4,7
МоноMac6	AML	MLL/AF9	84	156	764	67,7
RS4-11	В- смешанн ого типа ALL	MLL/AF4	8,8	10,7	62,1	5,9

Таблица 5

Соед. No.	IC <sub>50</sub> в ингибировании роста клеток (нМ)	
	MV4-11	MOLM13
57	2,3	15,4
60	525	1404
67	6	31
72	1	22
73	0,1	6
74	2	14
76	117	313
77	91	1222
78	65	291

Таблица 6

Клеточная линия	Соед. No. 57 IC <sub>50</sub> в ингибировании роста клеток
MV4;11 (MLL-AF4)	2,3 нМ
MOLM-13 (MLL-AF9)	15,4 нМ
MOLM-4 (MLL-AF9)	31,3 нМ
SEM (MLL-AF4)	18,0 нМ
RS4;11 (MLL-AF9)	9,4 нМ
МоноMac6 (MLL-AF9)	10,3 нМ
K562 (нет слияния MLL)	4,5 мкМ
MOLM-16 (нет слияния MLL)	6,5 мкМ

SKM-1 (нет слияния MLL)	0,9 мкМ
HL-60 (нет слияния MLL)	1,6 мкМ

#### Пример 7

##### Ковалентное связывание с белком менина

Данные масс-спектропии показывают, что Соед. No. 1 и Соед. No. 3 ковалентно связываются с белком менина. Рекомбинантный белок менина человека инкубировали с Соед. No. 1 или Соед. No. 3 и сравнивали с одним белком менина (Менин аро). См. фиг. 1–3.

#### Пример 8

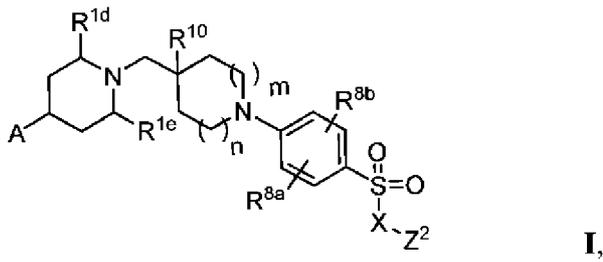
Как показано на фиг. 4, фиг. 5, и фиг. 6, Соед. No. 57 подавляет экспрессию гена MEIS1 и HOXA в клеточных линиях MV4;11 и MOLM13.

После полного описания способов, соединений и композиций вещества, представленных в настоящем документе, специалистам в данной области будет понятно, что то же самое можно выполнить в широком и эквивалентном диапазоне условий, составов и других параметров, не влияя на объем способов, соединений и композиций, представленных в настоящем документе, или любой его вариант осуществления.

Все патенты, заявки на патент и публикации, процитированные в настоящем документе, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

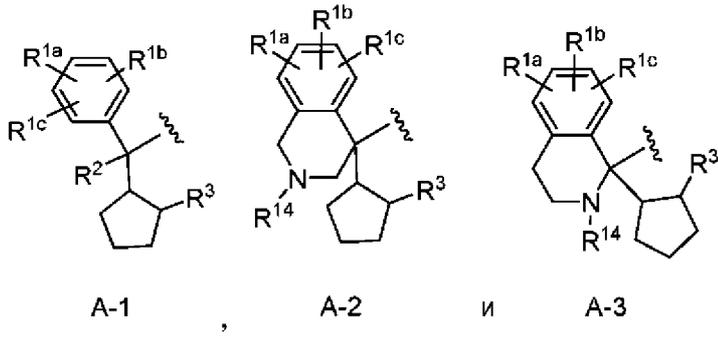
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу I:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

A выбран из группы, состоящей из:



$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  и  $R^{1c}$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси;

$R^{1d}$  и  $R^{1e}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила;

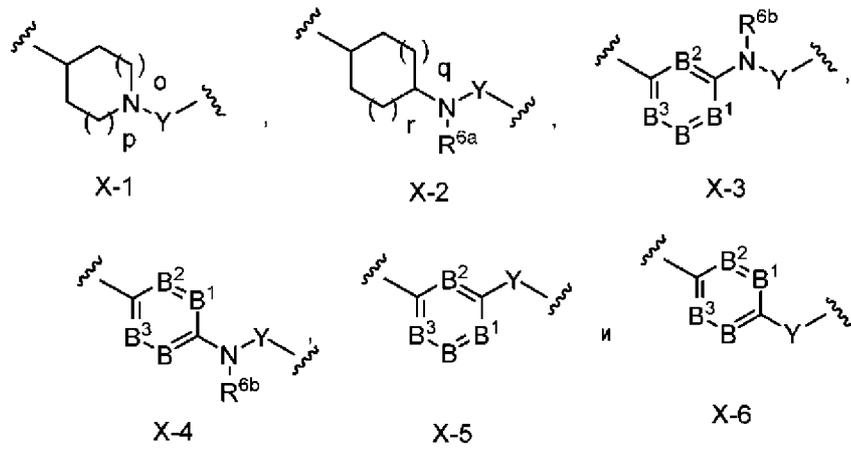
$R^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксид, амино, циано и  $-CH_2R^4$ ;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$ ,  $-NHC(=O)R^5$  и  $-NHZ^1$ ;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из амино, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из  $-NR^{12a}R^{12b}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  алкила;

X выбран из группы, состоящей из:



где Y присоединен к  $Z^2$ ; или

X отсутствует;

Y выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)-$  и  $-S(=O)_2-$ ;

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила;

m, n, o, p, q и r, каждый независимо, равен 0, 1, 2 или 3;

$Z^1$  выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)R^7$  и  $-S(=O)_2R^7$ ;

$Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-CH=CHR^{13}$ ,  $-C\equiv CR^{13}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2I$ , алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного циклоалкила,

