

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090955 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.27(51) Int. Cl. A61K 31/137 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
C07C 211/00 (2006.01)
C07C 211/04 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2018.10.18

(54) СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЕНМТ2 В ЛЕЧЕНИИ ИЛИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ КРОВИ

(31) 62/573,876; 62/574,128

(72) Изобретатель:

(32) 2017.10.18

Пенебр Элейн, Гибаджа Вероника,
Раймонди Мария Алехандра (US)

(33) US

(86) PCT/US2018/056530

(74) Представитель:

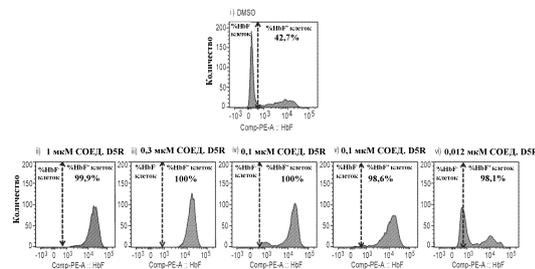
(87) WO 2019/079607 2019.04.25

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ЭПИЗАЙМ, ИНК. (US)

(57) Настоящее изобретение относится к способу предупреждения или лечения нарушения со стороны крови (например, серповидноклеточного заболевания) посредством введения соединения, представляющего собой ингибитор ЕНМТ2, раскрытого в данном документе, или фармацевтической композиции на его основе субъектам, нуждающимся в этом. Настоящее изобретение также относится к применению таких соединений в исследовательских и других целях, отличных от терапевтических.



A1

202090955

202090955

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562507EA/011

**СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ЕНМТ2 В ЛЕЧЕНИИ ИЛИ
ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ КРОВИ**

Родственные заявки

[001] Данная заявка испрашивает преимущество и приоритет согласно заявке на патент США № 62/573876, поданной 18 октября 2017 года, и заявке на патент США № 62/574128, поданной 18 октября 2017 года, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

[002] Метилирование остатков лизина в белках является важным механизмом передачи сигналов в эукариотических клетках, и состояние метилирования лизинов в гистонах кодирует сигналы, которые распознаются множеством белков и белковых комплексов в контексте эпигенетической регуляции генов.

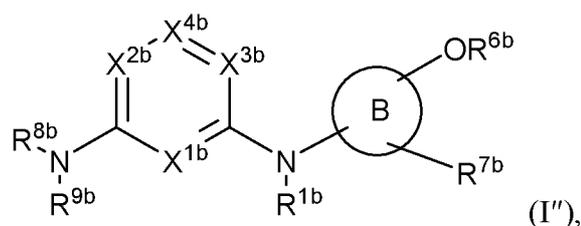
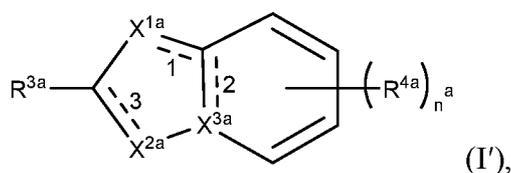
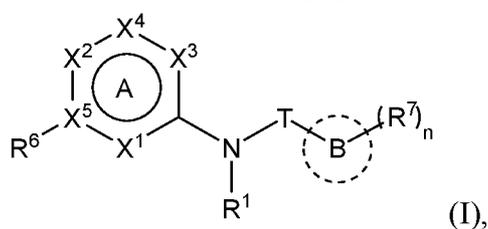
[003] Метилирование гистонов катализируется гистонметилтрансферазами (НМТ), и поэтому НМТ вовлечены в различные заболевания человека. НМТ могут участвовать либо в активации, либо в репрессии экспрессии генов, и некоторые НМТ (например, гистон-лизин-N-метилтрансфераза эухроматина 2 или ЕНМТ2, также называемая G9a) могут метилировать множество негистоновых белков, таких как белки-супрессоры опухолей (см., например, Liu *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 56:8931-8942, 2013 и Krivega *et al.*, *Blood* 126(5):665-672, 2015).

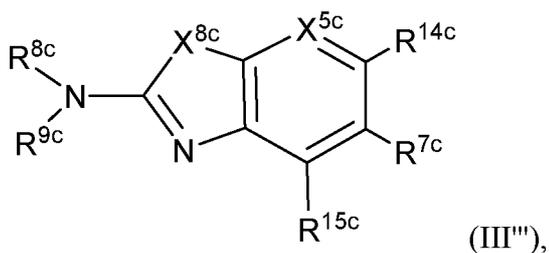
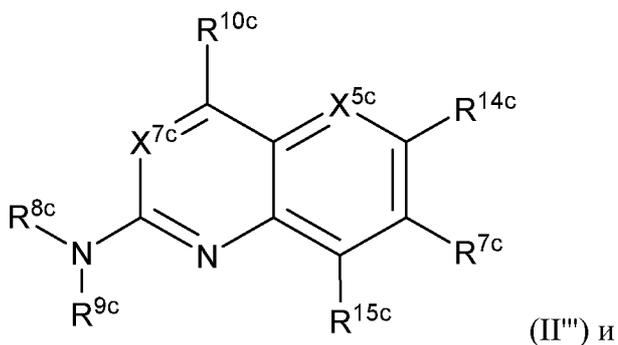
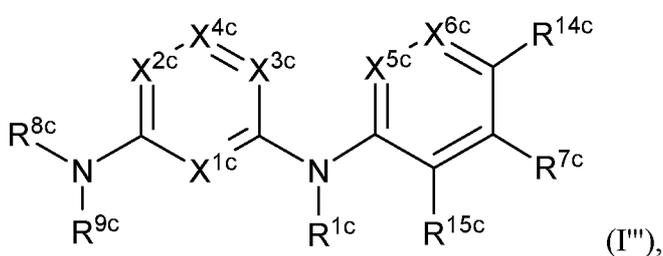
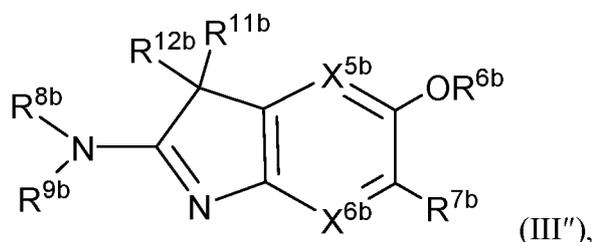
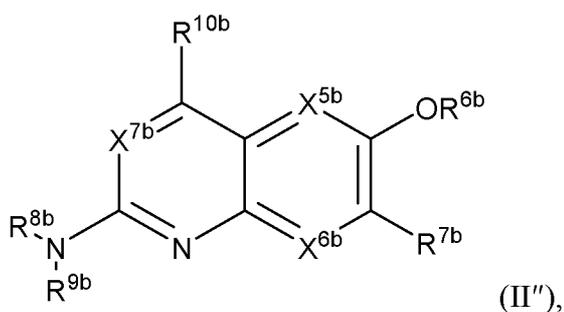
Краткое описание

[004] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы предупреждения или лечения нарушения со стороны крови (например, серповидноклеточного заболевания), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора ЕНМТ2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение, раскрытое в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 не представляет собой 2-циклогексил-6-метокси-N-[1-(1-метилэтил)-4-пиперидинил]-7-[3-(1-пирролидинил)пропокси]-4-хиназолинамин; N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин; 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин или 2-(4-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой анемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой талассемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой лимфому. В определенных вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой острый лимфобластный

лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитемию, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железодефицитную анемию, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию (дефицит В12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), венозную тромбоземболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмоцитарную лимфому). В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой серповидноклеточное заболевание.

[005] В определенных вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение любой из формул (I), (I'), (I''), (II'), (II''), (II'''), (II''') и (III''):





его таутомер, фармацевтически приемлемую соль соединения или фармацевтически приемлемую соль таутомера, где переменные являются такими, как определено в данном документе.

[006] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрен ингибитор ЕНМТ2, раскрытый в данном документе, для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови.

[007] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрен ингибитор ЕНМТ2, раскрытый в данном документе, для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови, где нарушение со стороны крови представляет собой острый

лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитемию, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железodefицитную анемию, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию (дефицит В12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (TTP), венозную тромбоземболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмоцитарную лимфому).

[008] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрен ингибитор ЕНМТ2, раскрытый в данном документе, для применения в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови.

[009] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрен ингибитор ЕНМТ2, раскрытый в данном документе, для применения в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови, где нарушение со стороны крови представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитемию, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железodefицитную анемию, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию

(дефицит В12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), венозную тромбоэмболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмочитарную лимфому).

[010] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено применение ингибитора ЕНМТ2, раскрытого в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови.

[011] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено применение ингибитора ЕНМТ2, раскрытого в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови, где нарушение со стороны крови представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитемию, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железodefицитную анемию, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию (дефицит В12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), венозную тромбоэмболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмочитарную лимфому).

[012] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено применение ингибитора ЕНМТ2, раскрытого в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови.

[013] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено применение ингибитора ЕНМТ2, раскрытого в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для предупреждения или лечения нарушения со стороны

крови, где нарушение со стороны крови представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитопению, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железодефицитную анемию, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию (дефицит B12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (TTP), венозную тромбозную эмболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмоцитарную лимфому).

[014] Соединения, которые являются подходящими для способов по настоящему изобретению, включают подгруппы соединений формул (I), (I'), (I''), (II''), (III''), (I'''), (II''') и конкретные примеры, которые описаны в заявках на патент США №№ 62/323602, 62/348837, 62/402997, 62/402863, 62/509620, 62/436139, 62/517840, 62/573442, 62/681804, 62/746252, и 62/746495, и 15/601888, а также заявках согласно PCT №№ PCT/US2017/027918, PCT/US2017/054468, PCT/US2017/067192, PCT/US2018/056333 и PCT/US2018/056428, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[015] В некоторых вариантах осуществления способ предупреждения или лечения нарушения со стороны крови (например, серповидноклеточного заболевания) включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора ЕНМТ2 и терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают одно дополнительное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают терапевтическое средство, предусмотренное в данном документе. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают несколько терапевтических средств, например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают более 10

дополнительных терапевтических средств.

[016] Если не указано иное, любое описание способа предупреждения или лечения охватывает применение соединения, например, ингибитора ЕНМТ2, предусмотренного в данном документе, для осуществления такого предупреждения или лечения, а также применение такого соединения для получения лекарственного препарата для лечения или предупреждения такого состояния. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим лечению, является субъект-человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим лечению, является примат, отличный от человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее, например, грызун. В некоторых вариантах осуществления субъектом, подлежащим лечению, является животное, например, животное, которое служит в качестве модели заболевания. Способы, описанные в данном документе, можно применять для определения эффективности ингибитора ЕНМТ2, также называемого кандидатом, в лечении или предупреждении нарушений со стороны крови. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении также предусмотрены способы идентификации ингибитора ЕНМТ1, ЕНМТ2 или как ЕНМТ1, так и ЕНМТ2.

[017] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадии проведения анализа для определения степени метилирования белков, например, метилирования гистонов, с помощью ЕНМТ1 и/или ЕНМТ2 в образце, содержащем клетки крови субъекта, нуждающегося в этом, например, субъекта, который подвергается способу, предусмотренному в данном документе, или подлежащего лечению с помощью ингибитора ЕНМТ2, предусмотренного в данном документе.

[018] В некоторых вариантах осуществления проведение анализа для определения уровня метилирования лизина 9 гистона 3 (H3-K9) в субстрате, представляющем собой гистоны, включает измерение уровня включения меченых метильных групп.

[019] В некоторых вариантах осуществления меченые метильные группы представляют собой изотопно меченые метильные группы.

[020] В некоторых вариантах осуществления проведение анализа для определения уровня метилирования H3-K9 в субстрате, представляющем собой гистоны, включает приведение субстрата, представляющего собой гистоны, в контакт с антителом, которое специфично связывается с диметилированным H3-K9.

[021] В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ ингибирования превращения H3-K9 в диметилированный H3-K9. В некоторых вариантах осуществления способ включает приведение мутантной ЕНМТ, ЕНМТ дикого типа или обеих в контакт с субстратом, представляющим собой гистоны, содержащим H3-K9 и эффективное количество соединения по настоящему изобретению, где соединение ингибирует гистонметилтрансферазную активность ЕНМТ, тем самым ингибируя превращение H3-K9 в диметилированный H3-K9.

[022] Кроме того, соединения или способы, описанные в данном документе, можно применять в исследовательских (например, для изучения эпигенетических ферментов) и других целях, отличных от терапевтических.

[023] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно подразумеваются рядовым специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В описании формы единственного числа включают также множественное число, если из контекста явно не следует иное. Хотя при реализации или тестировании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, ниже описаны подходящие способы и материалы. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки. Ссылки, приведенные в данном документе, не признаются предшествующим уровнем техники для настоящего изобретения. В случае конфликта данное описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения. В случае конфликта между химическими структурами и названиями соединений, раскрытых в данном документе, преимущественную силу будут иметь химические структуры.

[024] Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

[025] **Фигуры 1A-1D** представляют собой ряд графиков, иллюстрирующих исследования *in vitro* и *in vivo* комбинирования соединения 205 (ингибитора ЕНМТ2 или G9a) с различными вторыми средствами, описанными в примере 3, включая примерную матрицу доз, модель избытка Лева и количественное определение синергии с помощью V по Лева, и изоболограмму, а также кривые зависимости "доза-эффект" для Fa (подвергнутой воздействию фракции) от логарифма концентрации соединения в присутствии или в отсутствие партнера по комбинации, и графики зависимости IC₅₀ одного соединения от концентрации партнера по комбинации (фигура 1A), иллюстративные исследования синергии, наблюдаемой в нескольких клеточных линиях, совместно обработанных соединением 205 и АТРА (фигура 1B), иллюстративные исследования синергии, наблюдаемой в нескольких клеточных линиях, совместно обработанных соединением 205 и венетоклаксом (фигура 1C), и иллюстративные исследования синергии, наблюдаемой в нескольких клеточных линиях, совместно обработанных соединением 205 и средствами, гипометилирующими ДНК, в моделях 7-дневной совместной обработки (фигура 1D).

[026] **Фигура 2A** представляет собой график зависимости IC₅₀, полученной путем подсчета количества клеток, в виде значений микромолярной (мкМ) концентрации для всех клеточных линий от типа рака, с обозначенными клеточными линиями, характеризующимися IC₅₀, полученной путем подсчета количества клеток, составляющей менее 1 мкМ, при этом демонстрируется, что многие показатели чувствительны к

ингибированию соединением 205 при 10-дневном анализе пролиферации и, таким образом, являются подходящими для лечения посредством ингибирования ЕНМТ2 с помощью одного средства (например, ингибитора ЕНМТ2), как описано в примере 4.

[027] **Фигура 2В** представляет собой гистограмму числа клеточных линий для каждого типа рака, которые были изучены в качестве подходящих для лечения посредством ингибирования ЕНМТ2 с помощью одного средства (например, ингибитора ЕНМТ2), как описано в примере 4.

[028] **Фигуры 3А и 3В** представляют собой гистограммы, демонстрирующие положительный комбинаторный эффект, наблюдаемый для соединения 205, которое комбинировали с 10 мкМ гидроксимочевинной (фигура 3А), и наблюдаемый для соединения 205, которое комбинировали с 0,1 мкМ помалидомидом.

[029] **Фигура 4** представляет собой ряд графиков, демонстрирующих синергическое повышение %HbF⁺ в клетках CD34⁺, наблюдаемое при обработке комбинациями соединения 205 и гидроксимочевины при анализе FACS.

[030] **Фигура 5** представляет собой ряд графиков, демонстрирующих синергическое повышение уровня экспрессии белка Hb γ в CD34⁺ клетках при обработке комбинациями соединения 205 и гидроксимочевины при анализе посредством масс-спектрометрии.

[031] **Фигура 6** представляет собой ряд графиков, демонстрирующих панклеточное влияние соединения D5R на клетки-предшественники CD34⁺ человека, выделенные у доноров с SCD.

[032] **Фигура 7** представляет собой ряд графиков, демонстрирующих панклеточный комбинаторный эффект, наблюдаемый между гидроксимочевинной и низкой дозой соединения D5R.

Подробное описание

[033] В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ предупреждения или лечения нарушения со стороны крови (например, серповидноклеточного заболевания), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора ЕНМТ2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение, раскрытое в данном документе.

[034] В определенных вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитемию, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железodefицитную анемию,

гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию (дефицит В12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТР), венозную тромбоэмболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмочитарную лимфому).

[035] В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой серповидноклеточную анемию или бета-талассемию. В некоторых вариантах осуществления заболевание крови или нарушение со стороны крови представляет собой гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

[036] В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой серповидноклеточное заболевание (SCD).

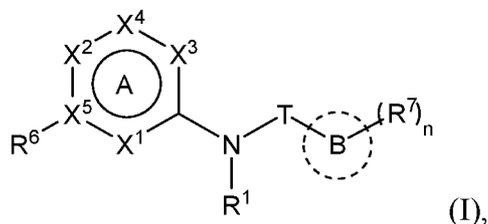
[037] В некоторых вариантах осуществления серповидноклеточное заболевание представляет собой SS-гемоглобинопатию, SC-гемоглобинопатию, гемоглобинопатию, представляющую собой S β^0 -талассемию, гемоглобинопатию, представляющую собой S β^+ -талассемию, SD-гемоглобинопатию или SE-гемоглобинопатию.

[038] Без ограничения какой-либо конкретной теорией считается, что термином "серповидноклеточное заболевание" описывается группа наследственных нарушений со стороны красных кровяных телец, при которых по меньшей мере некоторые из красных кровяных телец субъекта, имеющего серповидноклеточное заболевание, содержат гемоглобин S ("HbS"). Гемоглобин S представляет собой мутантную, аномальную форму зрелого гемоглобина. Без ограничения какой-либо конкретной теорией считается, что в некоторых вариантах осуществления с помощью рассматриваемых соединений можно лечить серповидноклеточное заболевание посредством индукции экспрессии фетального гемоглобина ("HbF"). См., например, Renneville *et al.*, *Blood* 126(16): 1930-1939, 2015, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[039] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько осложнений серповидноклеточное заболевание можно лечить или предупреждать с применением соединения и/или способа, раскрытых в данном документе. Неограничивающие примеры осложнений, которые можно лечить или предупреждать с применением таких соединений и/или способов включают анемию (например, анемию тяжелой степени), ладонно-подошвенный синдром, секвестрацию селезенки, задержку роста и развития, нарушения со стороны глаз (например, потерю зрения, обусловленную, например, закупоркой

кровеносных сосудов, снабжающих глаза), кожные язвы (например, язвы ног), заболевание сердца, грудной синдром (например, острый грудной синдром), приапизм и боль.