при условии, что  $Z^2$  представляет собой  $-CH=CHR^{13}$ ,  $-C\equiv CR^{13}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$  или  $-CH_2I$ , когда  $R^3$  представляет собой водород,  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$  или  $-NHC(=O)R^5$ ,

$R^7$  выбран из группы, состоящей из  $-CH=CHR^{13}$ ,  $-C\equiv CR^{13}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$  и  $-CH_2I$ ;

$R^{8a}$  и  $R^{8b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, водорода, галогена, циано, гидроксид, амино,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси;

$R^{9a}$  выбран из группы, состоящей из водорода, водорода, галогена, циано, гидроксид, амино,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси;

$R^{10}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-4}$  алкила и гидроксид;

$R^{11a}$  и  $R^{11b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила;

или

$R^{11a}$  и  $R^{11b}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7–членный гетероцикло; и

$R^{12a}$  и  $R^{12b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила;

или

$R^{12a}$  и  $R^{12b}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7–членный гетероцикло;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$  алкила и (амино)алкила;

$R^{14}$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила; и

V,  $V^1$ ,  $V^2$  и  $V^3$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из  $=CR^{9a}-$  и  $=N-$

,

при условии, что по меньшей мере один из V,  $V^1$ ,  $V^2$  и  $V^3$  представляет собой  $=CR^{9a}-$ .

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

X выбран из группы, состоящей из X-1, X-2, X-3, X-4, X-5 и X-6;

$Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-CH=CHR^{13}$ ,  $-C\equiv CR^{13}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2I$ ;

и

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$  и  $-NHC(=O)R^5$ .

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

X отсутствует;

$Z^2$  выбран из группы, состоящей из алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного циклоалкила; и

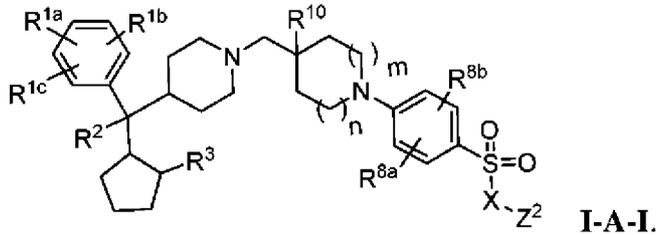
$R^3$  представляет собой  $-NHZ^1$ .

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:  
X отсутствует;

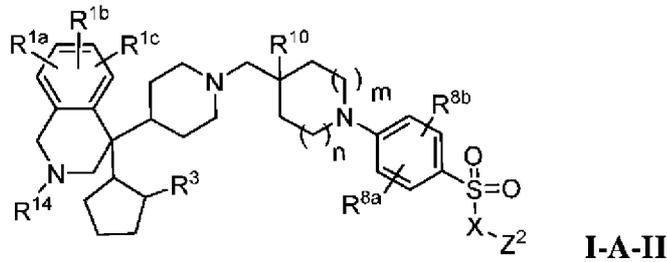
$Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$  и  $-\text{C}\equiv\text{CR}^{13}$ ; и

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ , и  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^5$ .

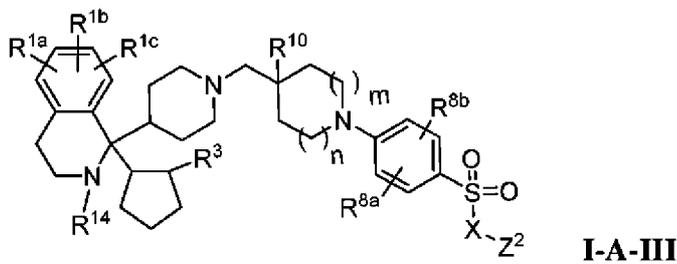
5. Соединение по любому из п.п. 1–4, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу **I-A-I**:



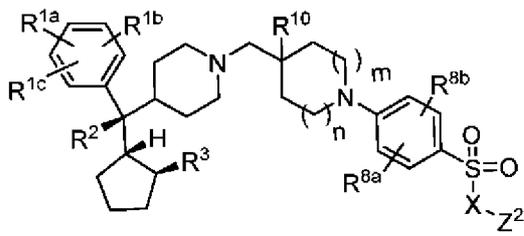
6. Соединение по любому из п.п. 1–4, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу **I-A-II**:



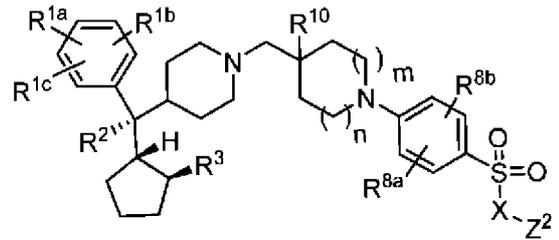
7. Соединение по любому из п.п. 1–4, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу **I-A-III**:



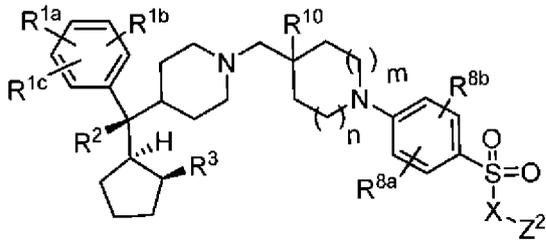
8. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, выбранное из группы, состоящей из:



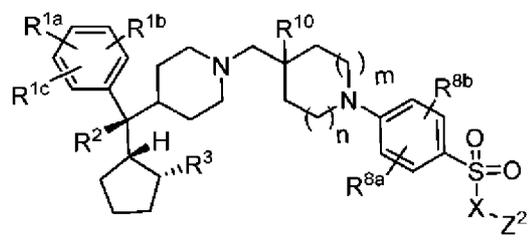
Формула II



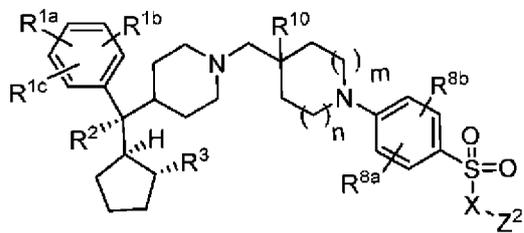
Формула III



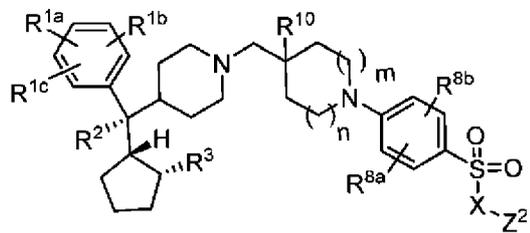
Формула IV



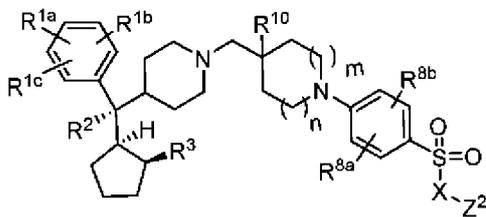
Формула V



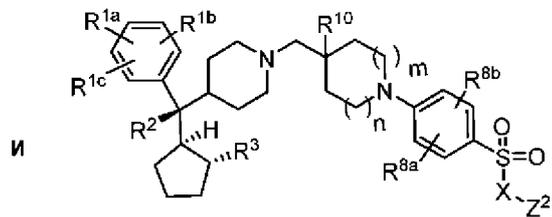
Формула VI



Формула VII



Формула VIII



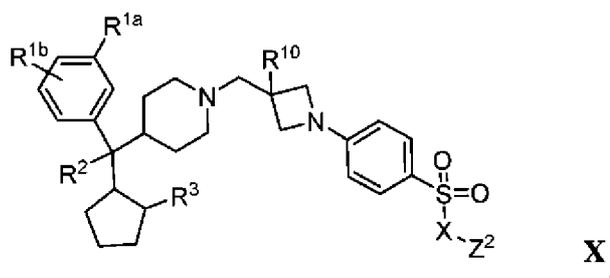
Формула IX

9. Соединение по любому из п.п.1–8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  и  $n$  равны 0.

10. Соединение по любому из п.п.1–8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $m$  и  $n$  равны 1.

11. Соединение по любому из п.п. 1–10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{8a}$  и  $R^{8b}$  представляют собой водород.

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу X:



где:

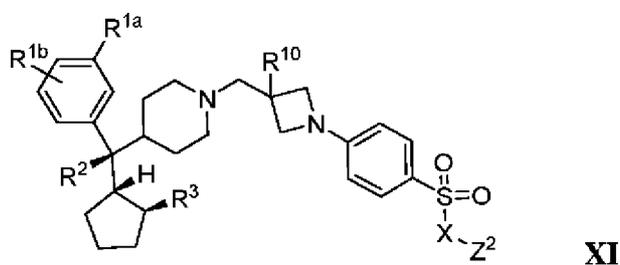
X выбран из группы, состоящей из X-1, X-2, X-3, X-4, X-5 и X-6; или

X отсутствует;

Z<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -CH=CHR<sup>13</sup> и -C≡CR<sup>13</sup>; и

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из -OC(=O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> и -NHC(=O)R<sup>5</sup>.

13. Соединение по любому из п.п. 1, 2 или 12, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу **XI**:



14. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой X-1.

15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где o и p равны 0.

16. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где o и p равны 1.

17. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой X-2.

18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q и r равны 0.

19. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где q и r равны 1.

20. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой X-3.

21. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где B, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляют собой =CR<sup>9a</sup>-.

22. Соединение по любому из п.п. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой X-4.

23. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где B, B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> и B<sup>3</sup> представляют собой =CR<sup>9a</sup>-.

24. Соединение по любому из п.п. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой X–5.

25. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где В, В<sup>1</sup>, В<sup>2</sup> и В<sup>3</sup> представляют собой =CR<sup>9a</sup>–.

26. Соединение по любому из п.п. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой X–6.

27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где В, В<sup>1</sup>, В<sup>2</sup> и В<sup>3</sup> представляют собой =CR<sup>9a</sup>–.

28. Соединение по любому из п.п. 21, 23, 25 или 27, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>9a</sup> представляет собой водород.

29. Соединение по любому из п.п. 1, 2 или 4–28, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>3</sup> представляет собой –OC(=O)NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup>.

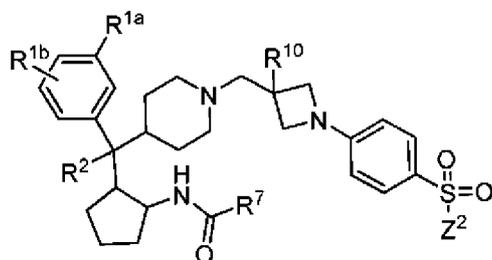
30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>11a</sup> представляет собой –CH<sub>3</sub> и R<sup>11b</sup> представляет собой водород.

31. Соединение по любому из п.п. 1, 2 или 4–28, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>3</sup> представляет собой –NHC(=O)R<sup>5</sup>.

32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из –OCH<sub>3</sub> и –CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

33. Соединение по любому из п.п. 1–32, где Z<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из –CH=CH<sub>2</sub> и –C≡CH.

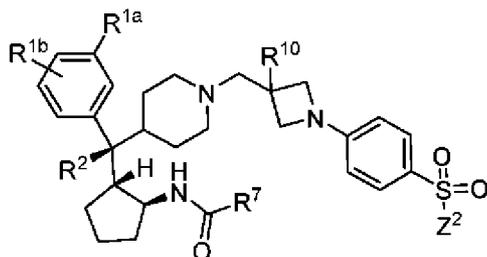
34. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу XII:



XII

где Z<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного циклоалкила.

35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу XIII:

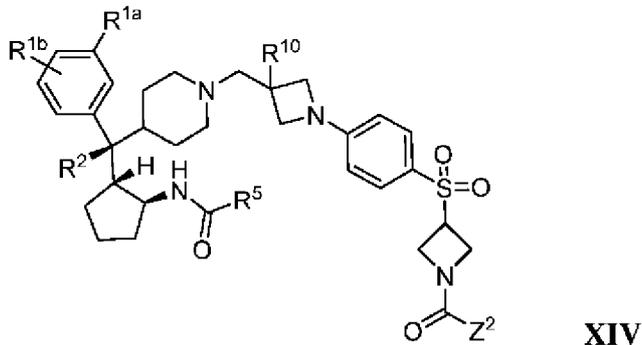


XIII

36. Соединение по п.п. 34 или 35, или его фармацевтически приемлемая соль или

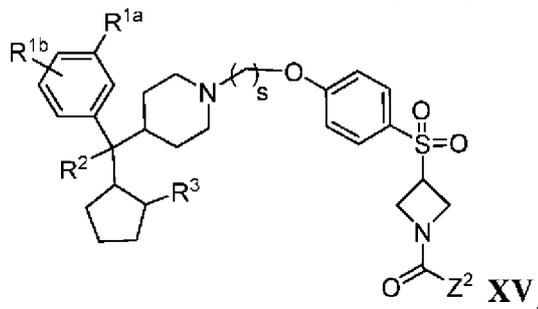
сольват, где  $R^7$  представляет собой  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ .

37. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее формулу **XIV**:



38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^5$  представляет собой  $-\text{OMe}$ .

39. Соединение, имеющее формулу **XV**:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

$R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксид, амино, циано и  $-\text{CH}_2R^4$ ;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})R^5$  и  $-\text{NHZ}^1$ ;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из амино, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  алкила;

$Z^1$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{C}(=\text{O})R^7$  и  $-\text{S}(=\text{O})_2R^7$ ;

$Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CR}^{13}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $-\text{CH}_2\text{I}$ , алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного циклоалкила,

при условии, что  $Z^2$  представляет собой  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CR}^{13}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Br}$  или  $-\text{CH}_2\text{I}$ , когда  $R^3$  представляет собой водород,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$  или  $-\text{NHC}(=\text{O})R^5$ ,

$R^7$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CR}^{13}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Br}$  и  $-\text{CH}_2\text{I}$ ;

$R^{11a}$  и  $R^{11b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила;

или

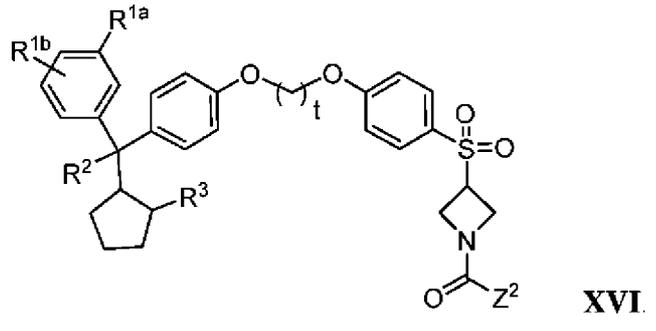
$R^{11a}$  и  $R^{11b}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7–членный гетероцикло; и

$R^{12a}$  и  $R^{12b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила; или

$R^{12a}$  и  $R^{12b}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7–членный гетероцикло;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$  алкила и (амино)алкила; и  $s$  равен 2, 3, 4 или 5.

40. Соединение, имеющее формулу **XVI**:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

$R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксид, амино, циано и  $-CH_2R^4$ ;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$ ,  $-NHC(=O)R^5$  и  $-NHZ^1$ ;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из амино, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из  $-NR^{12a}R^{12b}$ ,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  алкила;

$Z^1$  выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)R^7$  и  $-S(=O)_2R^7$ ;

$Z^2$  выбран из группы, состоящей из  $-CH=CHR^{13}$ ,  $-C\equiv CR^{13}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$ ,  $-CH_2I$ , алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного циклоалкила,

при условии, что  $Z^2$  представляет собой  $-CH=CHR^{13}$ ,  $-C\equiv CR^{13}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$  или  $-CH_2I$ , когда  $R^3$  представляет собой водород,  $-OC(=O)NR^{11a}R^{11b}$  или  $-NHC(=O)R^5$ ,

$R^7$  выбран из группы, состоящей из  $-CH=CHR^{13}$ ,  $-C\equiv CR^{13}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$  и  $-CH_2I$ ;

$R^{11a}$  и  $R^{11b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила; или

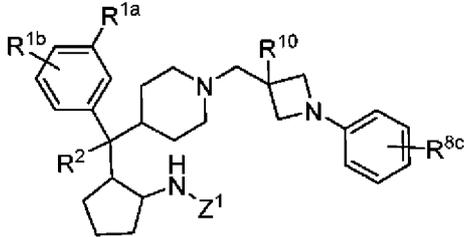
$R^{11a}$  и  $R^{11b}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7–членный гетероцикло; и

$R^{12a}$  и  $R^{12b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила; или

$R^{12a}$  и  $R^{12b}$ , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7–членный гетероцикло;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$  алкила и (амино)алкила; и  $t$  равен 2, 3, 4 или 5.

41. Соединение, имеющее формулу XVII:



XVII

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

$R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксид, амино, циано и  $-CH_2R^4$ ;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из амино, необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила;

$Z^1$  выбран из группы, состоящей из  $-C(=O)R^7$  и  $-S(=O)_2R^7$ ;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из  $-CH=CHR^{13}$ ,  $-C\equiv CR^{13}$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2Br$  и  $-CH_2I$ ;

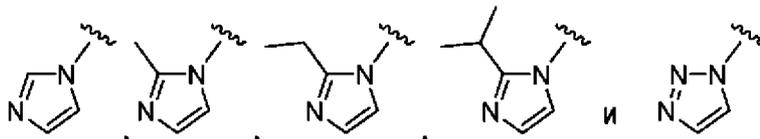
$R^{10}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-4}$  алкила и гидроксид;

$R^{8c}$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, гидроксид, амино,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила и  $C_{1-4}$  алкокси.