[040] В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ предупреждения или лечения нарушения со стороны крови (например, серповидноклеточного заболевания) посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), приведенной ниже:



или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли соединения или таутомера, где

кольцо А представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил;

X¹ представляет собой N, CR² или NR^{2'}, как позволяет валентность;

X² представляет собой N, CR³ или NR^{3'}, как позволяет валентность;

X³ представляет собой N, CR⁴ или NR^{4'}, как позволяет валентность;

X⁴ представляет собой N или CR⁵, или X⁴ отсутствует так, что кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N;

X⁵ представляет собой C или N, как позволяет валентность;

В отсутствует или представляет собой кольцевую структуру, выбранную из группы, состоящей из C₆-C₁₀арила, C₃-C₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S;

Т представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо; или C₁-C₆алкокси, если В присутствует; или Т представляет собой H, и n равняется 0, если В отсутствует; или Т представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный (R⁷)_n, если В отсутствует; или если В отсутствует, то Т и R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно образуют 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен (R⁷)_n;

R¹ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

каждый из R², R³ и R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкоксила, C₆-C₁₀арила, NR^aR^b, C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, C₃-C₈циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и C₁-C₆алкила, причем C₁-C₆алкоксил и C₁-C₆алкил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b, в которых каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, или R³ представляет собой -Q¹-T¹, в котором Q¹ представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C₁-C₆алкоксила, и T¹ представляет собой H, галоген, циано, NR⁸R⁹, C(O)NR⁸R⁹, OR⁸, OR⁹ или

R^{S1} , причем R^{S1} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^9$, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)R^9$, амина, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила; или если кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N, R^4 представляет собой спиро-конденсированный 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый из $R^{2'}$, $R^{3'}$ и $R^{4'}$ независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкил;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, F, Br, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b , и C_2 - C_6 алкинила, необязательно замещенного 4-12-членным гетероциклоалкилом; причем указанный C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, $C(O)R^a$, OR^a , NR^aR^b , 4-7-членного гетероциклоалкила, $-C_1$ - C_6 алкилен-4-7-членного гетероциклоалкила или C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b , в которых каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или

R^5 и один из R^3 или R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5- или 6-членный гетероарил; или R^5 и один из $R^{3'}$ или $R^{4'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, причем образованный фенил или 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_3 алкила, гидроксила или C_1 - C_3 алкоксила;

R^6 отсутствует, если X^5 представляет собой N, и кольцо A представляет собой 6-членный гетероарил; или R^6 представляет собой $-Q^1-T^1$, в котором Q^1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^1 представляет собой H, галоген, циано, NR^8R^9 , $C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^9$, OR^8 , OR^9 или R^{S1} , причем R^{S1} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^9$, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)R^9$, NR^8R^9 или C_1 - C_6 алкоксила; и R^6 не представляет собой $NR^8C(O)NR^{12}R^{13}$; или

R^6 и один из R^2 или R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5- или 6-членный гетероарил; или R^6 и один из $R^{2'}$ или $R^{3'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, причем образованный фенил или 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_3 алкила, гидроксила, оксо ($=O$), C_1 - C_3 алкоксила или $-Q^1-T^1$;

каждый R^7 независимо представляет собой оксо ($=O$) или $-Q^2-T^2$, в котором каждый

Q^2 независимо представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила, и каждый T^2 независимо представляет собой H, галоген, циано, OR^{10} , OR^{11} , $C(O)R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного NR^xR^y , гидроксилом, оксо, $N(R^8)_2$, циано, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-SO_2R^8$ или C_1 - C_6 алкоксилом, причем каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и R_7 не представляет собой H или $C(O)OR^g$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^9 независимо представляет собой $-Q^3-T^3$, в котором Q^3 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^3 представляет собой H, галоген, OR^{12} , OR^{13} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ или R^{S2} , причем R^{S2} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^4-T^4$, в которых каждый Q^4 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и каждый T^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^c , $C(O)R^c$, $S(O)_2R^c$, NR^cR^d , $C(O)NR^cR^d$ и $NR^cC(O)R^d$, причем каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^4-T^4$ представляет собой оксо; или

R^8 и R^9 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, который необязательно замещен одним или несколькими $-Q^5-T^5$, в которых каждый Q^5 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^e , $C(O)R^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^eR^f$, NR^eR^f , $C(O)NR^eR^f$ и $NR^eC(O)R^f$, причем каждый из R^e и R^f независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^5-T^5$ представляет собой оксо;

R^{10} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_6 алкила;

R^{11} представляет собой $-Q^6-T^6$, в котором Q^6 представляет собой связь или C_1 -

С₆алкиленовый, С₂-С₆алкениленовый или С₂-С₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или С₁-С₆алкоксила, и Т⁶ представляет собой Н, галоген, OR^g, NR^gR^h, NR^gC(O)R^h, C(O)NR^gR^h, C(O)R^g, S(O)₂R^g или R^{S3}, в которых каждый из R^g и R^h независимо представляет собой Н, фенил, С₃-С₈циклоалкил или С₁-С₆алкил, необязательно замещенный С₃-С₈циклоалкилом, или R^g и R^h вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и R^{S3} представляет собой С₃-С₈циклоалкил, С₆-С₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3} необязательно замещен одним или несколькими -Q⁷-T⁷, в которых каждый Q⁷ независимо представляет собой связь или С₁-С₃алкиленовый, С₂-С₃алкениленовый или С₂-С₃алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или С₁-С₆алкокси, и каждый T⁷ независимо выбран из группы, состоящей из Н, галогена, циано, С₁-С₆алкила, С₃-С₈циклоалкила, С₆-С₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^j, C(O)R^j, NR^jR^k, C(O)NR^jR^k, S(O)₂R^j и NR^jC(O)R^k, в которых каждый из R^j и R^k независимо представляет собой Н или С₁-С₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена; или -Q⁷-T⁷ представляет собой оксо; или

R¹⁰ и R¹¹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, С₁-С₆алкила, гидроксила или С₁-С₆алкоксила;

R¹² представляет собой Н или С₁-С₆алкил;

R¹³ представляет собой С₁-С₆алкил, С₃-С₈циклоалкил, С₆-С₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -Q⁸-T⁸, в которых каждый Q⁸ независимо представляет собой связь или С₁-С₃алкиленовый, С₂-С₃алкениленовый или С₂-С₃алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или С₁-С₆алкокси, и каждый T⁸ независимо выбран из группы, состоящей из Н, галогена, циано, С₁-С₆алкила, С₃-С₈циклоалкила, С₆-С₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 5-6-членного гетероарила; или -Q⁸-T⁸ представляет собой оксо; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4, при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой

2-циклогексил-6-метокси-N-[1-(1-метилэтил)-4-пиперидинил]-7-[3-(1-пирролидинил)пропокси]-4-хиназолинамин;

N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин;

2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-7-(3-

(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин или

2-(4-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин.

[041] Соединения формулы (I), если это применимо, могут характеризоваться одним или несколькими из следующих признаков.

[042] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

4-(((2-((1-ацетилиндолин-6-ил)амино)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)метил)бензолсульфонамида;

5-бром-N⁴-(4-фторфенил)-N²-(4-метокси-3-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)пиримидин-2,4-диамина;

N²-(4-метокси-3-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)-N⁴-(5-(трет-пентил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина;

4-((2,4-дихлор-5-метоксифенил)амино)-2-((3-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;

N-(нафталин-2-ил)-2-(пиперидин-1-илметокси)пиримидин-4-амина;

N-(3,5-дифторбензил)-2-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)пиримидин-4-амина;

N-(((4-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)пиримидин-2-ил)амино)метил)бензамида;

N-(2-((2-(3-(диметиламино)пропил)пиримидин-4-ил)амино)этил)бензамида и

2-(гексагидро-4-метил-1H-1,4-дiazепин-1-ил)-6,7-диметокси-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-4-хиназолинамина.

[043] В некоторых вариантах осуществления, если Т представляет собой связь, В представляет собой замещенный фенил и R⁶ представляет собой NR⁸R⁹, в котором R⁹ представляет собой -Q³-R^{S2}, и R^{S2} представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, то В замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из (i) -Q²-OR¹¹, в котором R¹¹ представляет собой -Q⁶-R^{S3}, и Q⁶ представляет собой необязательно замещенный C₂-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкиниленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, и (ii) -Q²-NR¹⁰R¹¹, в котором R¹¹ представляет собой -Q⁶-R^{S3};

[044] в некоторых вариантах осуществления, если Т представляет собой связь и В представляет собой необязательно замещенный фенил, то R⁶ не представляет собой OR⁹ или NR⁸R⁹, в котором R⁹ представляет собой необязательно замещенный нафтил;

[045] в некоторых вариантах осуществления, если Т представляет собой связь и В представляет собой необязательно замещенный фенил, нафтил, инданил или 1,2,3,4-тетрагидронафтил, то R⁶ не представляет собой NR⁸R⁹, в котором R⁹ представляет собой необязательно замещенный фенил, нафтил, инданил или 1,2,3,4-тетрагидронафтил;

[046] в некоторых вариантах осуществления, если Т представляет собой связь и В представляет собой необязательно замещенный фенил или тиазолил, то R⁶ не представляет собой необязательно замещенный имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидил или NR⁸R⁹, в котором R⁹ представляет собой необязательно замещенный имидазолил или 6-10-членный

гетероарил; или

[047] в некоторых вариантах осуществления, если Т представляет собой С₁-С₆алкиленовый линкер и В отсутствует или представляет собой необязательно замещенный С₆-С₁₀арил или 4-12-членный гетероциклоалкил; или если Т представляет собой связь и В представляет собой необязательно замещенный С₃-С₁₀циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, то R⁶ не представляет собой NR⁸C(O)R¹³;

[048] в некоторых вариантах осуществления, если X¹ и X³ представляют собой N, X² представляет собой CR³, X⁴ представляет собой CR⁵, X⁵ представляет собой С, R⁵ представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или несколькими С₁-С₆алкилами, и R⁶ и R³ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил, который замещен одним или несколькими необязательно замещенными С₁-С₃алкоксилами, то В отсутствует, представляет собой С₆-С₁₀арил, С₃-С₁₀циклоалкил или 5-10-членный гетероарил, или

[049] в некоторых вариантах осуществления, если X² и X³ представляют собой N, X¹ представляет собой CR², X⁴ представляет собой CR⁵, X⁵ представляет собой С, R⁵ представляет собой С₃-С₈циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими С₁-С₆алкилами, и R⁶ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил, который замещен одним или несколькими необязательно замещенными С₁-С₃алкоксилами, то В отсутствует, представляет собой С₆-С₁₀арил, С₃-С₁₀циклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

[050] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, по меньшей мере один из X¹, X², X³ и X⁴ представляет собой N, и X⁵ представляет собой С.

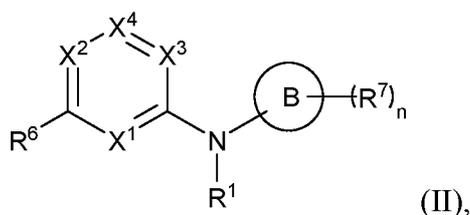
[051] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, два из X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой N, и X⁵ представляет собой С.

[052] В некоторых вариантах осуществления R⁶ и один из R² или R³ вместе с кольцом А, к которому они присоединены, образуют 6,5-конденсированный бициклический гетероарил; или R⁶ и один из R^{2'} или R^{3'} вместе с кольцом А, к которому они присоединены, образуют 6,5-конденсированный бициклический гетероарил.

[053] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R⁶, R², R³ и R⁴ не представляет собой Н.

[054] В некоторых вариантах осуществления, если присутствуют один или несколько из R^{2'}, R^{3'} и R^{4'}, по меньшей мере один из R⁶, R^{2'}, R^{3'} и R^{4'} не представляет собой Н.

[055] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (II):



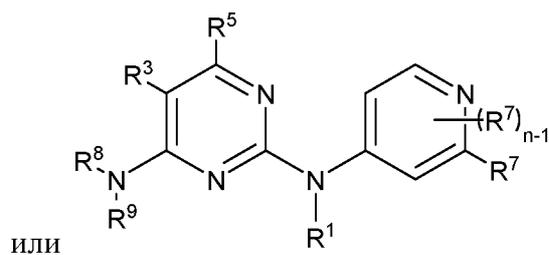
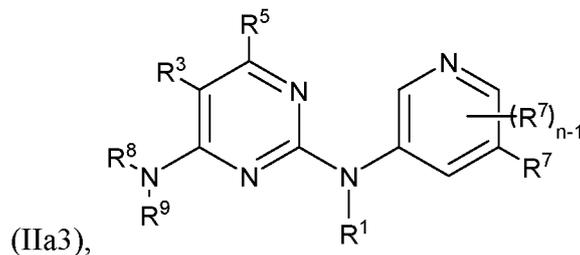
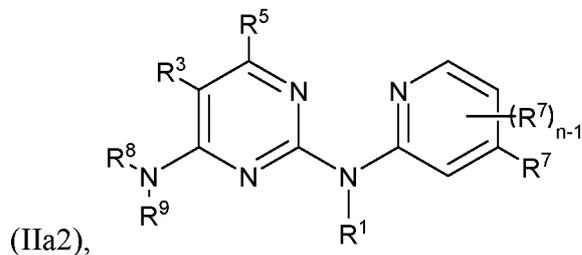
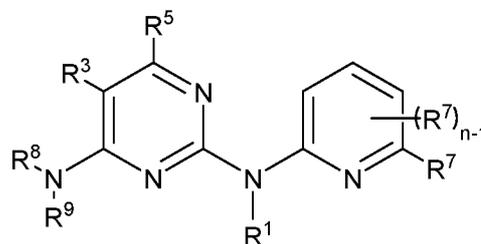
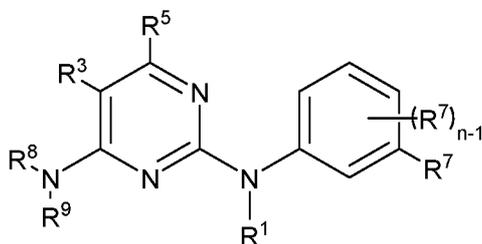
где

кольцо В представляет собой фенил или пиридил,

один или оба из X^1 и X^2 представляют собой N, тогда как X^3 представляет собой CR^4 , и X^4 представляет собой CR^5 , или один или оба из X^1 и X^3 представляют собой N, тогда как X^2 представляет собой CR^3 , и X^4 представляет собой CR^5 ; и

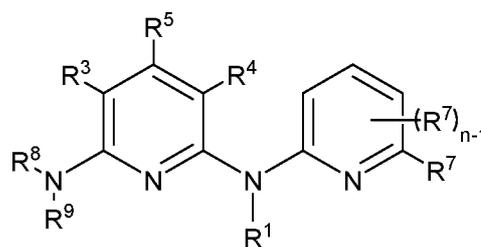
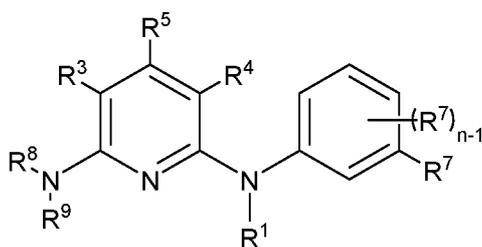
n равняется 1, 2 или 3.

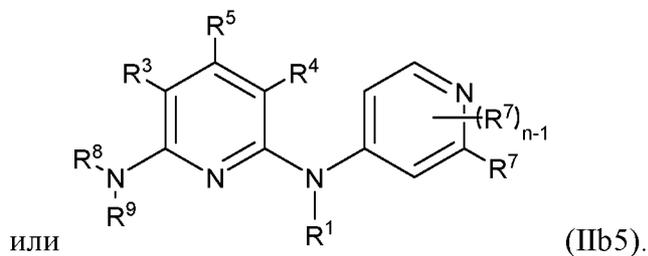
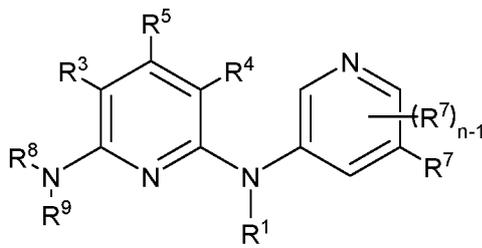
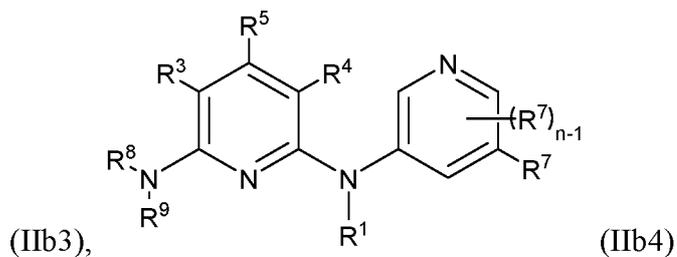
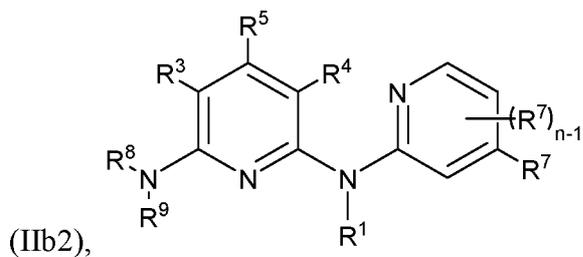
[056] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IIa1), (IIa2), (IIa3), (IIa4) или (IIa5):



[057] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^3 и R^5 не представляет собой H.

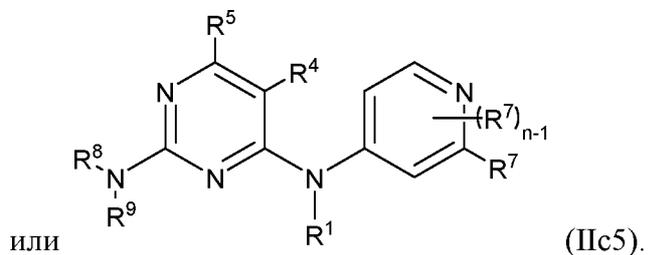
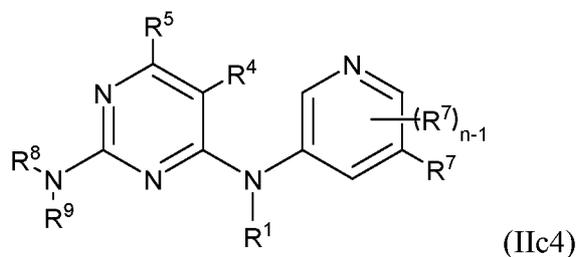
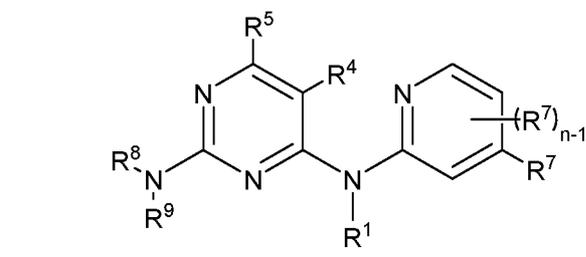
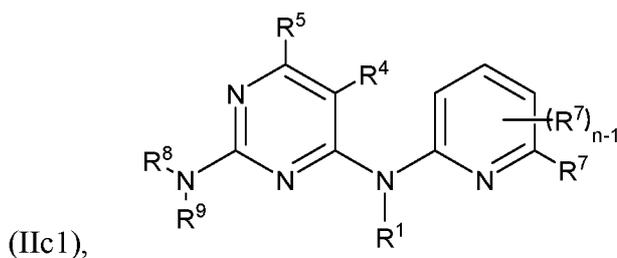
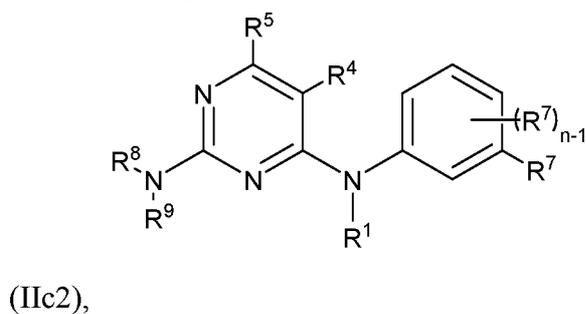
[058] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IIb1), (IIb2), (IIb3), (IIb4) или (IIb5):





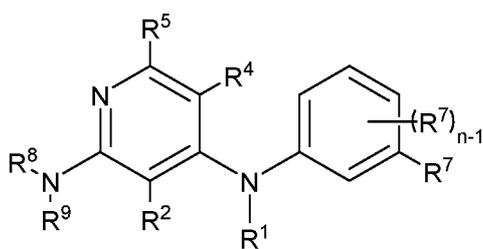
[059] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^3 , R^4 и R^5 не представляет собой H.

[060] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IIc1), (IIc2), (IIc3), (IIc4) или (IIc5):

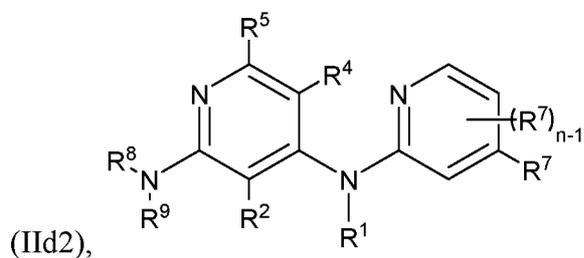
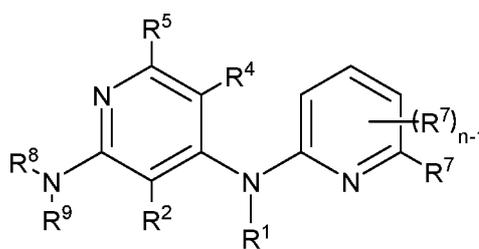


[061] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^4 и R^5 не представляет собой H.