42. Соединение по любому из п.п. 1–41 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^2$  представляет собой циано.

43. Соединение по любому из п.п. 1–41 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^2$  представляет собой  $-CH_2R^4$  и  $R^4$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил.

44. Соединение по п. 43 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^4$  представляет собой:



45. Соединение по любому из п.п. 1–44 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{10}$  представляет собой водород.

46. Соединение по любому из п.п. 1–44 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{10}$  представляет собой фтор.

47. Соединение по любому из п.п. 1–46 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и

галогена.

48. Соединение по любому из п.п. 1–33, 37–40 или 42–47, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z^2$  представляет собой  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$  и  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила.

49. Соединение по любому из п.п. 1–33, 37–40 или 42–47, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

$Z^2$  представляет собой  $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$ ;

$R^{13}$  представляет собой  $-\text{CH}_2-\text{NR}^{22c}\text{R}^{22d}$ , и

$R^{22c}$  и  $R^{22d}$ , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-4}$  алкила, или

$R^{22c}$  и  $R^{22d}$  взяты вместе для образования 4–8-членного необязательно замещенного гетероцикло.

50. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение представляет собой любое одно или несколько соединений из таблицы 1.

51. Соединение по п. 39, где соединение представляет собой метил ((1S,2R)–2–((S)–циано(1–(3–(4–((1–((E)–4–(диметиламино)бут–2–еноил)азетидин–3–ил)сульфонил)фенокси)пропил)пиперидин–4–ил)(3–фторфенил)метил)циклопентил)карбамат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

52. Соединение по п. 40, где соединение выбрано из группы, состоящей из метил ((1S,2R)–2–((R)–(4–(2–(4–((1–акрилоилазетидин–3–ил)сульфонил)фенокси)этокси)фенил)(циано)(3–фторфенил)метил)циклопентил)карбамата и метил ((1S,2R)–2–((S)–(4–(2–(4–((1–акрилоилазетидин–3–ил)сульфонил)фенокси)этокси)фенил)(циано)(3–фторфенил)метил)циклопентил)карбамата, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

53. Соединение по п. 40, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

$\text{N}-((1S,2R)-2-((S)-\text{циано}(1-((1-(4-\text{цианофенил})\text{азетидин}-3-\text{ил})\text{метил})\text{пиперидин}-4-\text{ил})(3-\text{фторфенил})\text{метил})\text{циклопентил})\text{этенсульфонамида};$

$\text{N}-((1S,2R)-2-((S)-\text{циано}(1-((1-(4-\text{цианофенил})\text{азетидин}-3-\text{ил})\text{метил})\text{пиперидин}-4-\text{ил})(3-\text{фторфенил})\text{метил})\text{циклопентил})\text{акриламида};$

$2\text{-хлор}-\text{N}-((1S,2R)-2-((S)-\text{циано}(1-((1-(4-\text{цианофенил})\text{азетидин}-3-\text{ил})\text{метил})\text{пиперидин}-4-\text{ил})(3-\text{фторфенил})\text{метил})\text{циклопентил})\text{ацетамида};$  и

$\text{N}-((1S,2R)-2-((S)-\text{циано}(1-((1-(4-\text{цианофенил})\text{азетидин}-3-\text{ил})\text{метил})\text{пиперидин}-4-\text{ил})(3-\text{фторфенил})\text{метил})\text{циклопентил})\text{пропиоламида},$  или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

54. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из п.п. 1–53 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель.

55. Способ лечения пациента, включающий введение пациенту терапевтически

эффективного количества соединения по любому из п.п.1–53 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где пациент имеет рак, хроническое аутоиммунное заболевание, воспалительное состояние, пролиферативное расстройство, сепсис или вирусную инфекцию.

56. Способ по п.55, где пациент имеет рак.

57. Способ по п. 56, где рак представляет собой любой один или несколько видов рака из таблицы 2.

58. Способ по п. 56, где рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза лейкемии смешанного происхождения, NUT–срединной карциномы, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, рака шейки матки, рака пищевода, рака яичников, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

59. Способ по любому из п.п.55–58, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества второго терапевтического средства, полезного для лечения заболевания или состояния.

60. Фармацевтическая композиция по п. 54 для применения при лечении рака, хронического аутоиммунного расстройства, воспалительного состояния, пролиферативного заболевания, сепсиса или вирусной инфекции.

61. Фармацевтическая композиция по п. 60 для применения при лечении рака.

62. Фармацевтическая композиция по п. 61, где рак представляет собой любой один или несколько видов рака из таблицы 2.

63. Фармацевтическая композиция по п. 62, рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза лейкемии смешанного происхождения, NUT–срединной карциномы, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, рака шейки матки, рака пищевода, рака яичников, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

64. Соединение по любому из п.п.1–53 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения при лечении рака, хронического аутоиммунного расстройства, воспалительного состояния, пролиферативного заболевания, сепсиса или вирусной инфекции.

65. Соединение по п. 64 для применения при лечении рака.

66. Соединение по п. 65, где рак представляет собой любой один или несколько видов рака из таблицы 2.

67. Соединение по п. 65, где рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза лейкемии смешанного происхождения, NUT–срединной карциномы, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, рака шейки матки, рака пищевода, рака яичников,

колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

68. Применение соединения по любому из п.п.1–53 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для получения лекарственного средства для лечения рака, хронического аутоиммунного расстройства, воспалительного состояния, пролиферативного заболевания, сепсиса или вирусной инфекции.

69. Применение по п.68 для лечения рака.

70. Применение по п. 69, где рак представляет собой любой один или несколько видов рака из таблицы 2.

71. Применение по п. 69, где рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза лейкемии смешанного происхождения, NUT–срединной карциномы, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, рака шейки матки, рака пищевода, рака яичников, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

72. Набор, включающий соединение по любому из п.п.1–53 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и инструкции по введению соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту, больному раком, хроническим аутоиммунным расстройством, воспалительным состоянием, пролиферативным заболеванием, сепсисом или вирусной инфекцией.

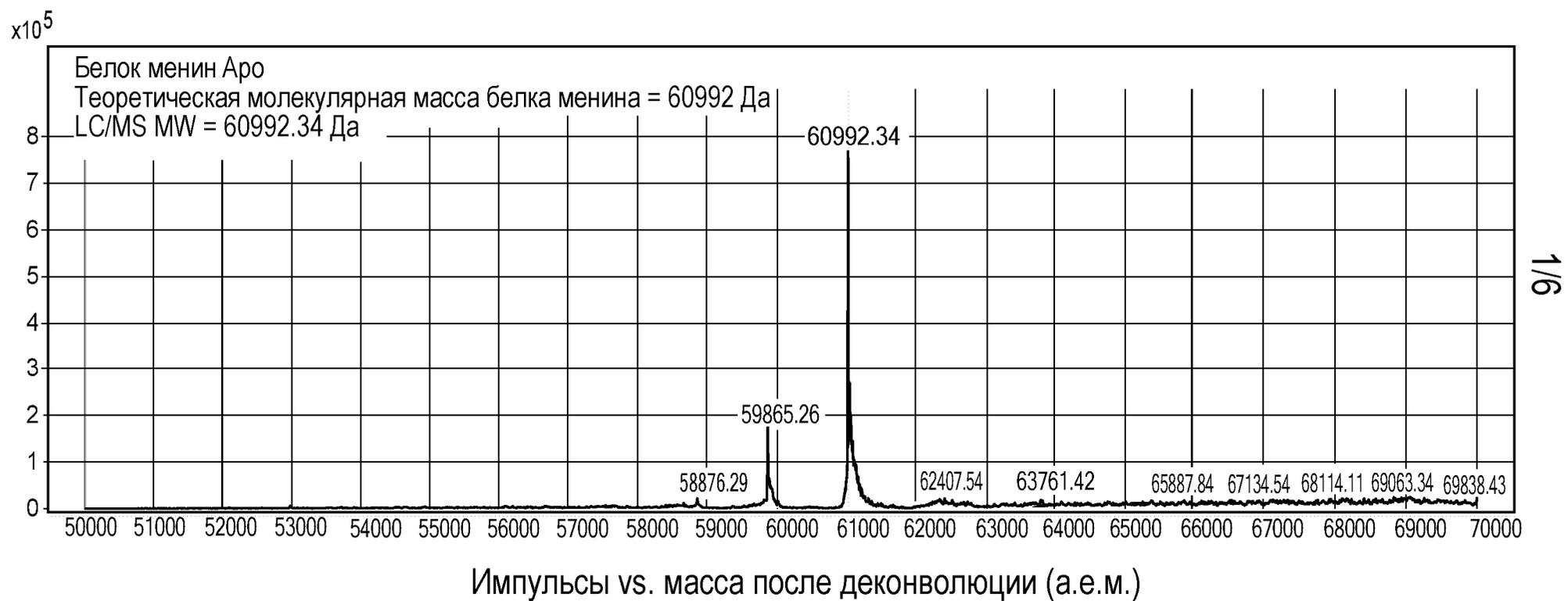
73. Набор по п.72, где пациент имеет рак.

74. Набор по п.73, где рак представляет собой любой один или несколько видов рака из таблицы 2.

75. Набор по п.73, рак выбран из группы, состоящей из острого моноцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза лейкемии смешанного происхождения, NUT–срединной карциномы, множественной миеломы, мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы, лимфомы Беркитта, рака шейки матки, рака пищевода, рака яичников, колоректального рака, рака предстательной железы и рака молочной железы.

76. Набор по любому из п.п. 72–75, дополнительно включающий один или несколько дополнительных терапевтических средств.