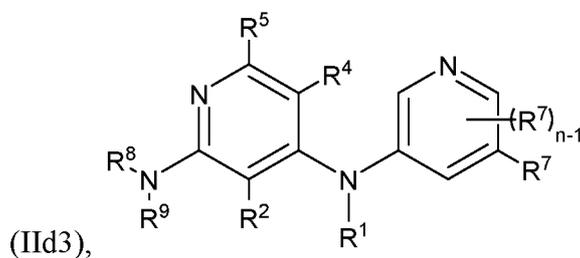
[062] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IId1), (IId2), (IId3), (IId4) или (IId5):



(IIId1),



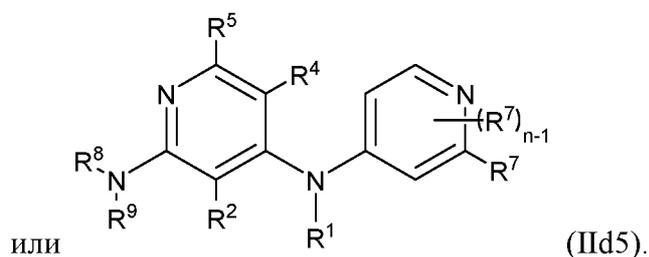
(IIId2),



(IIId3),



(IIId4)



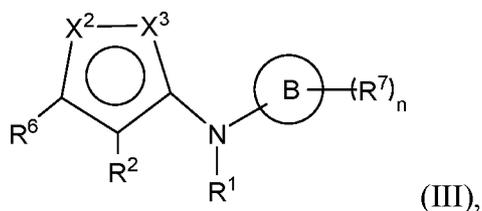
или

(IIId5).

[063] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^2 , R^4 и R^5 не представляет собой H.

[064] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил.

[065] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (III):



(III),

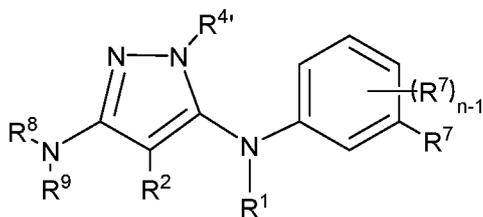
где

кольцо В представляет собой фенил или пиридил,

по меньшей мере один из X^2 и X^3 представляет собой N; и

n равняется 1 или 2.

[066] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IIIa):



(IIIa).

[067] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из $R^{4'}$ и R^2 не

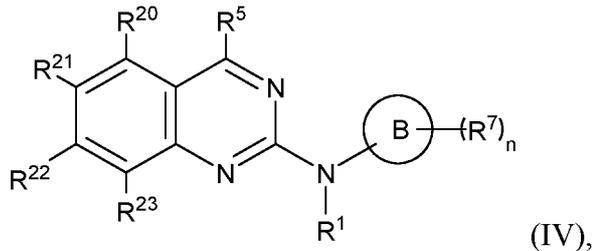
представляет собой Н.

[068] В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 6,5-конденсированный бициклический гетероарил содержит 1-4 атома N.

[069] В некоторых вариантах осуществления Т представляет собой связь, и кольцо В представляет собой фенил или пиридил.

[070] В некоторых вариантах осуществления n равняется 1 или 2.

[071] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IV):



где

кольцо В представляет собой C₃-C₆циклоалкил,

каждый из R²⁰, R²¹, R²² и R²³ независимо представляет собой Н, галоген, C₁-C₃алкил, гидроксил или C₁-C₃алкоксил, и

n равняется 1 или 2.

[072] В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой циклогексил.

[073] В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой Н или СН₃.

[074] В некоторых вариантах осуществления n равняется 1 или 2, и по меньшей мере один R⁷ представляет собой -Q²-OR¹¹, в котором R¹¹ представляет собой -Q⁶-R^{S3}, и Q⁶ представляет собой необязательно замещенный C₂-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер.

[075] В некоторых вариантах осуществления n равняется 1 или 2, и по меньшей мере один R⁷ представляет собой -Q²-NR¹⁰R¹¹, в котором R¹¹ представляет собой -Q⁶-R^{S3}.

[076] В некоторых вариантах осуществления Q⁶ представляет собой C₂-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный гидроксилом, и R^{S3} представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими -Q⁷-T⁷.

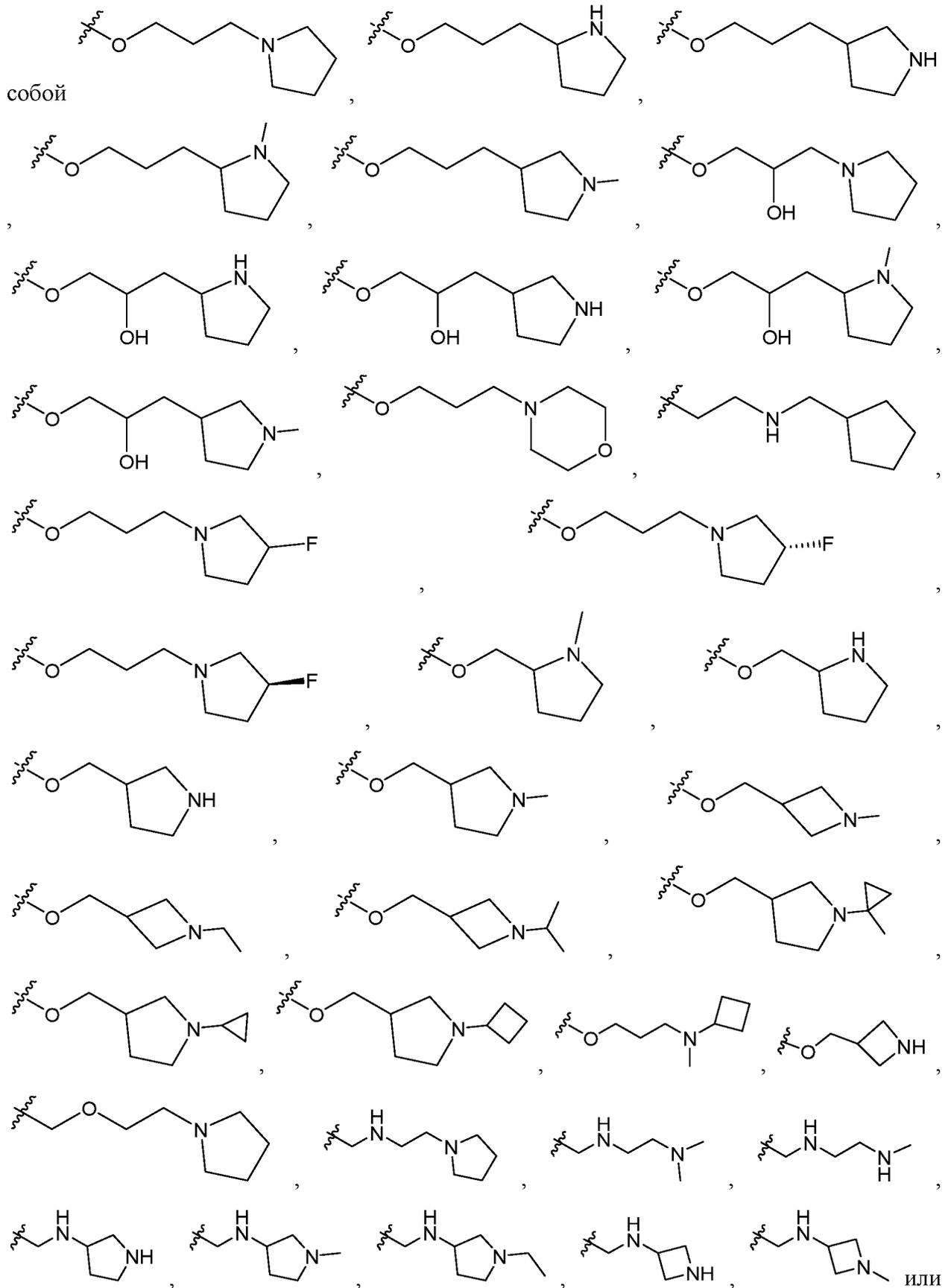
[077] В некоторых вариантах осуществления Q⁶ представляет собой C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный гидроксилом, и R^{S3} представляет собой C₃-C₆циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими

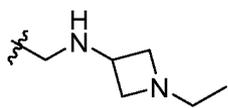
[078] -Q⁷-T⁷.

[079] В некоторых вариантах осуществления каждый Q⁷ независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый, C₂-C₃алкениленовый или C₂-C₃алкиниленовый линкер, и каждый T⁷ независимо представляет собой Н, галоген, C₁-C₆алкил или фенил.

[080] В некоторых вариантах осуществления Q^2 представляет собой связь или C_1 - C_4 алкиленовый, C_2 - C_4 алкениленовый или C_2 - C_4 алкиниленовый линкер.

[081] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^7 представляет





[082] В некоторых вариантах осуществления n равняется 2, и соединение дополнительно содержит другой R^7 , выбранный из галогена и метокси.

[083] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из фенила, пиридила и циклогексила, и галоген или метокси находится в пара-положении относительно NR^1 .

[084] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой NR^8R^9 .

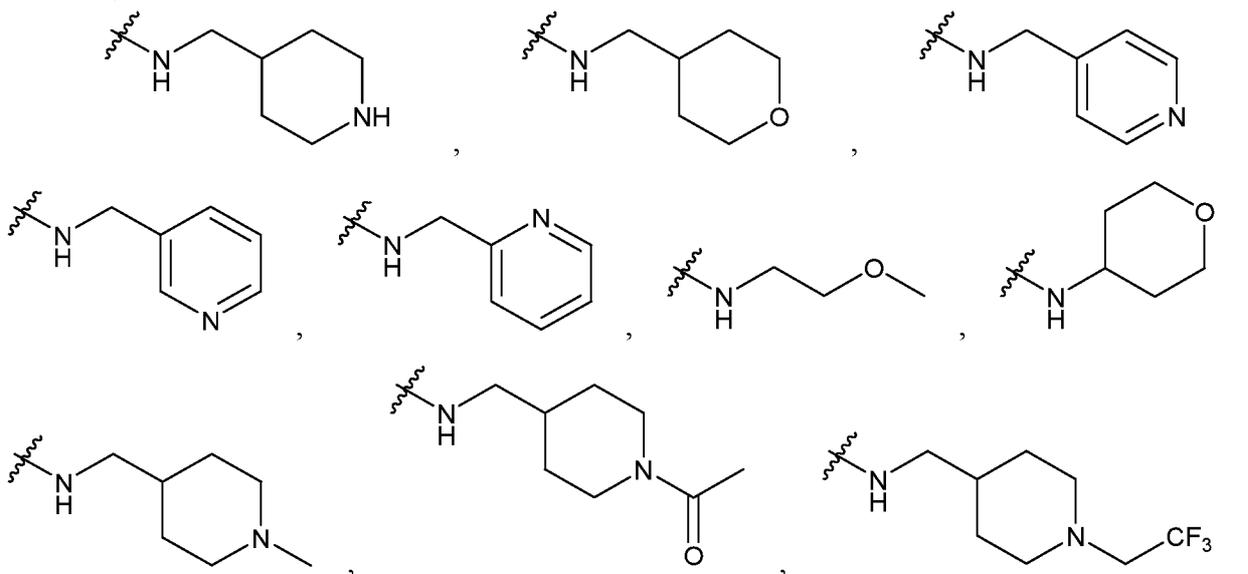
[085] В некоторых вариантах осуществления R^9 представляет собой $-Q^3-T^3$, в котором T^3 представляет собой OR^{12} , $NR^{12}C(O)R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ или R^{S2} .

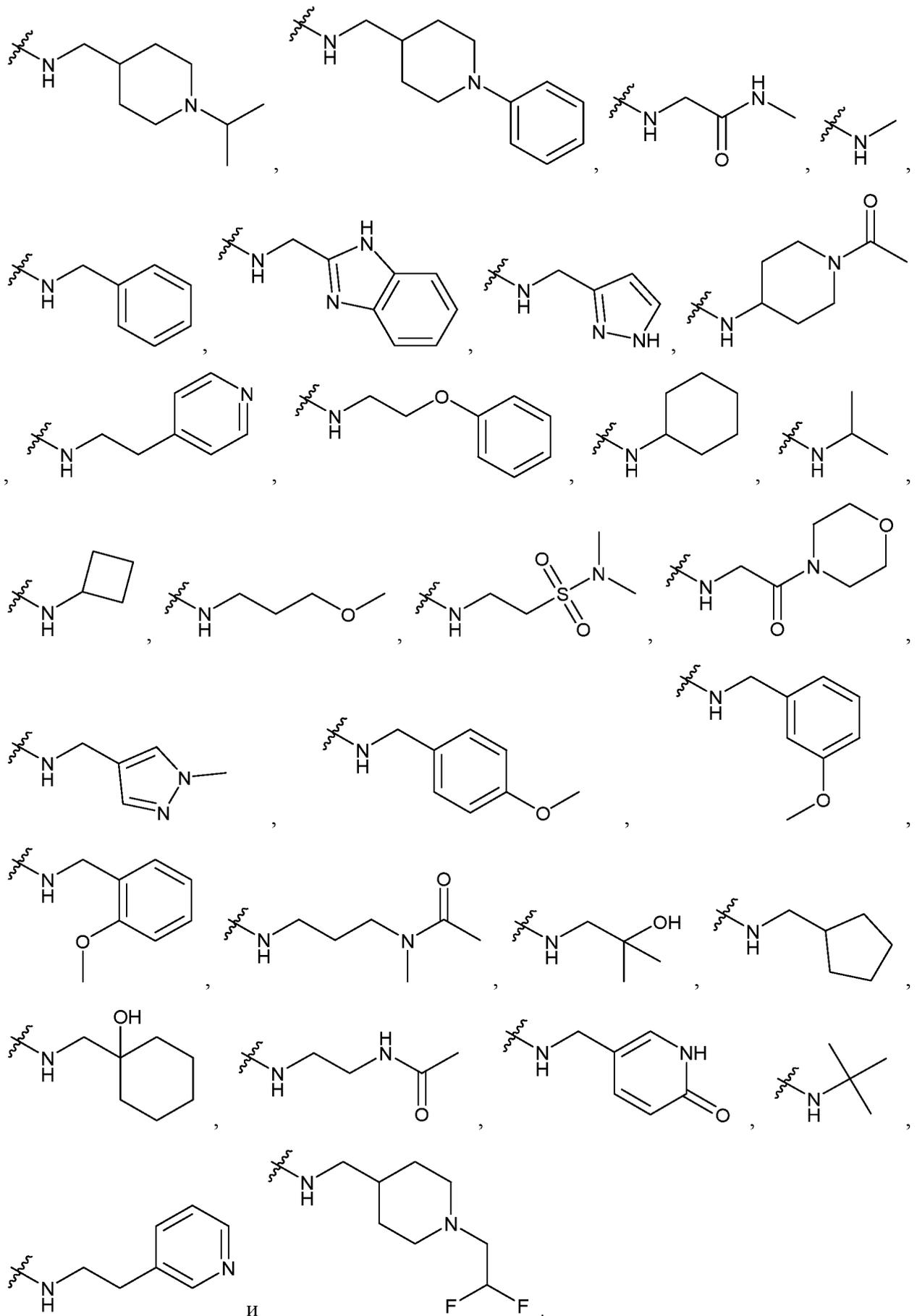
[086] В некоторых вариантах осуществления Q^3 представляет собой C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный гидроксилем.

[087] В некоторых вариантах осуществления R^{S2} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^4-T^4$.

[088] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^4 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из гидроксила и галогена, и каждый T^4 независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил или фенил; или $-Q^4-T^4$ представляет собой оксо.

[089] В некоторых вариантах осуществления R^6 или NR^8R^9 выбраны из группы, состоящей из:



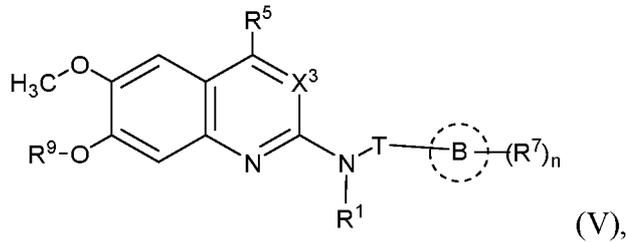


[090] В некоторых вариантах осуществления В отсутствует, и Т представляет собой незамещенный С₁-С₆алкил, или Т представляет собой С₁-С₆алкил, замещенный по меньшей

мере одним R⁷.

[091] В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, и Т представляет собой незамещенный C₁-C₆алкил.

[092] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (V):



где

кольцо В отсутствует или представляет собой C₃-C₆циклоалкил;

X³ представляет собой N или CR⁴, в котором R⁴ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

R¹ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

или если В отсутствует, Т и R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно образуют 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен (R⁷)_n; или если В отсутствует, Т представляет собой H, и n равняется 0;

каждый R⁷ независимо представляет собой оксо (=O) или -Q²-T², в котором каждый Q² независимо представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino-, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила, и каждый T² независимо представляет собой H, галоген, OR¹⁰, OR¹¹, C(O)R¹¹, NR¹⁰R¹¹, C(O)NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰C(O)R¹¹, C₃-C₈циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C₃-C₈циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного NR^xR^y, гидроксила, оксо, N(R⁸)₂, циано, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R⁸ или C₁-C₆алкоксила, причем каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил; и R₇ не представляет собой H или C(O)OR^g;

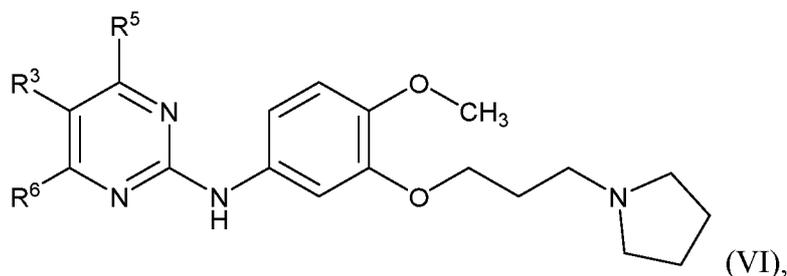
R⁵ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, причем C₃-C₈циклоалкил и 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими из 4-7-членного гетероциклоалкила, -C₁-C₆алкилен-4-7-членного гетероциклоалкила, -C(O)C₁-C₆алкила или C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена или OR^a;

R⁹ представляет собой -Q³-T³, в котором Q³ представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкоксила,

и T^3 представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими $-Q^4-T^4$, в которых каждый Q^4 независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый, C_2-C_3 алкениленовый или C_2-C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкокси, и каждый T^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^c , $C(O)R^c$, $S(O)_2R^c$, NR^cR^d , $C(O)NR^cR^d$ и $NR^cC(O)R^d$, причем каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил; или $-Q^4-T^4$ представляет собой оксо; и

n равняется 0, 1 или 2.

[093] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (VI):

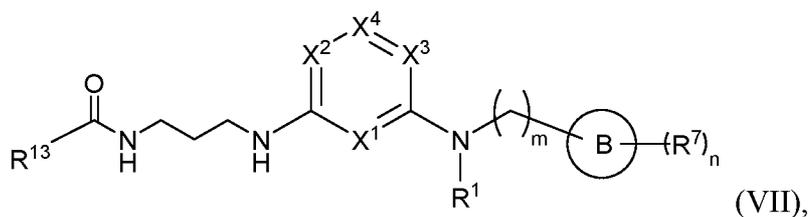


где

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и NR^8R^9 , или R^6 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5- или 6-членный гетероарил.

[094] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил.

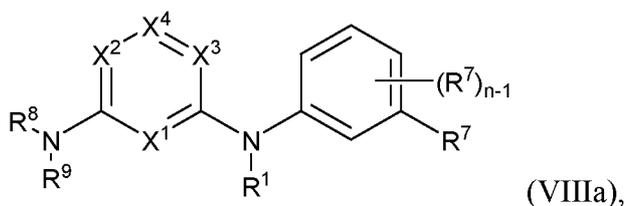
[095] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (VII):



где m равняется 1 или 2, и n равняется 0, 1 или 2.

[096] В некоторых вариантах осуществления X^1 и X^3 одновременно представляют собой N, при этом X^2 представляет собой CR^3 , и X^4 представляет собой CR^5 .

[097] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (VIIIа):



где

X¹ представляет собой N или CR²;

X² представляет собой N или CR³;

X³ представляет собой N или CR⁴;

X⁴ представляет собой N или CR⁵;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b;

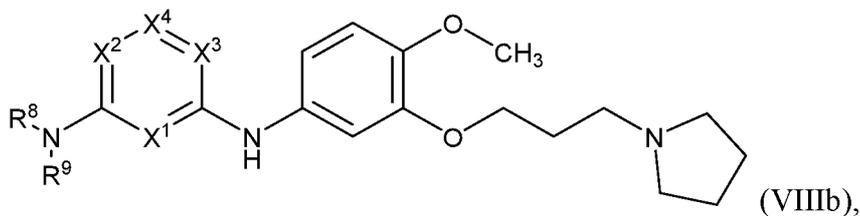
каждый из R³ и R⁴ представляет собой H; и

R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена или OR^a; или

R⁵ и один из R³ или R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5- или 6-членный гетероарил; или R⁵ и один из R^{3'} или R^{4'} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, причем образованный фенил или 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₃алкила, гидроксила или C₁-C₃алкоксила; и

при этом по меньшей мере один из R₂ или R₅ не представляет собой H.