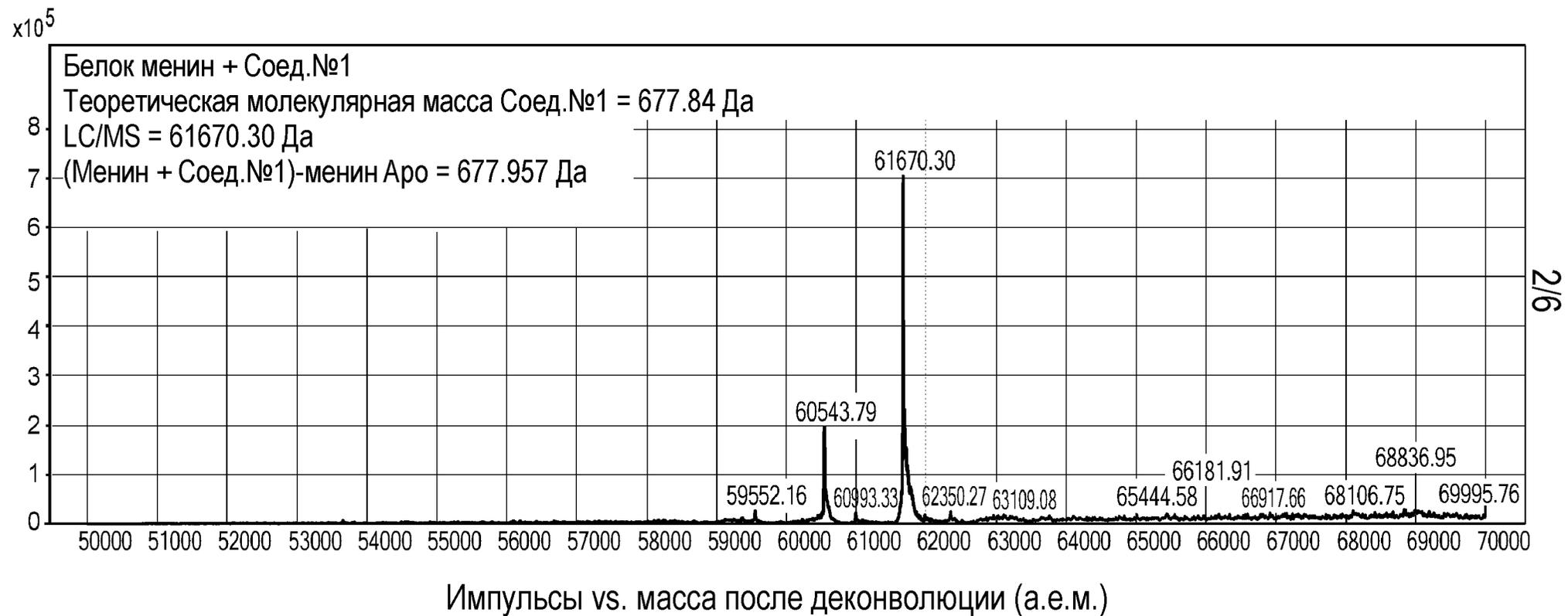
ФИГ.1



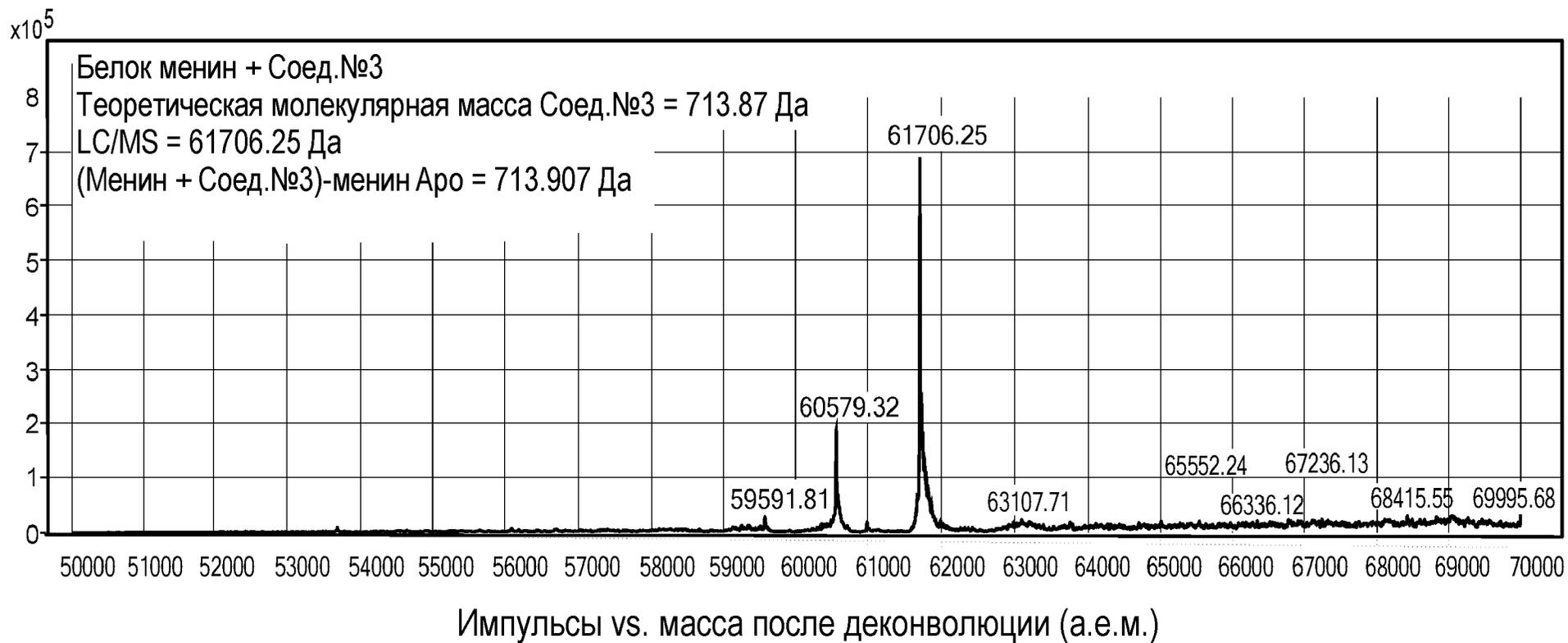
1/6

559078

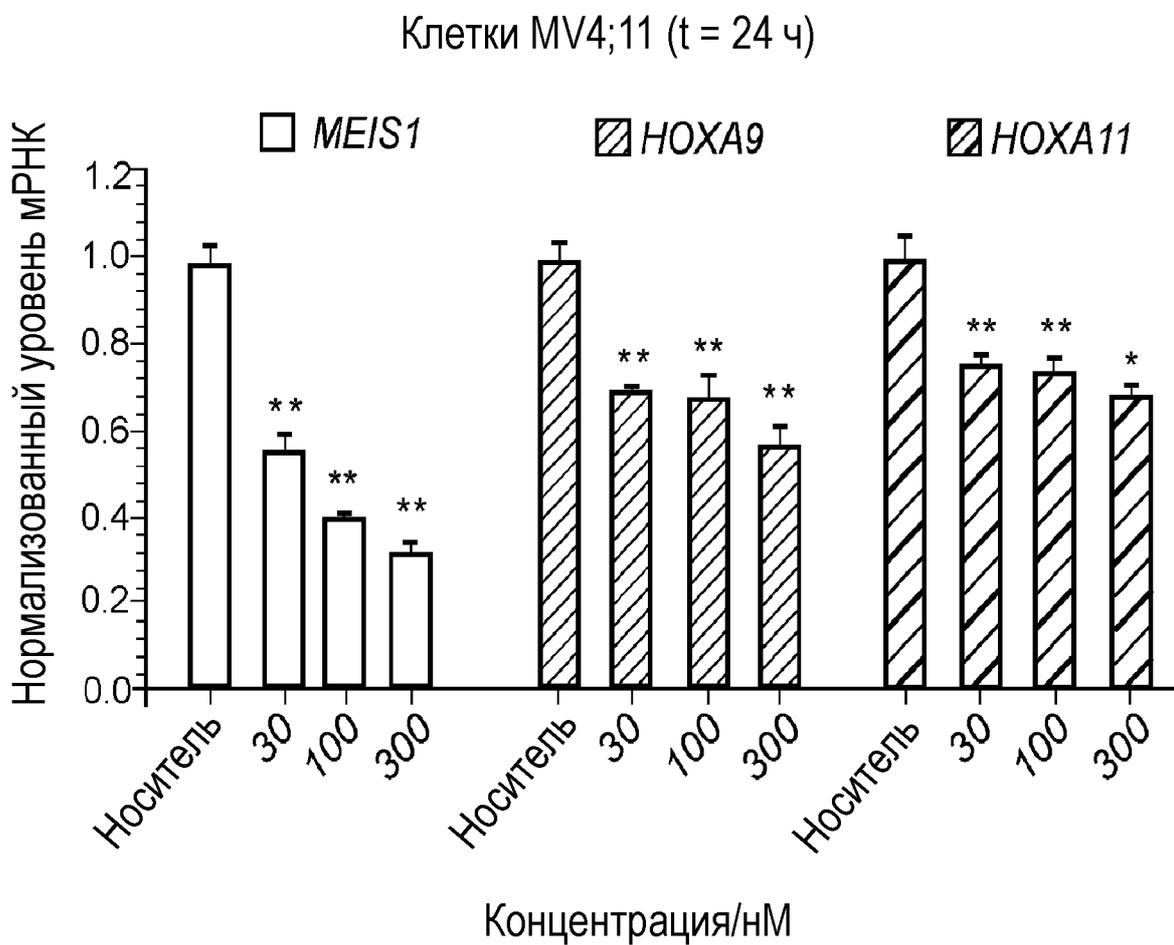
ФИГ.2



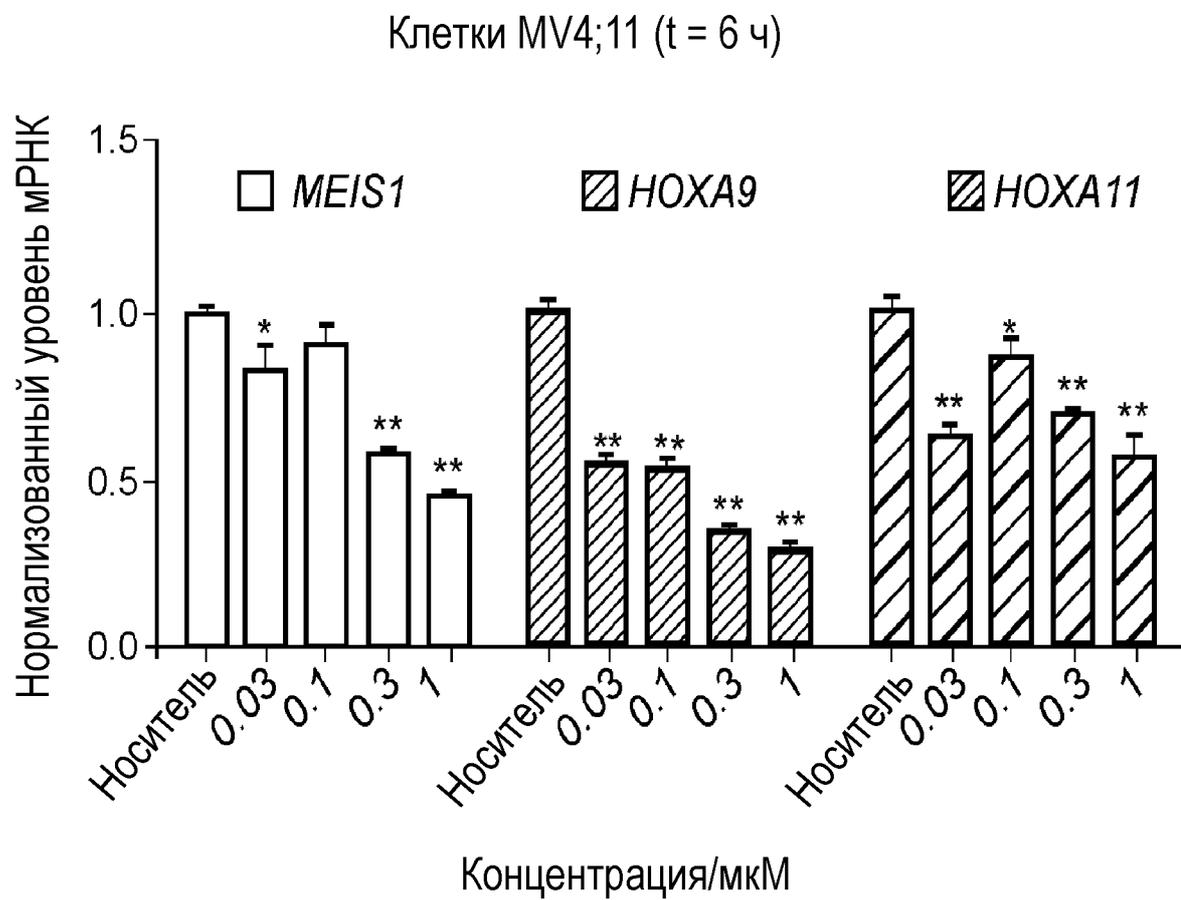
ФИГ.3



## ФИГ.4



## ФИГ.5



ФИГ.6