[098] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (VIIIb):



где

X¹ представляет собой N или CR²;

X² представляет собой N или CR³;

X³ представляет собой N или CR⁴;

X⁴ представляет собой N или CR⁵;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила, каждый из R³ и R⁴ представляет собой H; и

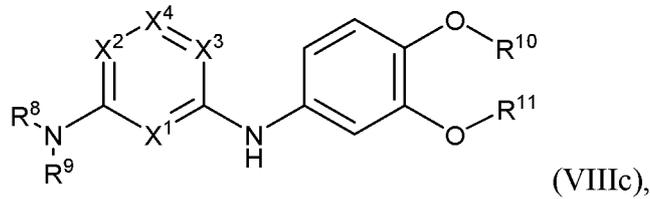
R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила; или

R⁵ и один из R³ или R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5- или 6-членный гетероарил; или R⁵ и один из R^{3'} или R^{4'} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, причем образованный фенил или 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из

галогена, C₁-C₃алкила, гидроксила или C₁-C₃алкоксила; и

при этом по меньшей мере один из R₂ или R₅ не представляет собой H.

[099] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (VIIIc):



где

X¹ представляет собой N или CR²;

X² представляет собой N или CR³;

X³ представляет собой N или CR⁴;

X⁴ представляет собой N или CR⁵;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила,

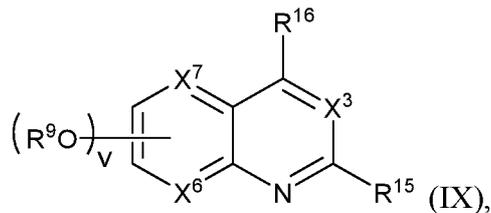
каждый из R³ и R⁴ представляет собой H; и

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, C₃-C₈циклоалкила и C₁-C₆алкила; или

R⁵ и один из R³ или R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5- или 6-членный гетероарил; или R⁵ и один из R^{3'} или R^{4'} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, причем образованный фенил или 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₃алкила, гидроксила или C₁-C₃алкоксила; и

при этом по меньшей мере один из R₂ или R₅ не представляет собой H.

[0100] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IX):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где

X⁶ представляет собой N или CH;

X⁷ представляет собой N или CH;

X³ представляет собой N или CR⁴;

R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкоксила, C₆-C₁₀арила, NR^aR^b, C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, C₃-C₈циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и C₁-C₆алкила, где C₁-C₆алкоксил и C₁-C₆алкил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b, в которых каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил;

каждый R^9 независимо представляет собой $-Q^3-T^3$, в котором Q^3 представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^3 представляет собой H, галоген, OR^{12} , OR^{13} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ или R^{S2} , причем R^{S2} представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^4-T^4$, в которых каждый Q^4 независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый, C_2-C_3 алкениленовый или C_2-C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и каждый T^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^c , $C(O)R^c$, $S(O)_2R^c$, NR^cR^d , $C(O)NR^cR^d$ и $NR^cC(O)R^d$, причем каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил; или $-Q^4-T^4$ представляет собой оксо; или

R^{12} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^{13} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими $-Q^8-T^8$, в которых каждый Q^8 независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый, C_2-C_3 алкениленовый или C_2-C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкокси, и каждый T^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 5-6-членного гетероарила; или $-Q^8-T^8$ представляет собой оксо;

R^{15} представляет собой C_1-C_6 алкил, NHR^{17} , C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, причем каждый из указанных C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, 4-12-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещен одним или несколькими $-Q^9-T^9$, в которых каждый Q^9 независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый, C_2-C_3 алкениленовый или C_2-C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкокси, и каждый T^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 5-6-членного гетероарила; или $-Q^9-T^9$ представляет собой оксо;

R^{16} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним

или несколькими $-Q^{10}-T^{10}$, в которых каждый Q^{10} независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый, C_2-C_3 алкениленовый или C_2-C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкокси, и каждый T^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_3-C_8 циклоалкила, C_6-C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 5-6-членного гетероарила; или $-Q^{10}-T^{10}$ представляет собой оксо;

R^{17} представляет собой H или C_1-C_6 алкил; и

v равняется 0, 1 или 2.

[0101] В некоторых вариантах осуществления каждый T^3 независимо представляет собой OR^{12} или OR^{13} .

[0102] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^3 независимо представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный гидроксилом.

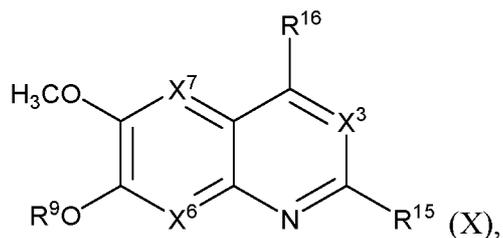
[0103] В некоторых вариантах осуществления R^{15} представляет собой C_1-C_6 алкил, NHR^{17} или 4-12-членный гетероциклоалкил.

[0104] В некоторых вариантах осуществления R^{16} представляет собой C_1-C_6 алкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими $-Q^{10}-T^{10}$.

[0105] В некоторых вариантах осуществления каждый T^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила и 4-7-членного гетероциклоалкила.

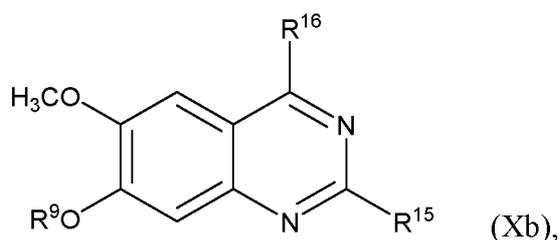
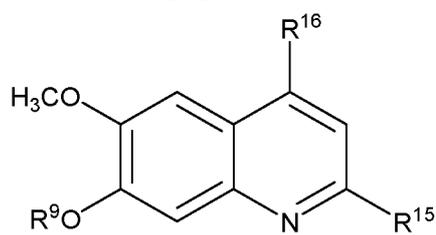
[0106] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^{10} независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый, C_2-C_3 алкениленовый или C_2-C_3 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный гидроксилом.

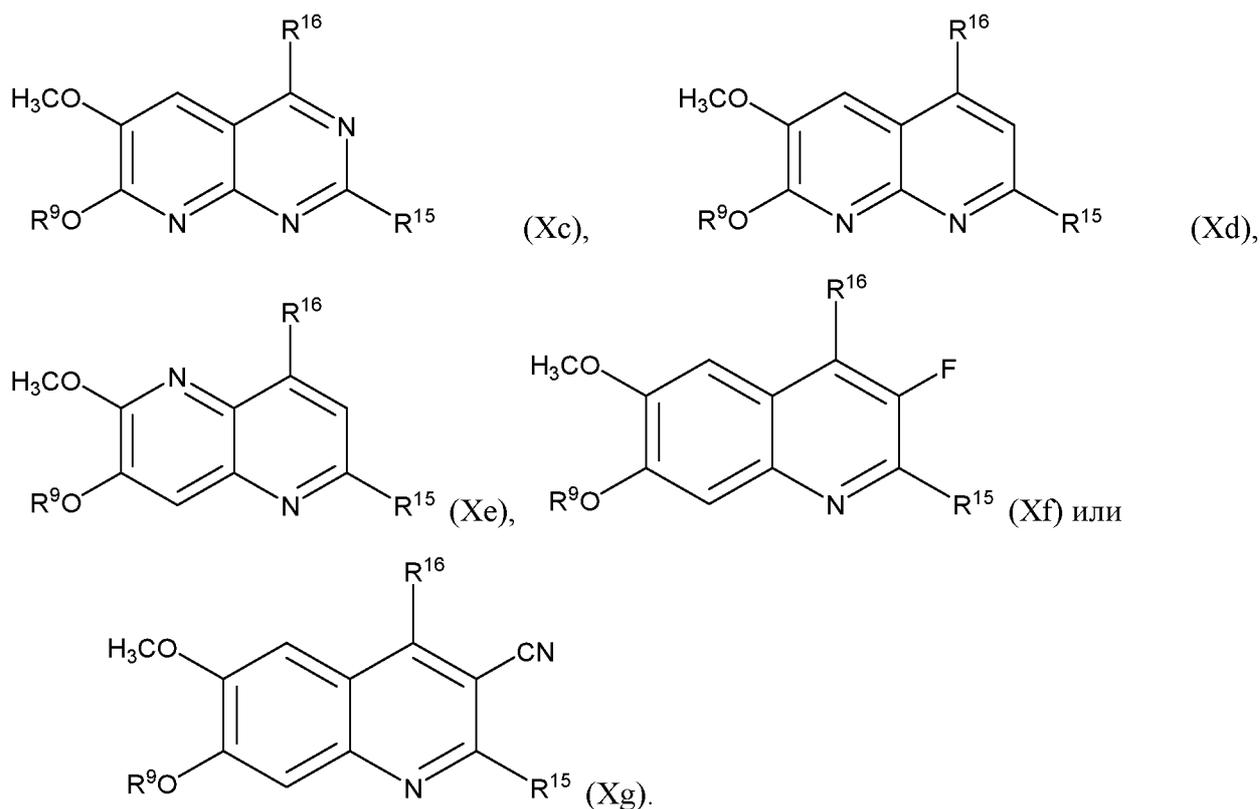
[0107] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (X):



где X^3 представляет собой N или CR^4 , где R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена и циано.

[0108] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf) или (Xg):





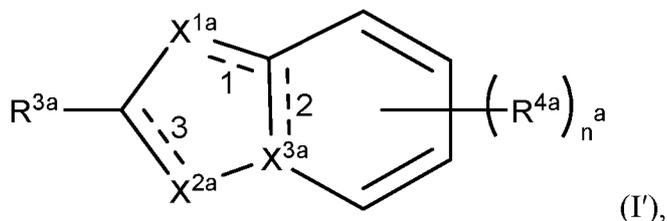
[0109] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N.

[0110] В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 представляют собой CH, и X^1 и X^4 представляют собой N.

[0111] В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^3 представляют собой N, X^1 представляет собой CR^2 , и X^4 представляет собой CR^5 .

[0112] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой NR^8R^9 , и R^5 представляет собой C_{1-6} -алкил, или R^5 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо.

[0113] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ предупреждения или лечения нарушения со стороны крови (например, серповидноклеточного заболевания) посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I):



или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли соединения или таутомера, где

X^{1a} представляет собой O, S, $CR^{1a}R^{11a}$ или $NR^{1a'}$, если $\text{---}\overset{1}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь, или X^{1a} представляет собой N, если $\text{=}\overset{1}{\text{---}}$ представляет собой двойную

связь;

X^{2a} представляет собой N или CR^{2a} , если $\overset{3}{\text{---}}$ представляет собой двойную связь, или X^{2a} представляет собой $NR^{2a'}$, если $\overset{3}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь;

X^{3a} представляет собой N или C; если X^{3a} представляет собой N, $\overset{1}{\text{---}}$ представляет собой двойную связь, и $\overset{2}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь, и если X^{3a} представляет собой C, $\overset{1}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь, и $\overset{2}{\text{---}}$ представляет собой двойную связь;

каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{11a} независимо представляет собой $-Q^{1a}-T^{1a}$, в котором каждый Q^{1a} независимо представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и каждый T^{1a} независимо представляет собой H, галоген, циано, $NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)NR^{5a}R^{6a}$, $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)OR^{5a}$, $-OC(O)R^{5a}$, $C(O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$,

$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, OR^{5a} или R^{S1a} , в котором R^{S1a} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила; или

R^{1a} и R^{11a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила;

каждый из $R^{1a'}$ и $R^{2a'}$ независимо представляет собой $-Q^{2a}-T^{2a}$, в котором Q^{2a} представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^{2a} представляет собой H, галоген, циано или R^{S2a} , в котором R^{S2a} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S2a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила;

R^{3a} представляет собой H, $NR^{aa}R^{ba}$, OR^{aa} или R^{S4a} , в котором R^{S4a} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_{12} циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, причем каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или R^{S5a} , или R^{aa} и R^{ba} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный

гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; в котором R^{S5a} представляет собой C₁-C₆алкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждый из R^{S4a}, R^{S5a} и гетероциклоалкила, образованного R^{aa} и R^{ba}, необязательно независимо замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, C₃-C₁₂циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или в качестве альтернативы

R^{3a} и один из R^{1a'}, R^{2a'}, R^{1a}, R^{2a} и R^{11a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₃алкила, гидроксила или C₁-C₃алкоксила; или

R^{3a} представляет собой оксо, и $\overset{3}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь;

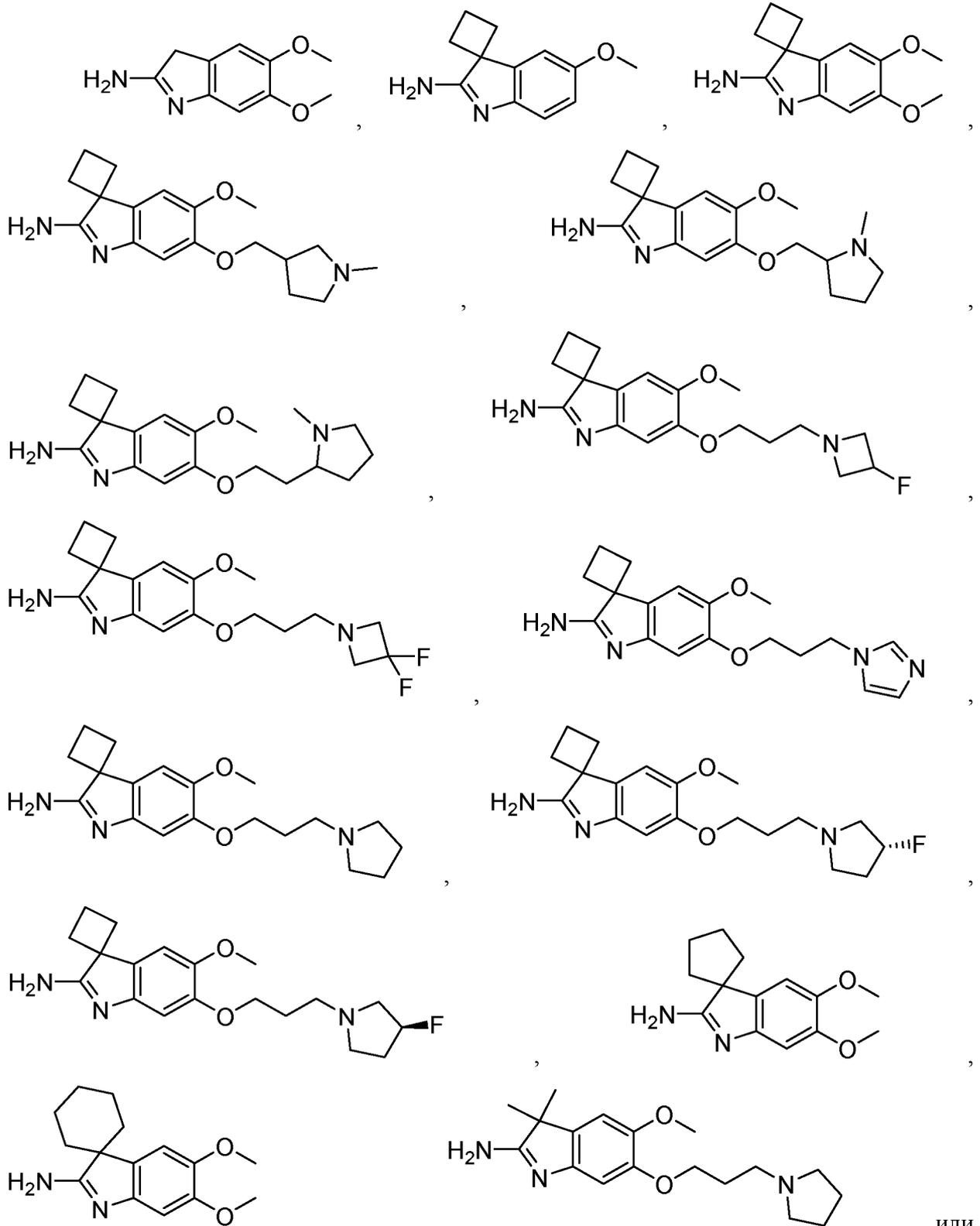
каждый R^{4a} независимо представляет собой -Q^{3a}-T^{3a}, в котором каждый Q^{3a} независимо представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила, и каждый T^{3a} независимо представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a}, OR^{8a}, C(O)R^{8a}, NR^{7a}R^{8a}, C(O)NR^{7a}R^{8a}, NR^{7a}C(O)R^{8a}, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{5a}, C₁-C₆алкоксила или C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими NR^{5a}R^{6a};

каждый из R^{5a}, R^{6a} и R^{7a} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила;

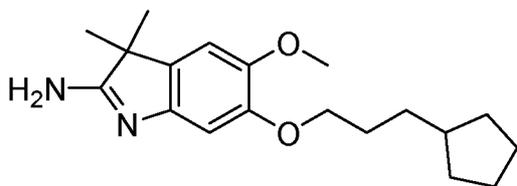
R^{8a} представляет собой -Q^{4a}-T^{4a}, в котором Q^{4a} представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкоксила, и T^{4a} представляет собой H, галоген или R^{S3a}, в котором R^{S3a} представляет собой C₃-C₁₂циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3a} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{5a}-T^{5a}, где каждый Q^{5a} независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый, C₂-C₃алкениленовый или C₂-C₃алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₃-C₁₂циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ca}, C(O)R^{ca}, NR^{ca}R^{da}, C(O)NR^{ca}R^{da}, S(O)₂R^{ca} и NR^{ca}C(O)R^{da}, причем каждый из R^{ca} и R^{da}

независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена; или -Q^{5a}-T^{5a} представляет собой оксо; и n равняется 1, 2, 3 или 4.

[0114] В некоторых вариантах осуществления соединение не представляет собой



ИЛИ



[0115] В некоторых вариантах осуществления, если n равняется 2, X^{1a} представляет собой $CR^{1a}R^{11a}$, X^{2a} представляет собой N, X^{3a} представляет собой C, R^{3a} представляет собой NH_2 и по меньшей мере один R^{4a} представляет собой OR^{7a} , то применяется одно из (1)-(4), приведенных ниже:

(1) по меньшей мере один из R^{1a} и R^{11a} представляет собой $-Q^{1a}-T^{1a}$, в котором Q^{1a} представляет собой C_1-C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^{1a} представляет собой циано, $NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)NR^{5a}R^{6a}$, $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)OR^{5a}$, $-OC(O)R^{5a}$, $C(O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, OR^{5a} или R^{S1a} , в котором R^{S1a} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила; или

(2) по меньшей мере один из R^{1a} и R^{11a} представляет собой $-Q^{1a}-T^{1a}$, в котором Q^{1a} представляет собой C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^{1a} представляет собой H, галоген, циано, $NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)NR^{5a}R^{6a}$, $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)OR^{5a}$, $-OC(O)R^{5a}$, $C(O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, OR^{5a} или R^{S1a} , в котором R^{S1a} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила; или

(3) по меньшей мере один из R^{1a} и R^{11a} представляет собой $-Q^{1a}-T^{1a}$, в котором Q^{1a} представляет собой связь, и T^{1a} представляет собой галоген, циано, $NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)NR^{5a}R^{6a}$, $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)OR^{5a}$, $-OC(O)R^{5a}$, $C(O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, OR^{5a} или R^{S1a} , в котором R^{S1a} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила; или

(4) R^{1a} и R^{11a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_7-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где C_7-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила.

[0116] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X^{2a} и X^{3a} представляет собой N.

[0117] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из X^{1a} , X^{2a} и X^{3a} содержат N.

[0118] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из $\overset{1}{\text{---}}$, $\overset{2}{\text{---}}$ и $\overset{3}{\text{---}}$ представляет собой двойную связь.

[0119] В некоторых вариантах осуществления $\overset{3}{\text{---}}$ представляет собой двойную связь.

[0120] В некоторых вариантах осуществления $\overset{3}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь.

[0121] В некоторых вариантах осуществления X^{2a} представляет собой $NR^{2a'}$, и R^{3a} представляет собой оксо.

[0122] В некоторых вариантах осуществления X^{2a} представляет собой N, и X^{3a} представляет собой C.

[0123] В некоторых вариантах осуществления X^{2a} представляет собой CR^{2a} , и X^{3a} представляет собой N.

[0124] В некоторых вариантах осуществления X^{1a} представляет собой S.

[0125] В некоторых вариантах осуществления X^{1a} представляет собой $NR^{1a'}$.

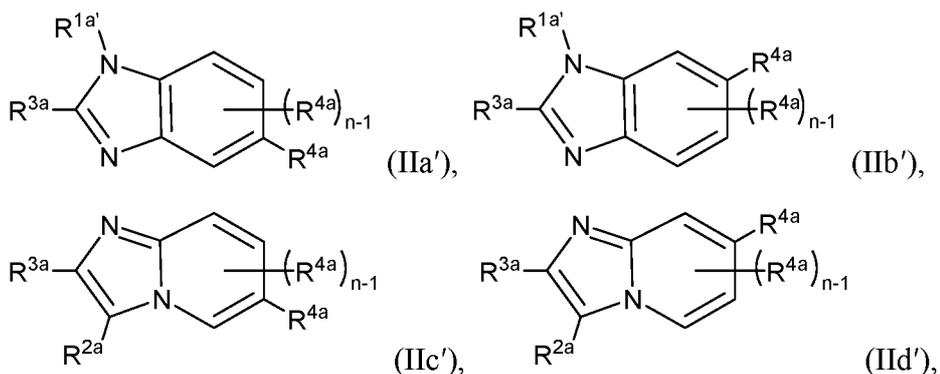
[0126] В некоторых вариантах осуществления X^{1a} представляет собой $CR^{1a}R^{11a}$.

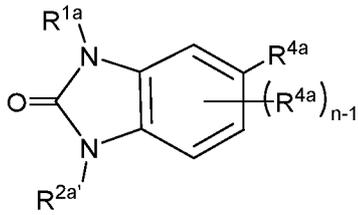
[0127] В некоторых вариантах осуществления R^{1a} и R^{11a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, амина, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0128] В некоторых вариантах осуществления n равняется 1 или 2.

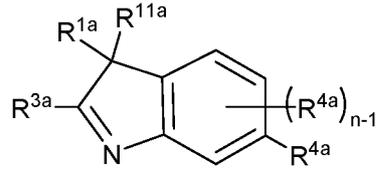
[0129] В некоторых вариантах осуществления n равняется 2.

[0130] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IIa'), (IIb'), (IIc'), (IId'), (IIE'), (IIIa'), (IIIb'), (IIIc'), (IIId'), (IIIE'), (IIIf'), (IVa') или (IVb'):

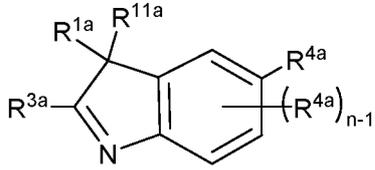




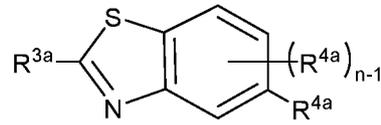
(IIe'),



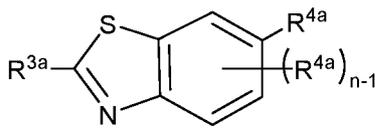
(IIIa'),



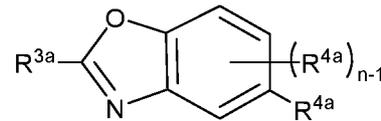
(IIIb'),



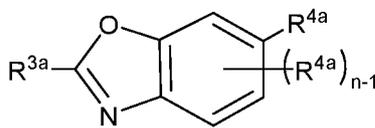
(IIIc'),



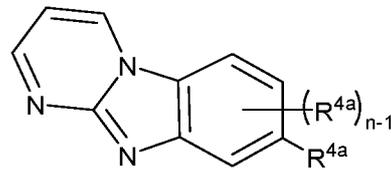
(IIIId'),



(IIIe'),

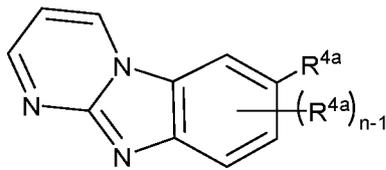


(IIIf'),



(IVa')

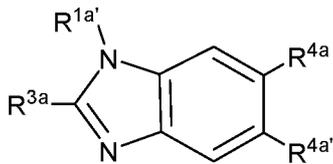
или



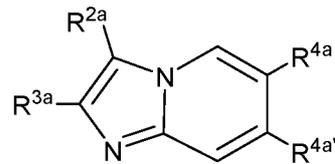
(IVb'),

его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера.

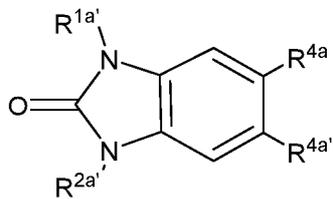
[0131] В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение формулы (IIf'), (IIg'), (IIIh'), (IIIi'), (IIIj'), (IIIk') или (IIIl')



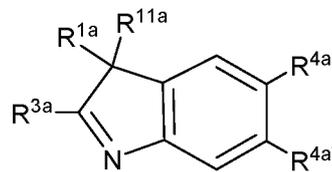
(IIf'),



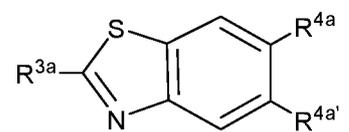
(IIg'),



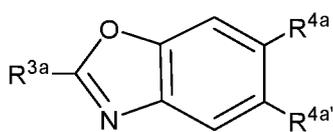
(IIIh'),



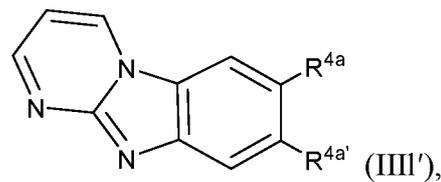
(IIIi'),



(IIIj'),



(IIIk') или



(IIIl'),

его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где R^{3a} представляет собой H, NR^{aa}R^{ba}, OR^{aa} или R^{S4a}, в котором R^{S4a} представляет собой

C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{12} циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, причем каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или R^{S5a} , или R^{aa} и R^{ba} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; в котором R^{S5a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждый из R^{S4a} , R^{S5a} и гетероциклоалкила, образованного R^{aa} и R^{ba} , необязательно независимо замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_{12} циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый из R^{4a} и $R^{4a'}$ независимо представляет собой $-Q^{3a}-T^{3a}$, в котором каждый Q^{3a} независимо представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила, и каждый T^{3a} независимо представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a} , OR^{8a} , $C(O)R^{8a}$, $NR^{7a}R^{8a}$, $C(O)NR^{7a}R^{8a}$, $NR^{7a}C(O)R^{8a}$, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{5a}$, C_1 - C_6 алкоксила или C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{5a}R^{6a}$;

каждый из R^{5a} , R^{6a} и R^{7a} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила;

R^{8a} представляет собой $-Q^{4a}-T^{4a}$, в котором Q^{4a} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{4a} представляет собой H, галоген или R^{S3a} , в котором R^{S3a} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3a} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5a}-T^{5a}$, где каждый Q^{5a} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ca} , $C(O)R^{ca}$, $NR^{ca}R^{da}$, $C(O)NR^{ca}R^{da}$, $S(O)_2R^{ca}$ и $NR^{ca}C(O)R^{da}$, причем каждый из R^{ca} и R^{da} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или

несколькими атомами галогена; или $-Q^{5a}-T^{5a}$ представляет собой оксо.

[0132] В некоторых вариантах осуществления соединение не представляет собой одно из соединений, описанных в EP 0356234; US 5106862; US 6025379; US 9284272; WO2002/059088 и/или WO2015/200329.

[0133] В некоторых вариантах осуществления, если n равняется 2, X^{1a} представляет собой $CR^{1a}R^{11a}$, X^{2a} представляет собой N, X^{3a} представляет собой C, R^{3a} представляет собой NH_2 , и по меньшей мере один R^{4a} представляет собой OR^{7a} , то по меньшей мере один из R^{1a} и R^{11a} представляет собой $-Q^{1a}-T^{1a}$, в котором Q^{1a} представляет собой C_1-C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^{1a} представляет собой циано, $NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)NR^{5a}R^{6a}$, $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)OR^{5a}$, $-OC(O)R^{5a}$, $C(O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, OR^{5a} или R^{S1a} , в котором R^{S1a} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила.

[0134] В некоторых вариантах осуществления, если n равняется 2, X^{1a} представляет собой $CR^{1a}R^{11a}$, X^{2a} представляет собой N, X^{3a} представляет собой C, R^{3a} представляет собой NH_2 , и по меньшей мере один R^{4a} представляет собой OR^{7a} , то по меньшей мере один из R^{1a} и R^{11a} представляет собой $-Q^{1a}-T^{1a}$, в котором Q^{1a} представляет собой C_2-C_6 алкиниленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^{1a} представляет собой H, галоген, циано, $NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)NR^{5a}R^{6a}$, $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)OR^{5a}$, $-OC(O)R^{5a}$, $C(O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, OR^{5a} или R^{S1a} , в котором R^{S1a} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила.

[0135] В некоторых вариантах осуществления, если n равняется 2, X^{1a} представляет собой $CR^{1a}R^{11a}$, X^{2a} представляет собой N, X^{3a} представляет собой C, R^{3a} представляет собой NH_2 и по меньшей мере один R^{4a} представляет собой OR^{7a} , то по меньшей мере один из R^{1a} и R^{11a} представляет собой $-Q^{1a}-T^{1a}$, в котором Q^{1a} представляет собой связь и T^{1a} представляет собой галоген, циано, $NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)NR^{5a}R^{6a}$, $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)OR^{5a}$, $-OC(O)R^{5a}$, $C(O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, OR^{5a} или R^{S1a} , в котором R^{S1a} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила.

[0136] В некоторых вариантах осуществления, если n равняется 2, X^{1a} представляет собой $CR^{1a}R^{11a}$, X^{2a} представляет собой N , X^{3a} представляет собой C , R^{3a} представляет собой NH_2 , и по меньшей мере один R^{4a} представляет собой OR^{7a} , то R^{1a} и R^{11a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_7 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N , O и S , где C_7 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил) необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, амина, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0137] В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой $-Q^{1a}-T^{1a}$, в котором Q^{1a} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{1a} представляет собой H , галоген, циано, или R^{S1a} , в котором R^{S1a} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил), фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N , O и S , или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, амина, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0138] В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

[0139] В некоторых вариантах осуществления Q^{1a} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{1a} представляет собой H , галоген, циано или R^{S1a} , в котором R^{S1a} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил), фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N , O и S , или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, амина, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0140] В некоторых вариантах осуществления Q^{1a} представляет собой C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{1a} представляет собой H , галоген, циано или R^{S1a} , в котором R^{S1a} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил), фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N , O и S , или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, амина, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0141] В некоторых вариантах осуществления $R^{1a'}$ представляет собой $-Q^{2a}-T^{2a}$, в котором Q^{2a} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 -

C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{2a} представляет собой H, галоген, циано, или R^{S2a} , в котором R^{S2a} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил), фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S2a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0142] В некоторых вариантах осуществления $R^{2a'}$ представляет собой $-Q^{2a}T^{2a}$, в котором Q^{2a} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{2a} представляет собой H, галоген, циано, или R^{S2a} , в котором R^{S2a} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил), фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S2a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0143] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^{2a} независимо представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, и каждый T^{2a} независимо представляет собой H, галоген, C_3 - C_{12} циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил) или 4-7-членный гетероциклоалкил.

[0144] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^{2a} независимо представляет собой C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила.

[0145] В некоторых вариантах осуществления $R^{2a'}$ представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

[0146] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой H.

[0147] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $NR^{aa}R^{ba}$ или OR^{aa} , где каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила, CN, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0148] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $NR^{aa}R^{ba}$ или OR^{aa} , где каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_{12} циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила (например, 4-7-членного гетероциклоалкила), содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S.

[0149] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $NR^{aa}R^{ba}$.

[0150] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или R^{S5a} .

[0151] В некоторых вариантах осуществления один из R^{aa} и R^{ba} представляет собой

H, а другой представляет собой R^{S5a}.

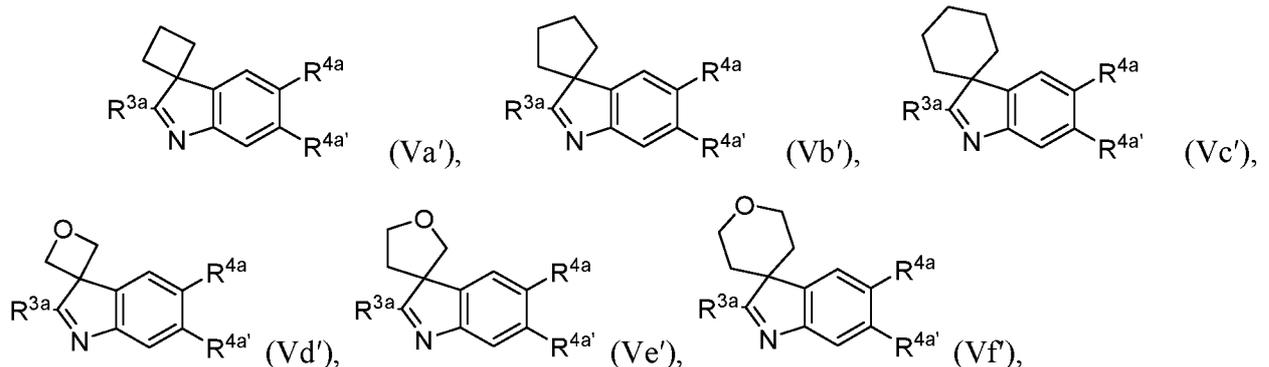
[0152] В некоторых вариантах осуществления R^{aa} и R^{ba} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, C₃-C₁₂циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила (например, 4-7-членного гетероциклоалкила).

[0153] В некоторых вариантах осуществления R^{aa} и R^{ba} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C₁-C₆алкила или C₁-C₆алкоксила.

[0154] В некоторых вариантах осуществления R^{S5a} представляет собой C₁-C₆алкил, и R^{S5a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, CN, amino, моно- или диалкиламино, C₁-C₆алкоксила, C₃-C₁₂циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила (например, 4-7-членного гетероциклоалкила).

[0155] В некоторых вариантах осуществления R^{S5a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), и R^{S5a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, C₃-C₁₂циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила (например, 4-7-членного гетероциклоалкила).

[0156] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формул (Va'), (Vb'), (Vc'), (Vd'), (Ve') или (Vf'):



его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где R^{3a} представляет собой H, NR^{aa}R^{ba}, OR^{aa} или R^{S4a}, в котором R^{S4a} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₂циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, причем каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или R^{S5a}, или R^{aa} и R^{ba} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; в котором R^{S5a}

представляет собой C_1-C_6 алкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждый из R^{S4a} , R^{S5a} и гетероциклоалкила, образованного R^{aa} и R^{ba} , необязательно независимо замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкоксила, C_3-C_{12} циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый из R^{4a} и $R^{4a'}$ независимо представляет собой $-Q^{3a}-T^{3a}$, в котором каждый Q^{3a} независимо представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила, и каждый T^{3a} независимо представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a} , OR^{8a} , $C(O)R^{8a}$, $NR^{7a}R^{8a}$, $C(O)NR^{7a}R^{8a}$, $NR^{7a}C(O)R^{8a}$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1-C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{5a}$, C_1-C_6 алкоксила или C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{5a}R^{6a}$;

каждый из R^{5a} , R^{6a} и R^{7a} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила; и

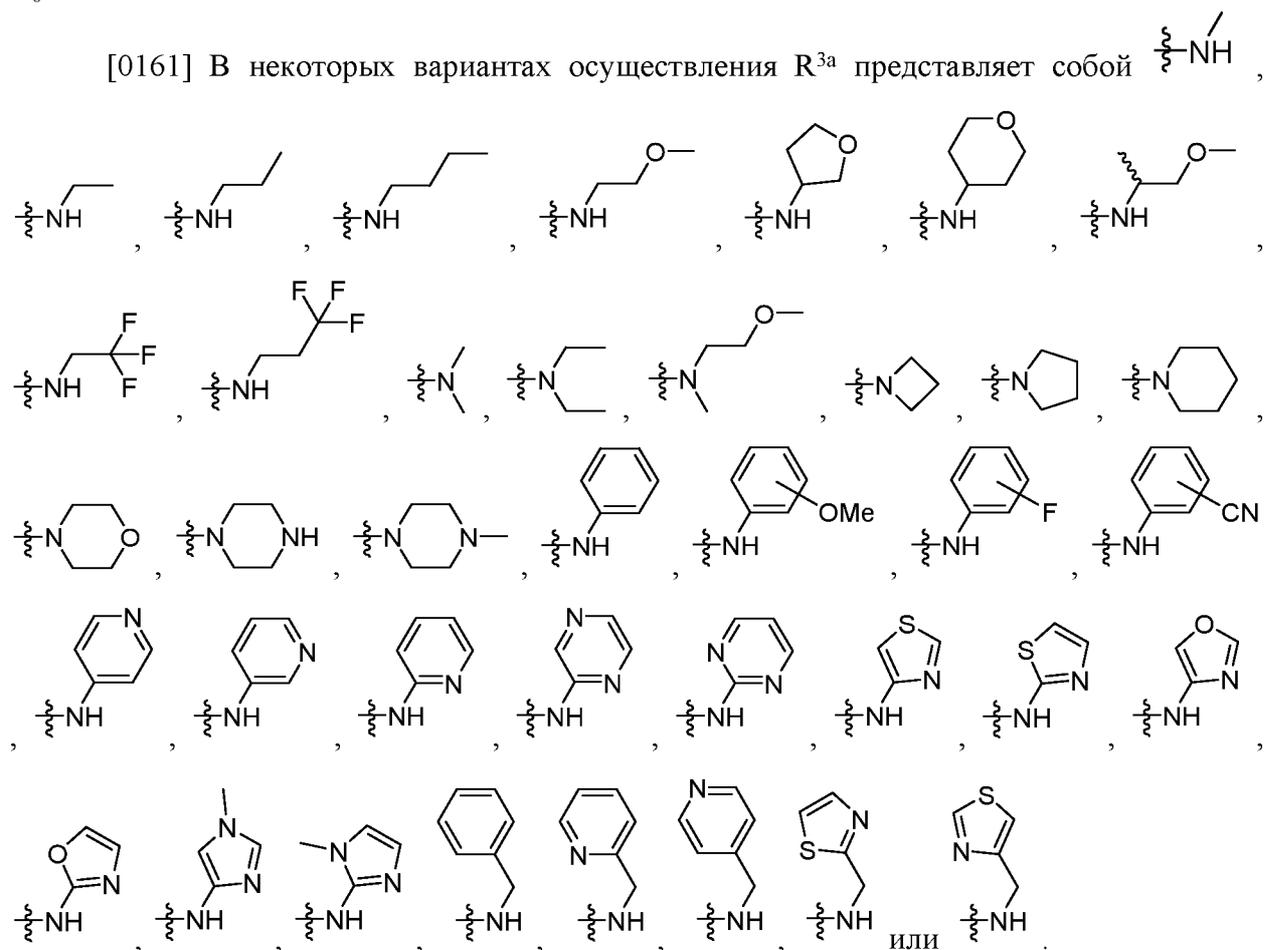
R^{8a} представляет собой $-Q^{4a}-T^{4a}$, в котором Q^{4a} представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^{4a} представляет собой H, галоген или R^{S3a} , в котором R^{S3a} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3a} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5a}-T^{5a}$, где каждый Q^{5a} независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый, C_2-C_3 алкениленовый или C_2-C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкокси, и каждый T^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_6-C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ca} , $C(O)R^{ca}$, $NR^{ca}R^{da}$, $C(O)NR^{ca}R^{da}$, $S(O)_2R^{ca}$ и $NR^{ca}C(O)R^{da}$, причем каждый из R^{ca} и R^{da} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена; или $-Q^{5a}-T^{5a}$ представляет собой оксо.

[0157] В некоторых вариантах осуществления, если R^{3a} представляет собой $-NH_2$, то R^{4a} не представляет собой $-OCH_3$.

[0158] В некоторых вариантах осуществления, если R^{3a} представляет собой $-NH_2$, и R^{4a} не представляет собой $-OCH_3$, то $R^{4a'}$ не представляет собой OR^{8a} .

[0159] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил или C_2 - C_6 алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_{12} циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила (например, 4-7-членного гетероциклоалкила), содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; при этом каждый из C_3 - C_{12} циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила и 4-12-членного гетероциклоалкила (например, 4-7-членного гетероциклоалкила) независимо необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_6 алкоксила.

[0160] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, при этом каждый из C_3 - C_{12} циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила (например, 4-7-членного гетероциклоалкила) независимо необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_6 алкоксила.



[0162] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой NH_2 .

[0163] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $NR^{aa}R^{ba}$, в котором один из R^{aa} и R^{ba} представляет собой H, а другой представляет собой C_1 - C_6 алкил,

необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или C₁-C₆алкоксила.

[0164] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой оксо, и $\overset{\text{---}}{\text{---}}\text{---}$ представляет собой одинарную связь.

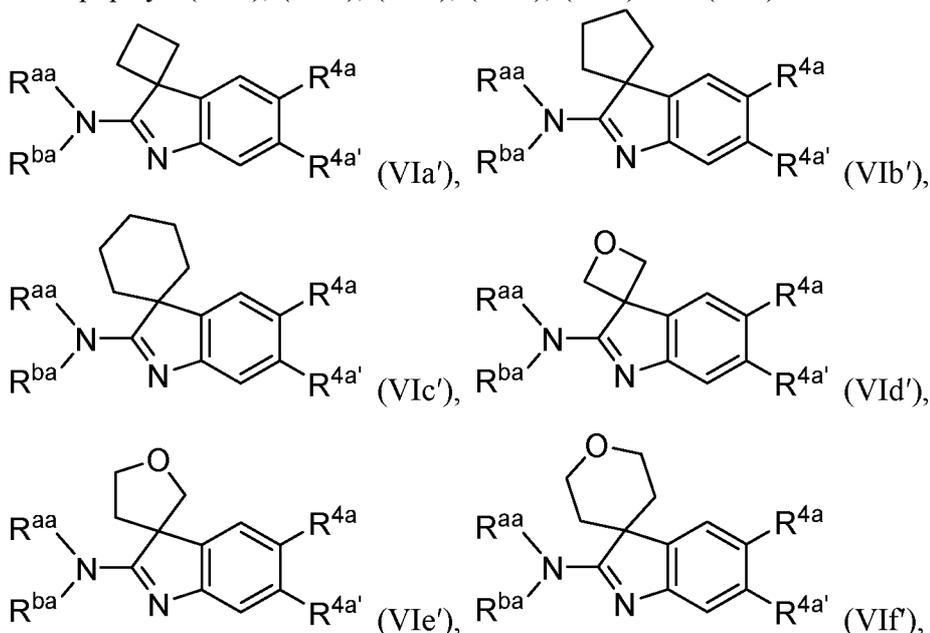
[0165] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой ОН.

[0166] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой C₁-C₆алкоксил.

[0167] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} и один из R^{1a'}, R^{2a'}, R^{1a}, R^{2a} и R^{11a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₃алкила, гидроксила или C₁-C₃алкоксила.

[0168] В некоторых вариантах осуществления R^{3a} и один из R^{1a'}, R^{2a'}, R^{1a}, R^{2a} и R^{11a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₃алкила, гидроксила или C₁-C₃алкоксила.

[0169] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формул (VIa'), (VIb'), (VIc'), (VI d'), (VIe') или (VI f'):



его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или R^{S5a}, или R^{aa} и R^{ba} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; в котором R^{S5a} представляет собой C₁-C₆алкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждый из R^{S4a}, R^{S5a} и гетероциклоалкила, образованного с помощью R^{aa} и R^{ba}, независимо необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, C₃-C₁₂циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома,

выбранные из N, O и S, или в качестве альтернативы; и

каждый из R^{4a} и $R^{4a'}$ независимо представляет собой $-Q^{3a}-T^{3a}$, в котором каждый Q^{3a} независимо представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила, и каждый T^{3a} независимо представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a} , OR^{8a} , $C(O)R^{8a}$, $NR^{7a}R^{8a}$, $C(O)NR^{7a}R^{8a}$, $NR^{7a}C(O)R^{8a}$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1-C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{5a}$, C_1-C_6 алкоксила или C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{5a}R^{6a}$;

каждый из R^{5a} , R^{6a} и R^{7a} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила; и

R^{8a} представляет собой $-Q^{4a}-T^{4a}$, в котором Q^{4a} представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^{4a} представляет собой H, галоген или R^{S3a} , в котором R^{S3a} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3a} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5a}-T^{5a}$, где каждый Q^{5a} независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый, C_2-C_3 алкениленовый или C_2-C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкокси, и каждый T^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_6-C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ca} , $C(O)R^{ca}$, $NR^{ca}R^{da}$, $C(O)NR^{ca}R^{da}$, $S(O)_2R^{ca}$ и $NR^{ca}C(O)R^{da}$, причем каждый из R^{ca} и R^{da} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена; или $-Q^{5a}-T^{5a}$ представляет собой оксо.

[0170] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{aa} и R^{ba} представляет собой R^{S5a} .

[0171] В некоторых вариантах осуществления, если R^{aa} и R^{ba} одновременно представляют собой H, то R^{4a} не представляет собой $-OCH_3$.

[0172] В некоторых вариантах осуществления, если R^{aa} и R^{ba} одновременно представляют собой H, и R^{4a} представляет собой $-OCH_3$, то $R^{4a'}$ не представляет собой OR^{8a} .

[0173] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{4a} и $R^{4a'}$ независимо представляет собой $-Q^{3a}-T^{3a}$, в котором каждый Q^{3a} независимо представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino,

моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила, и каждый T^{3a} независимо представляет собой H, галоген, OR^{7a}, OR^{8a}, NR^{7a}R^{8a}, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил.

[0174] В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой -Q^{3a}-T^{3a}, в котором Q^{3a} представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый линкер, и T^{3a} представляет собой H, галоген, OR^{7a}, C₆-C₁₀арил или 5-10-членный гетероарил.

[0175] В некоторых вариантах осуществления R^{4a'} представляет собой -Q^{3a}-T^{3a}, в котором Q^{3a} независимо представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила, и каждый T^{3a} независимо представляет собой H, OR^{7a}, OR^{8a}, NR^{7a}R^{8a}, C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил.

[0176] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой C₁-C₆алкил.

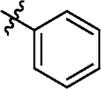
[0177] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой CH₃. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой CH₃.

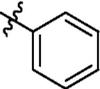
[0178] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген.

[0179] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой F или Cl.

[0180] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой C₆-C₁₀арил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой C₆-C₁₀арил.

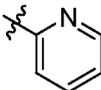
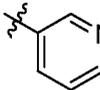
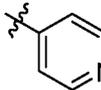
[0181] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'}

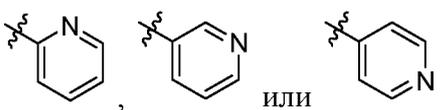
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет

собой .

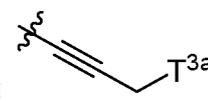
[0182] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой 5-10-членный гетероарил.

[0183] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'}

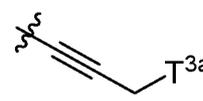
представляет собой ,  или . В некоторых вариантах

осуществления R^{4a} представляет собой ,

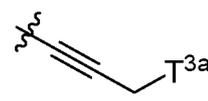
[0184] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$

представляет собой , где T^{3a} представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a} , OR^{8a} , $C(O)R^{8a}$, $NR^{7a}R^{8a}$, $C(O)NR^{7a}R^{8a}$, $NR^{7a}C(O)R^{8a}$, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{5a}$, C_1 - C_6 алкоксила или C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{5a}R^{6a}$.

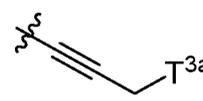
[0185] В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой

, где T^{3a} представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a} , OR^{8a} , $C(O)R^{8a}$, $NR^{7a}R^{8a}$, $C(O)NR^{7a}R^{8a}$, $NR^{7a}C(O)R^{8a}$, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{5a}$, C_1 - C_6 алкоксила или C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{5a}R^{6a}$.

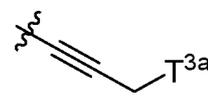
[0186] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$

представляет собой , где T^{3a} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила, C_1 - C_6 алкоксила или C_1 - C_6 алкила.

[0187] В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой

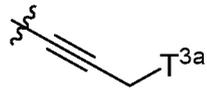
, где T^{3a} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила, C_1 - C_6 алкоксила или C_1 - C_6 алкила.

[0188] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$

представляет собой , где T^{3a} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими

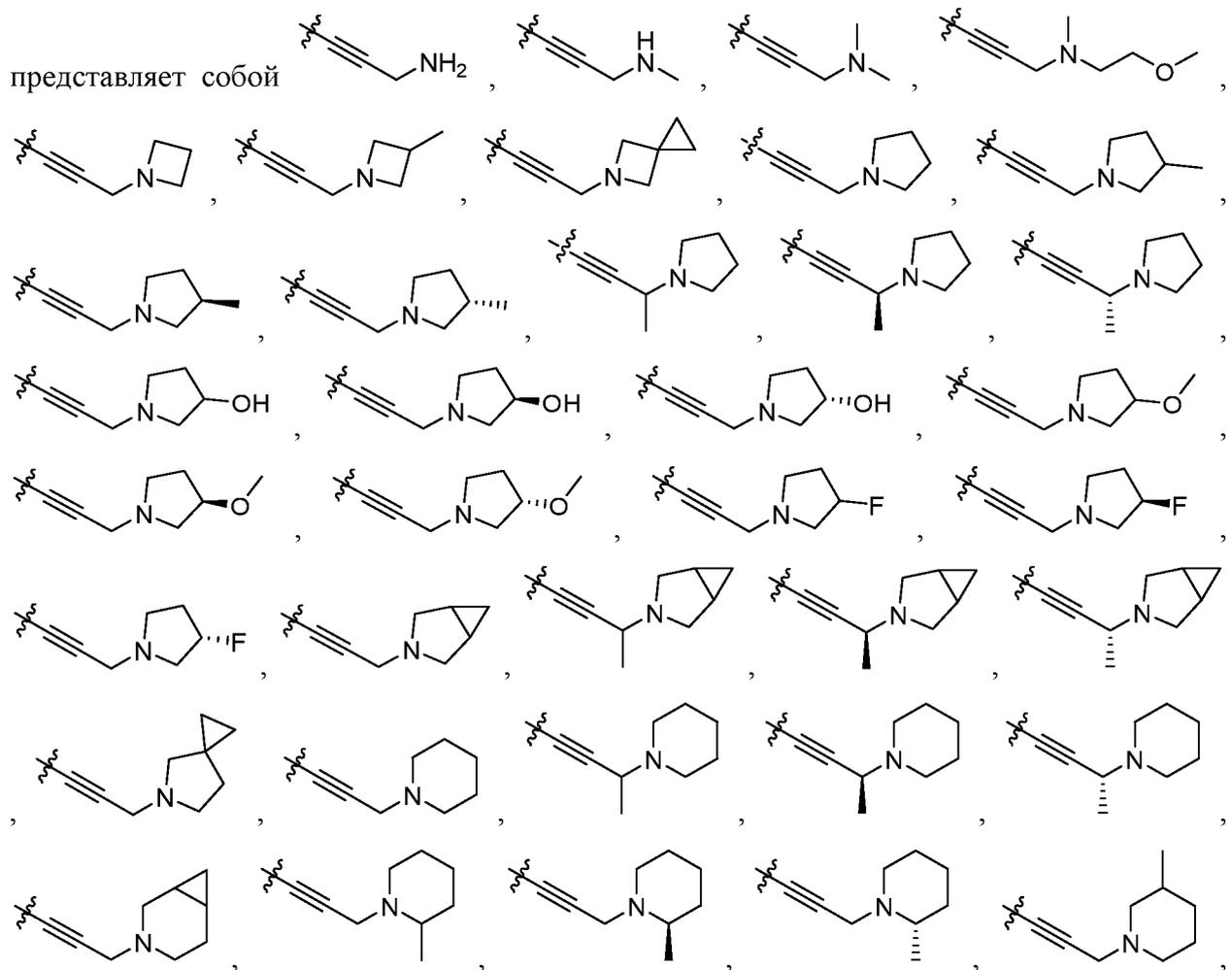
из галогена, гидроксила, C₁-C₆алкоксила или C₁-C₆алкила, а другой из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой галоген, C₁-C₆алкил или OR^{7a}. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой H или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из гидроксила, amino или моно- или диалкиламино.

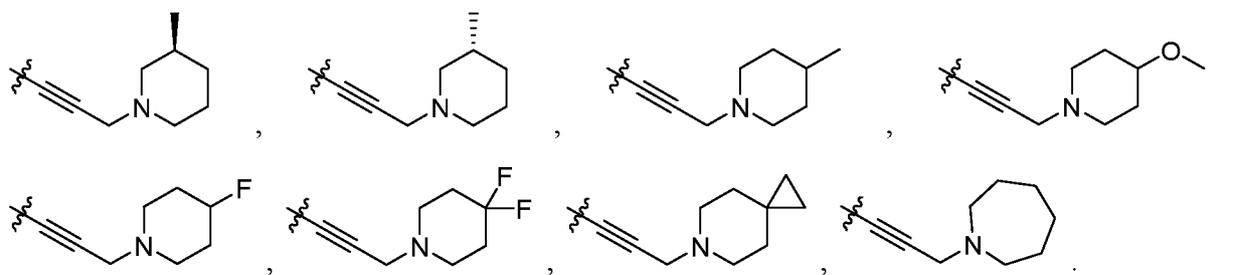
[0189] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой -OCH₃, -OCH₂CH₃ или -OCH(CH₃)₂. В некоторых вариантах

осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой , где T^{3a} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила, C₁-C₆алкоксила или C₁-C₆алкила, а другой из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой OCH₃, -OCH₂CH₃ или -OCH(CH₃)₂.

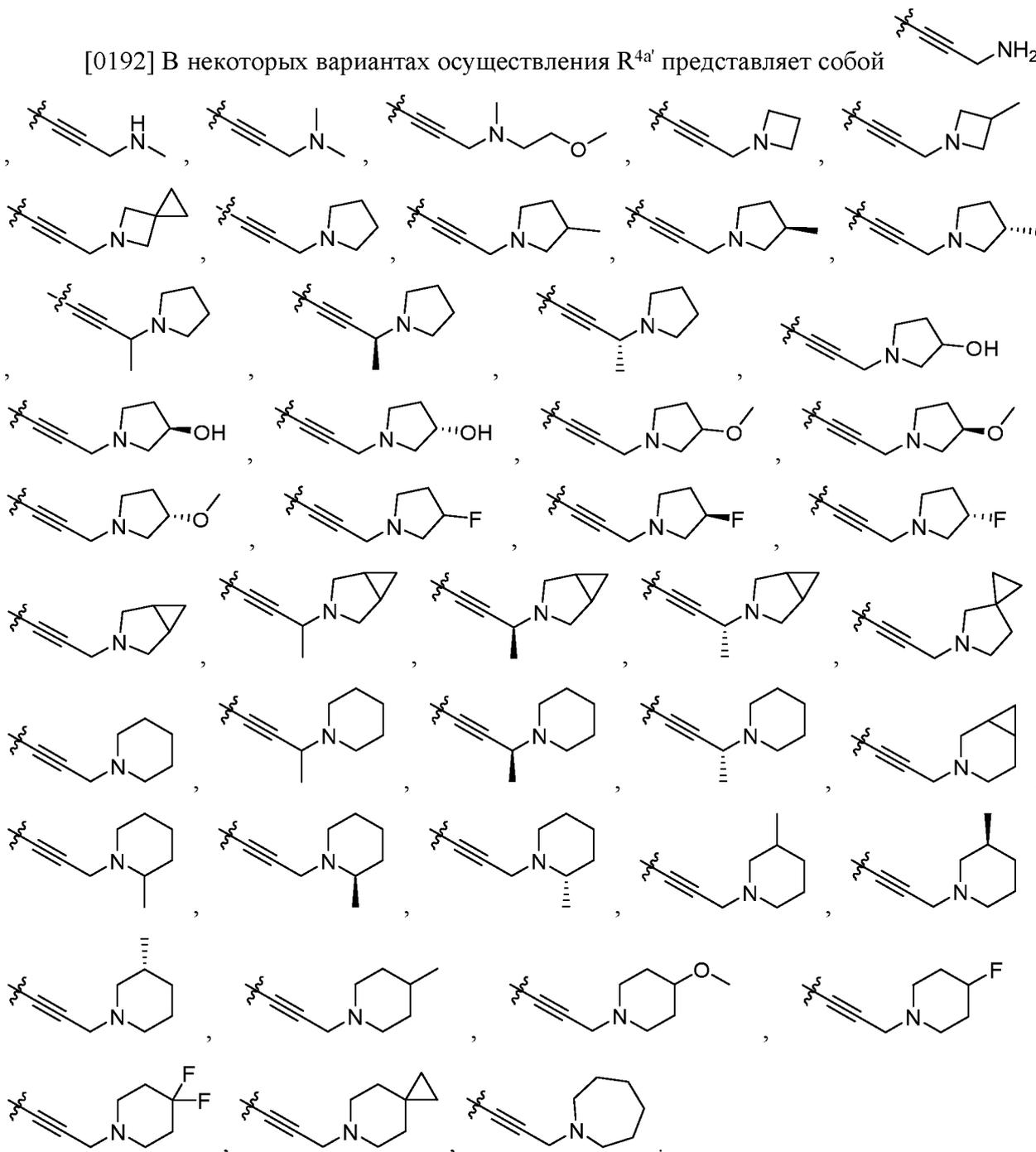
[0190] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой -OCH₃.

[0191] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой





[0192] В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой



[0193] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$ представляет собой OR^{7a} . В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой OR^{7a} . В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой OR^{7a}

[0194] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$

представляет собой OR^{8a} . В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой OR^{8a} .

[0195] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$ представляет собой $-CH_2-T^{3a}$, где T^{3a} представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a} , OR^{8a} , $C(O)R^{8a}$, $NR^{7a}R^{8a}$, $C(O)NR^{7a}R^{8a}$, $NR^{7a}C(O)R^{8a}$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1-C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{5a}$, C_1-C_6 алкоксила или C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{5a}R^{6a}$.

[0196] В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой $-CH_2-T^{3a}$, где T^{3a} представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a} , OR^{8a} , $C(O)R^{8a}$, $NR^{7a}R^{8a}$, $C(O)NR^{7a}R^{8a}$, $NR^{7a}C(O)R^{8a}$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1-C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{5a}$, C_1-C_6 алкоксила или C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{5a}R^{6a}$.

[0197] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$ представляет собой $-CH_2-OR_8$. В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой $-CH_2-OR_8$.

[0198] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$ представляет собой $-CH_2-NR_7R_8$. В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой $-CH_2-NR_7R_8$.

[0199] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$ представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или OR^{7a} . В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или OR^{7a} .

[0200] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$ представляет собой C_1-C_6 алкоксил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой C_1-C_6 алкоксил.

[0201] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$ представляет собой $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ или $-OCH(CH_3)_2$.

[0202] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$ представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой $-OCH_3$.

[0203] В некоторых вариантах осуществления R^{7a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из гидроксила, амино или моно- или диалкиламино.

[0204] В некоторых вариантах осуществления R^{8a} представляет собой $-Q^{4a}-T^{4a}$, в

котором Q^{4a} представляет собой C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{4a} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил, C_6 - C_{10} арил или 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный гетероциклоалкил), содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, который необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5a}$ - T^{5a} .

[0205] В некоторых вариантах осуществления каждый 4-12-членный гетероциклоалкил, описанный в данном документе, включает, например, 4-7-членный моноциклический гетероциклоалкил или 7-12-членный бициклический гетероциклоалкил, такой как азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперазинил, тетрагидро-2H-пиранил, 3,6-дигидро-2H-пиранил, тетрагидро-2H-тиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, морфолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-оксаазаспиро[3.4]октанил, 2-оксаазаспиро[3.4]октан-6-ил и т. п.

[0206] В некоторых вариантах осуществления R^{8a} представляет собой $-Q^{4a}$ - R^{S3a} , в котором Q^{4a} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый линкер (например, C_2 - C_6 алкиленовый линкер), необязательно замещенный гидроксилом, и R^{S3a} представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный моноциклический гетероциклоалкил или 7-12-членный бициклический гетероциклоалкил, такой как азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперазинил, тетрагидро-2H-пиранил, 3,6-дигидро-2H-пиранил, тетрагидро-2H-тиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, морфолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-оксаазаспиро[3.4]октанил, 2-оксаазаспиро[3.4]октан-6-ил и т. п.), который необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5a}$ - T^{5a} .

[0207] В некоторых вариантах осуществления Q^{4a} представляет собой C_1 -

C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный гидроксилом, и R^{S3a} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими $-Q^{5a}$ - T^{5a} .

[0208] В некоторых вариантах осуществления Q^{4a} представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, и R^{S3a} представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил (например, 4-7-членный моноциклический гетероциклоалкил или 7-12-членный бициклический гетероциклоалкил, такой как азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперазинил, тетрагидро-2H-пиранил, 3,6-дигидро-2H-пиранил, тетрагидро-2H-тиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, морфолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-с]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-с]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-оксаазаспиро[3.4]октанил, 2-оксаазаспиро[3.4]октан-6-ил и т. п.), который необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5a}$ - T^{5a} .

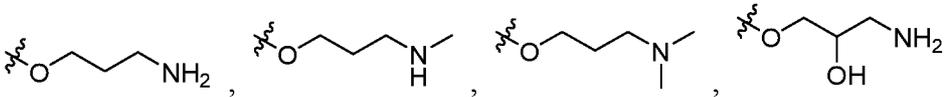
[0209] В некоторых вариантах осуществления Q^{4a} представляет собой необязательно замещенный C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, и R^{S3a} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими $-Q^{5a}$ - T^{5a} .

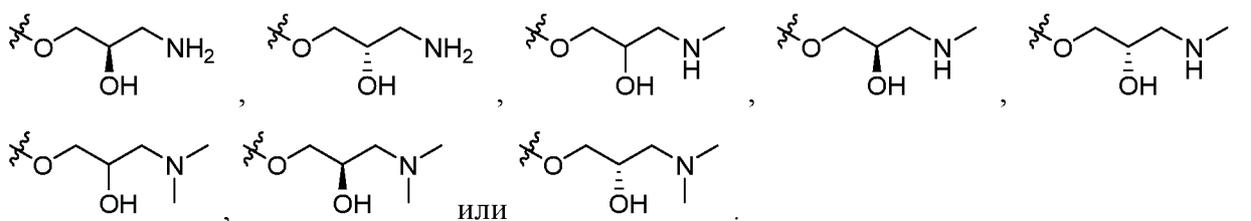
[0210] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^{5a} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила (например, C_3 - C_8 циклоалкила) или 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S.

[0211] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^{5a} независимо представляет собой C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила (например, C_3 - C_8 циклоалкила) или 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S.

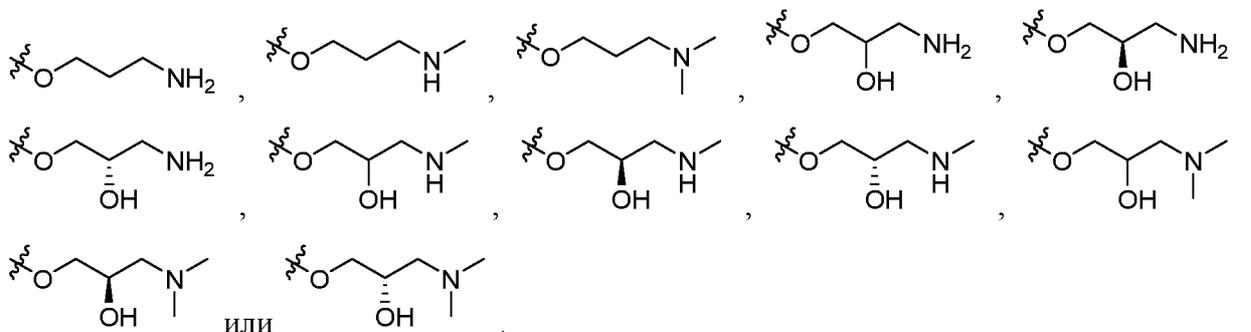
[0212] В некоторых вариантах осуществления $-Q^{5a}$ - T^{5a} представляет собой оксо.

[0213] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$

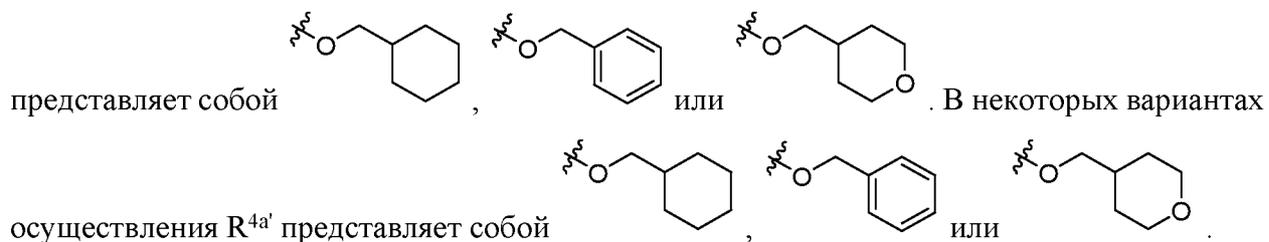
представляет собой 



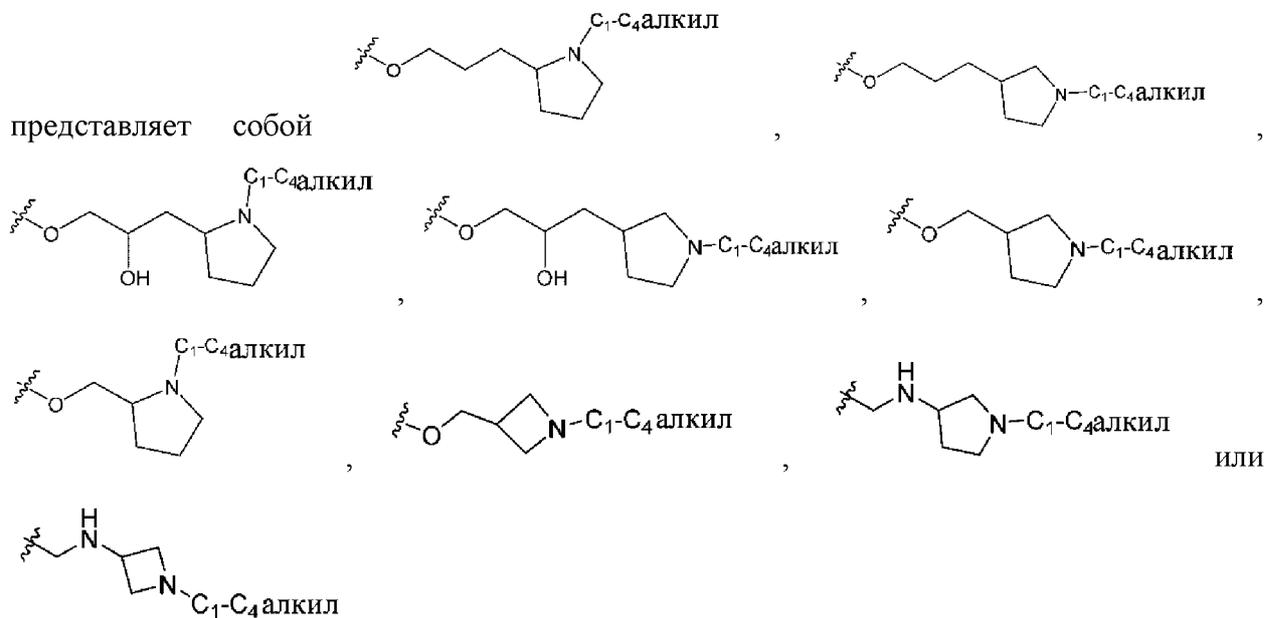
[0214] В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой



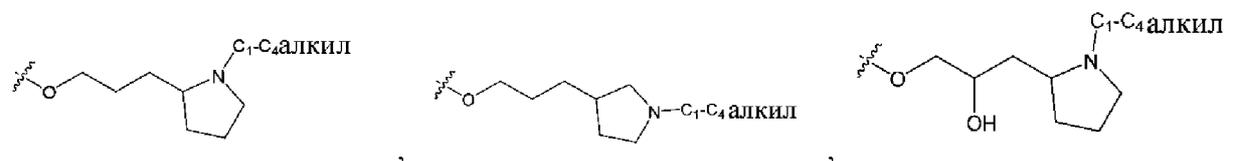
[0215] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$

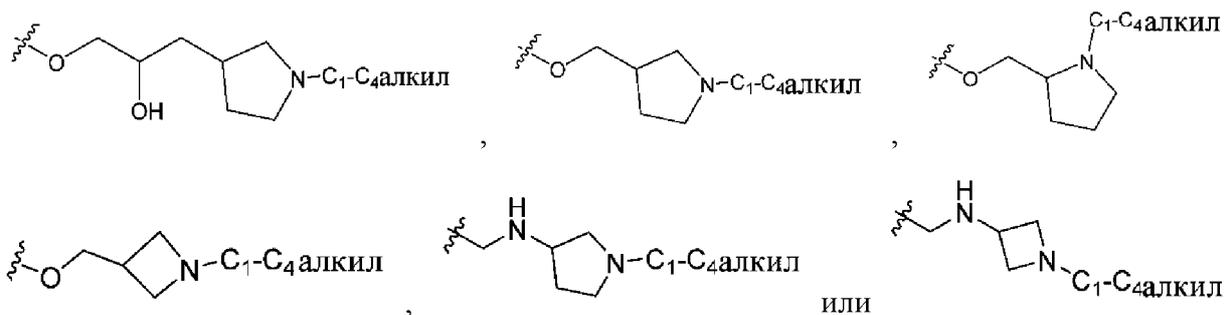


[0216] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$



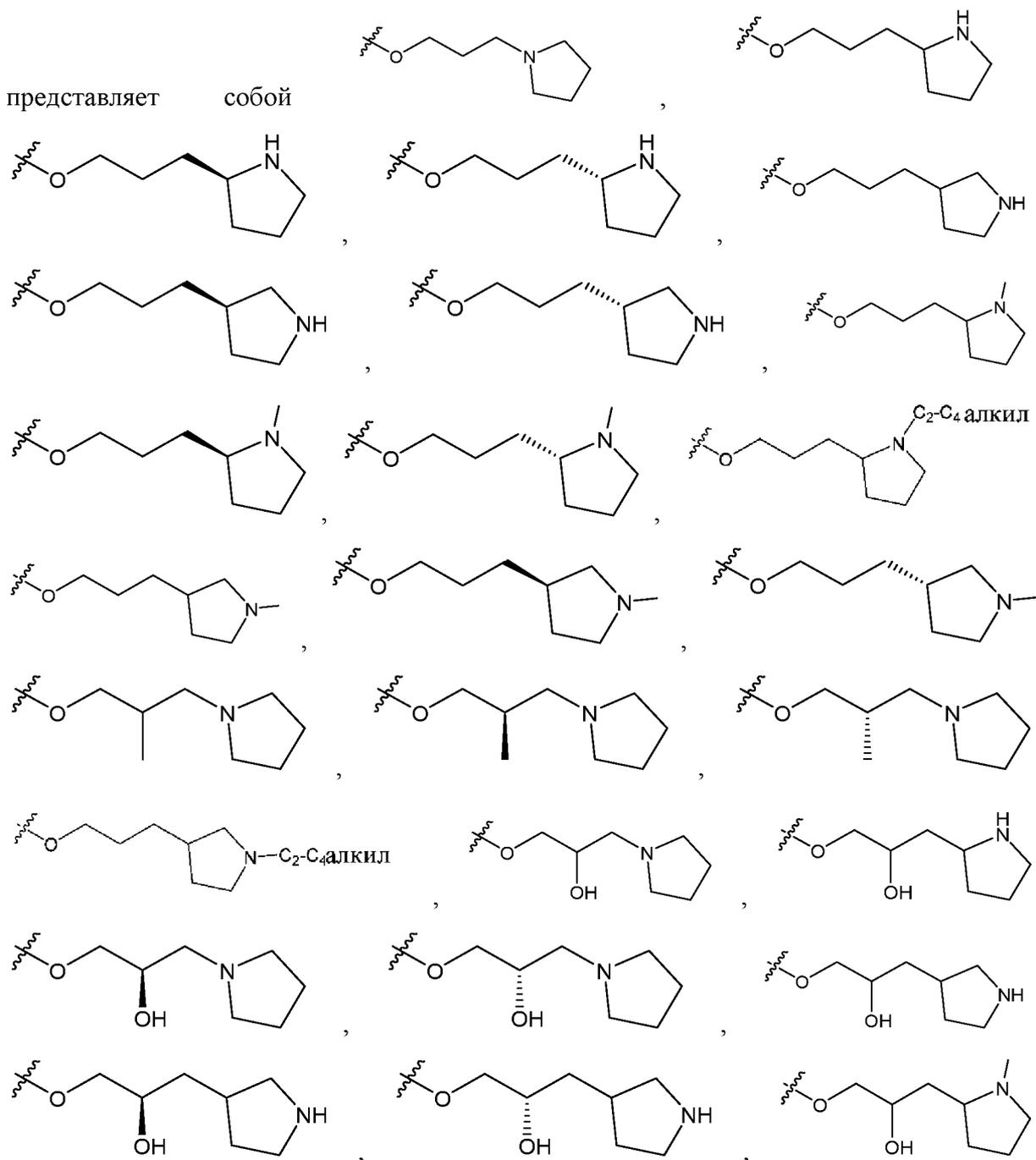
[0217] В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой

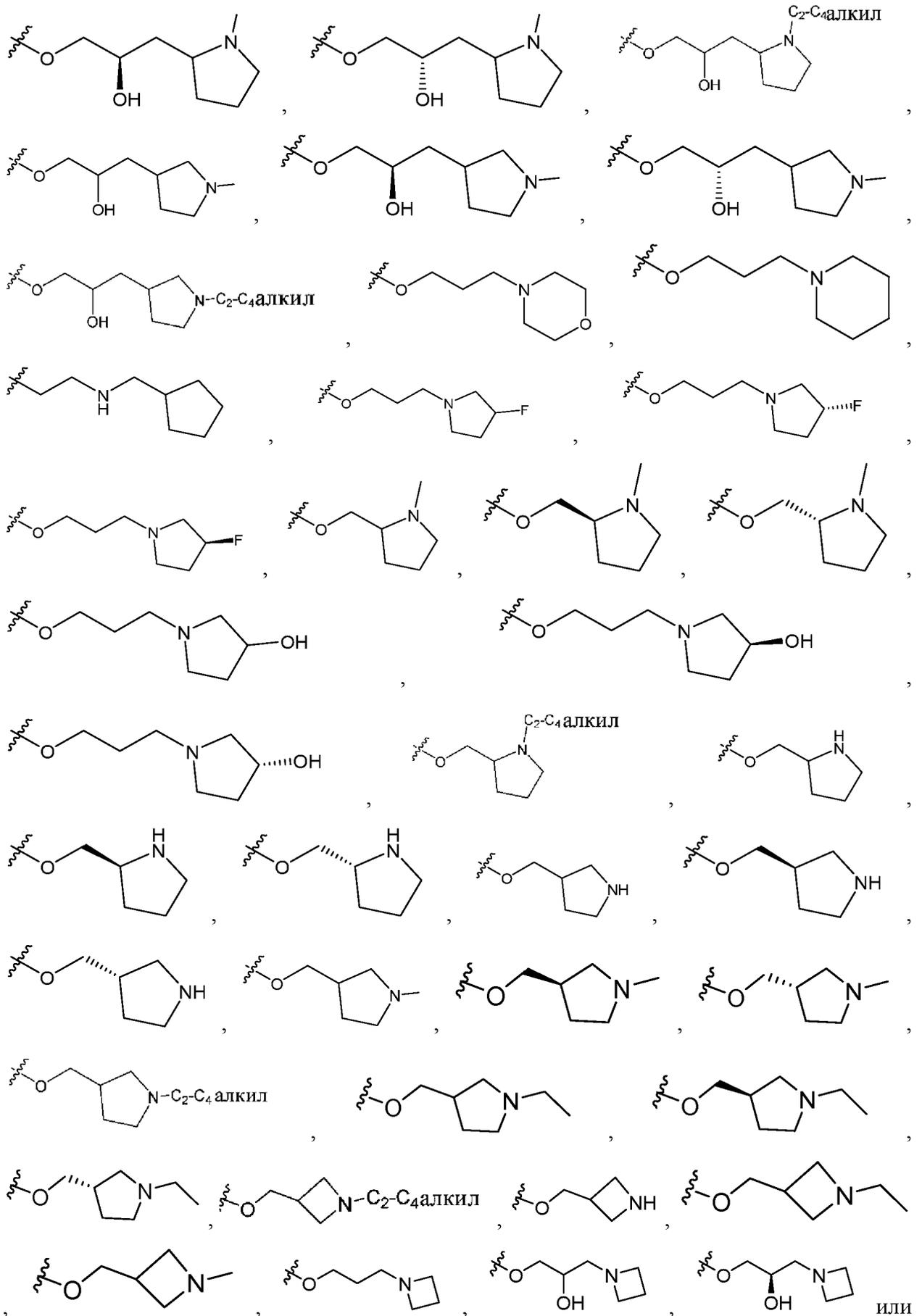


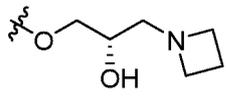


[0218] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$

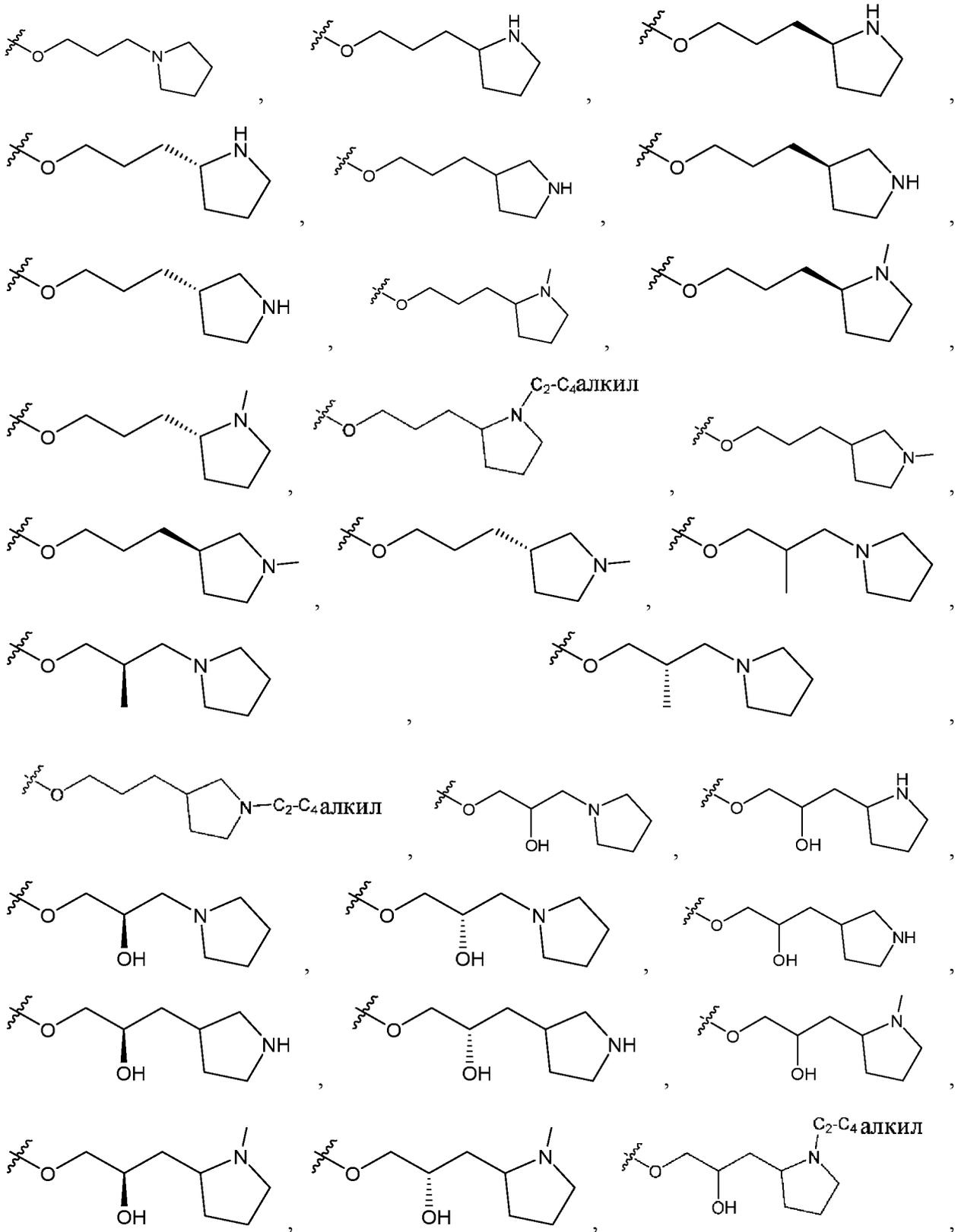
представляет собой

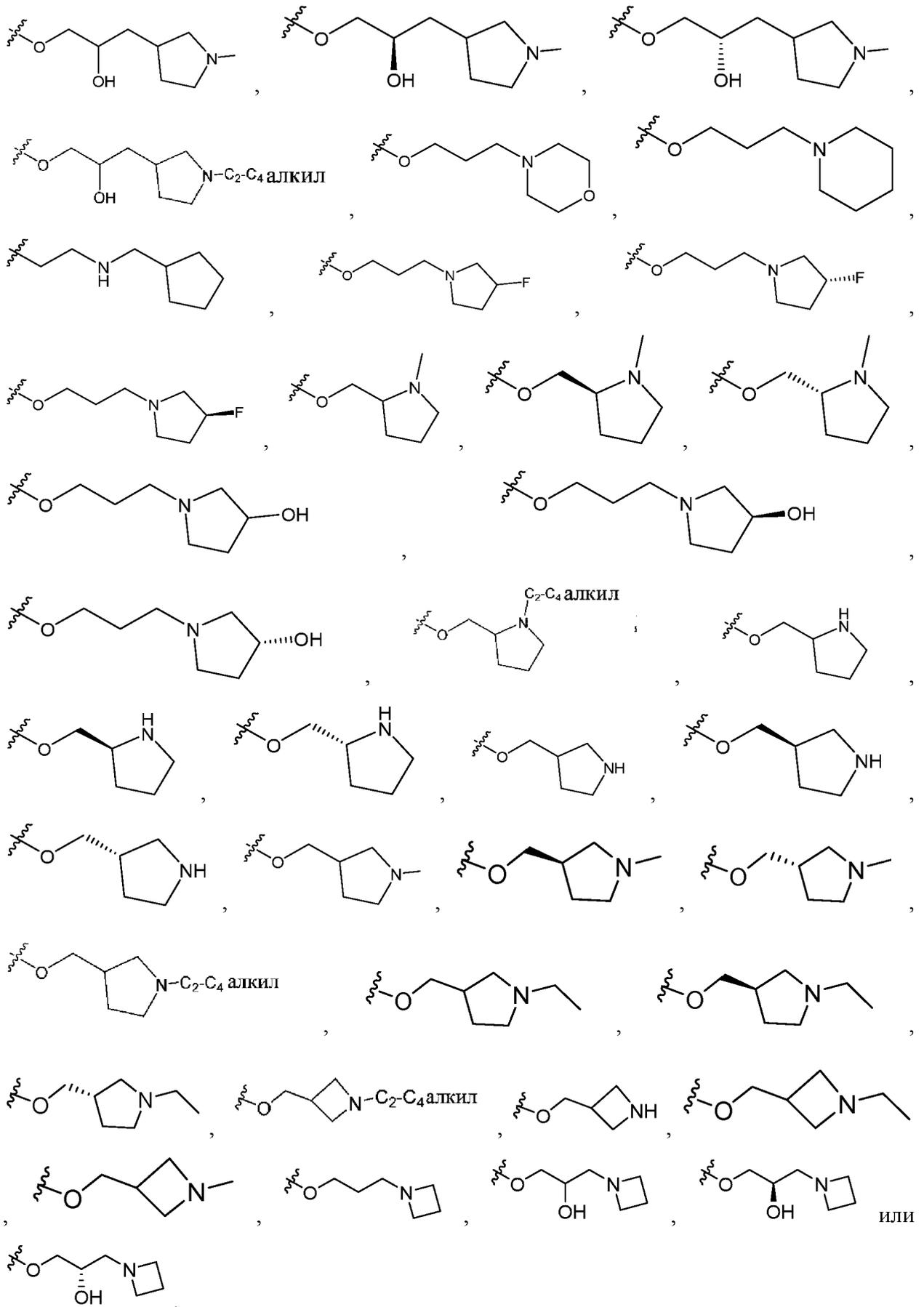




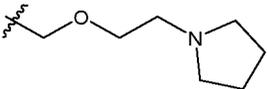


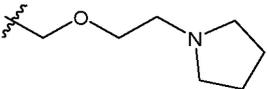
[0219] В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой



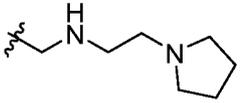
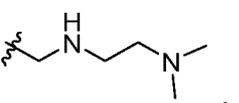
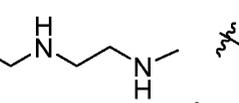
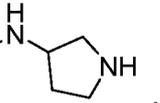
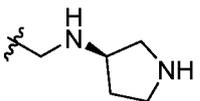
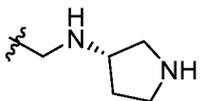
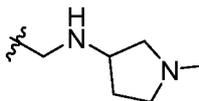
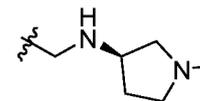
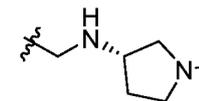
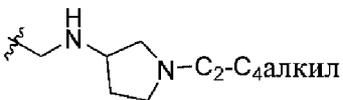
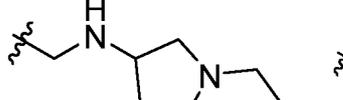
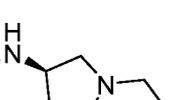
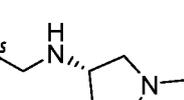
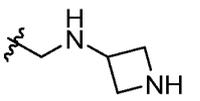
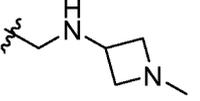
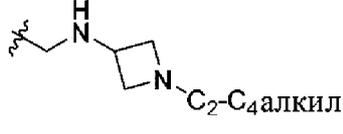
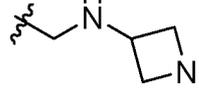
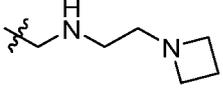


[0220] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и R^{4a'}

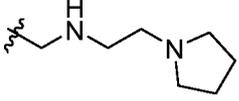
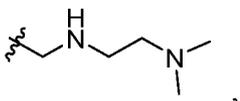
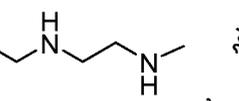
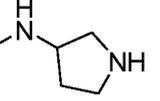
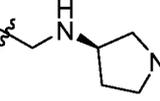
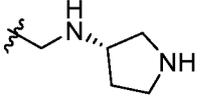
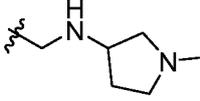
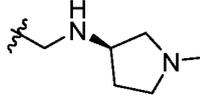
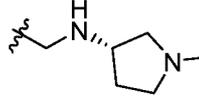
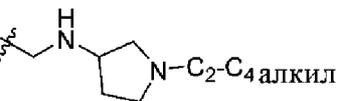
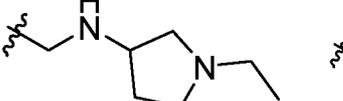
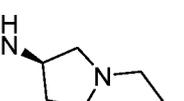
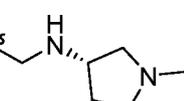
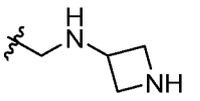
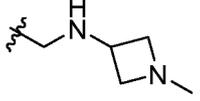
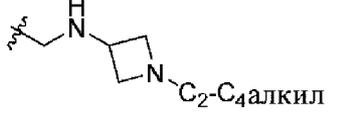
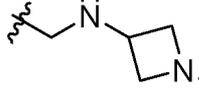
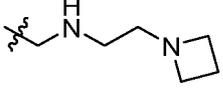
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$

представляет собой  .

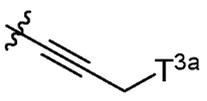
[0221] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4a} и $R^{4a'}$

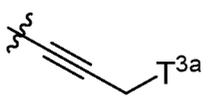
представляет собой  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  или
 .

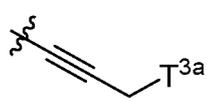
[0222] В некоторых вариантах осуществления $R^{4a'}$ представляет собой

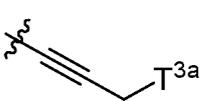
 ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  или
 .

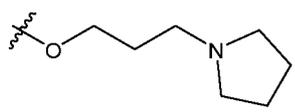
[0223] В некоторых вариантах осуществления один из R^{4a} и $R^{4a'}$ представляет собой

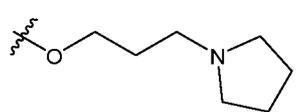
галоген, C₁-C₆алкил или OR^{7a}, а другой представляет собой , где T^{3a} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила, C₁-C₆алкоксила или C₁-C₆алкила.

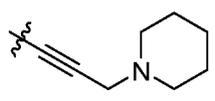
[0224] В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген, C₁-C₆алкил или OR^{7a}, и R^{4a'} представляет собой , где T^{3a} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила, C₁-C₆алкоксила или C₁-C₆алкила.

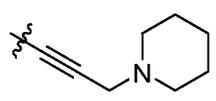
[0225] В некоторых вариантах осуществления один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой C₁-C₆алкоксил, а другой представляет собой , где T^{3a} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила, C₁-C₆алкоксила или C₁-C₆алкила.

[0226] В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой C₁-C₆алкоксил, и R^{4a'} представляет собой , где T^{3a} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила, C₁-C₆алкоксила или C₁-C₆алкила.

[0227] В некоторых вариантах осуществления один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой -OCH₃, а другой представляет собой .

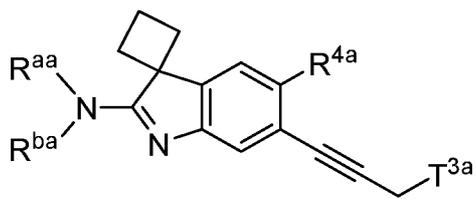
[0228] В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой -OCH₃, и R^{4a'} представляет собой .

[0229] В некоторых вариантах осуществления один из R^{4a} и R^{4a'} представляет собой -OCH₃, а другой представляет собой .

[0230] В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой -OCH₃, и R^{4a'} представляет собой .

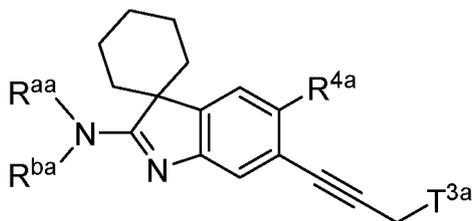
[0231] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

соединение формулы (VIIa'), (VIIb'), (VIIc'), (VIId'), (VIIe') или (VIIf'):



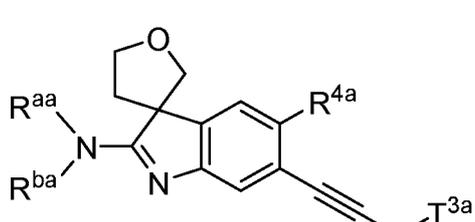
(VIIa'),

(VIIb'),

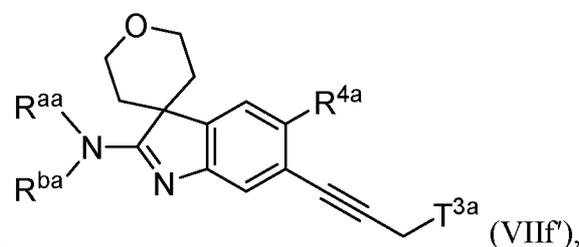


(VIIc'),

(VIId'),



(VIIe'),



(VIIf'),

его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или R^{S5a} , или R^{aa} и R^{ba} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; в котором R^{S5a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждый из R^{S4a} , R^{S5a} и гетероциклоалкила, образованного с помощью R^{aa} и R^{ba} , независимо необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_{12} циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или в качестве альтернативы; и

R^{4a} представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или OR^{7a} ;

T^{3a} представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a} , OR^{8a} , $C(O)R^{8a}$, $NR^{7a}R^{8a}$, $C(O)NR^{7a}R^{8a}$, $NR^{7a}C(O)R^{8a}$, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{5a}$, C_1 - C_6 алкоксила или C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{5a}R^{6a}$;

каждый из R^{5a} , R^{6a} и R^{7a} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino,

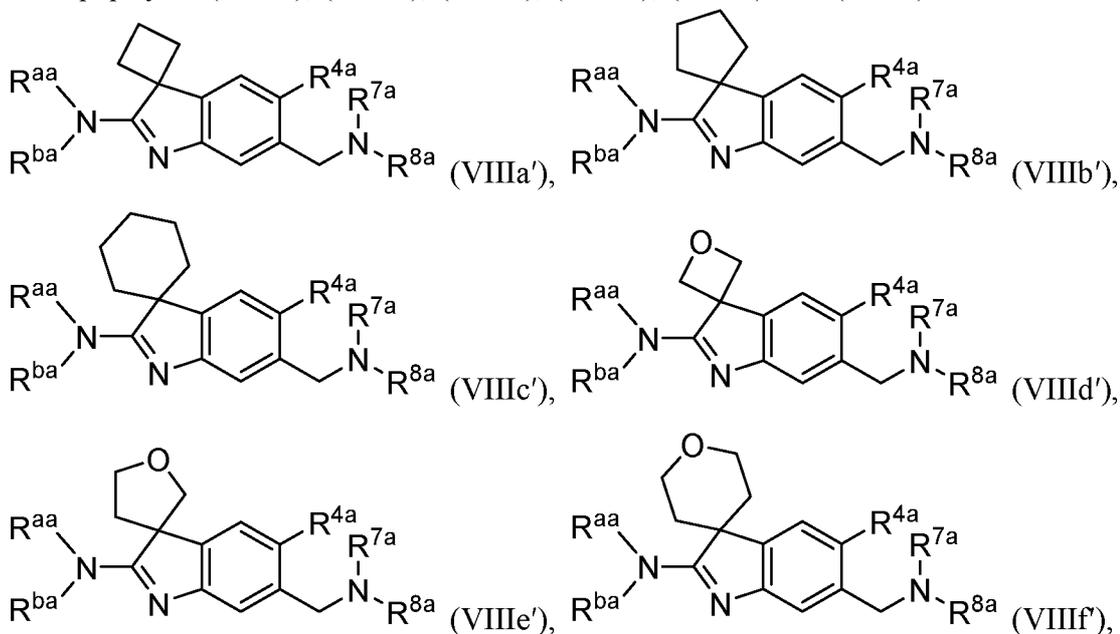
моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила; и

каждый R^{8a} независимо представляет собой -Q^{4a}-T^{4a}, в котором Q^{4a} представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкоксила, и T^{4a} представляет собой H, галоген или R^{S3a}, в котором R^{S3a} представляет собой C₃-C₁₂циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3a} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{5a}-T^{5a}, где каждый Q^{5a} независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый, C₂-C₃алкениленовый или C₂-C₃алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₃-C₁₂циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ca}, C(O)R^{ca}, NR^{ca}R^{da}, C(O)NR^{ca}R^{da}, S(O)₂R^{ca} и NR^{ca}C(O)R^{da}, причем каждый из R^{ca} и R^{da} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена; или -Q^{5a}-T^{5a} представляет собой оксо.

[0232] В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой -OCH₃.

[0233] В некоторых вариантах осуществления T^{3a} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила, C₁-C₆алкоксила или C₁-C₆алкила.

[0234] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (VIIIa'), (VIIIb'), (VIIIc'), (VIIId'), (VIIIe') или (VIIIf'):



его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или R^{S5a}, или R^{aa} и R^{ba} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; в котором R^{S5a} представляет собой

C_1 - C_6 алкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждый из R^{S4a} , R^{S5a} и гетероциклоалкила, образованного с помощью R^{aa} и R^{ba} , независимо необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_{12} циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или в качестве альтернативы; и

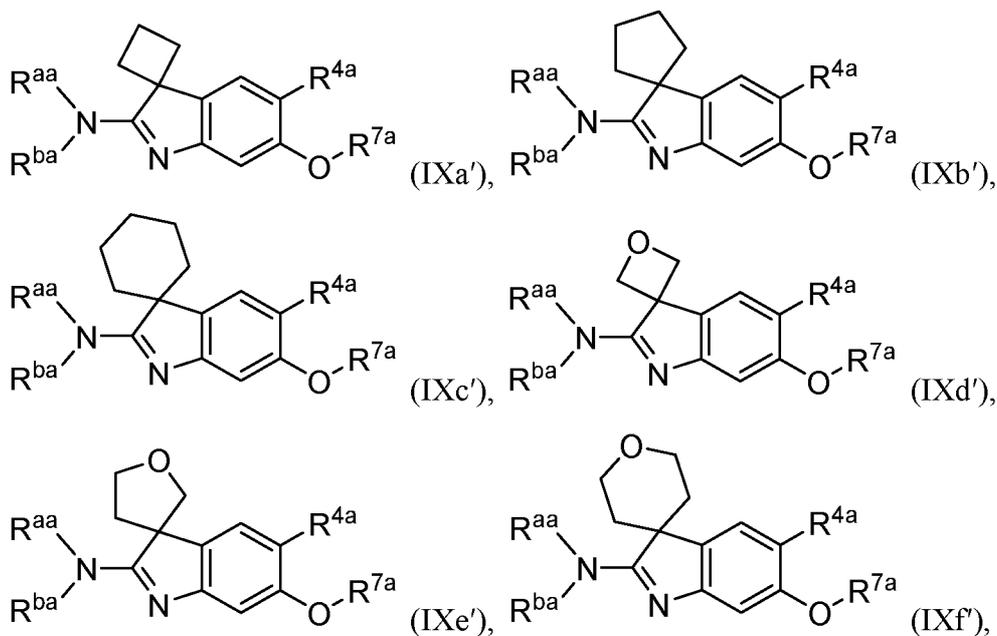
R^{4a} представляет собой $-Q^{3a}-T^{3a}$, в котором Q^{3a} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{3a} представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a} , OR^{8a} , $C(O)R^{8a}$, $NR^{7a}R^{8a}$, $C(O)NR^{7a}R^{8a}$, $NR^{7a}C(O)R^{8a}$, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{5a}$, C_1 - C_6 алкоксила или C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{5a}R^{6a}$;

каждый из R^{5a} , R^{6a} и R^{7a} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила; и

каждый R^{8a} независимо представляет собой $-Q^{4a}-T^{4a}$, в котором Q^{4a} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{4a} представляет собой H, галоген или R^{S3a} , в котором R^{S3a} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3a} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5a}-T^{5a}$, где каждый Q^{5a} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ca} , $C(O)R^{ca}$, $NR^{ca}R^{da}$, $C(O)NR^{ca}R^{da}$, $S(O)_2R^{ca}$ и $NR^{ca}C(O)R^{da}$, причем каждый из R^{ca} и R^{da} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена; или $-Q^{5a}-T^{5a}$ представляет собой оксо.

[0235] В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или OR^{7a} . В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой C_1 - C_6 алкоксил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой $-OCH_3$.

[0236] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формул (IXa'), (IXb'), (IXc'), (IXd'), (IXe') или (IXf'):



его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или R^{S5a} , или R^{aa} и R^{ba} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; в котором R^{S5a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждый из R^{S4a} , R^{S5a} и гетероциклоалкила, образованного с помощью R^{aa} и R^{ba} , независимо необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкоксила, C_3 - C_{12} циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или в качестве альтернативы; и

R^{4a} представляет собой $-Q^{3a}-T^{3a}$, в котором Q^{3a} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{3a} представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a} , OR^{8a} , $C(O)R^{8a}$, $NR^{7a}R^{8a}$, $C(O)NR^{7a}R^{8a}$, $NR^{7a}C(O)R^{8a}$, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{5a}$, C_1 - C_6 алкоксила или C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{5a}R^{6a}$;

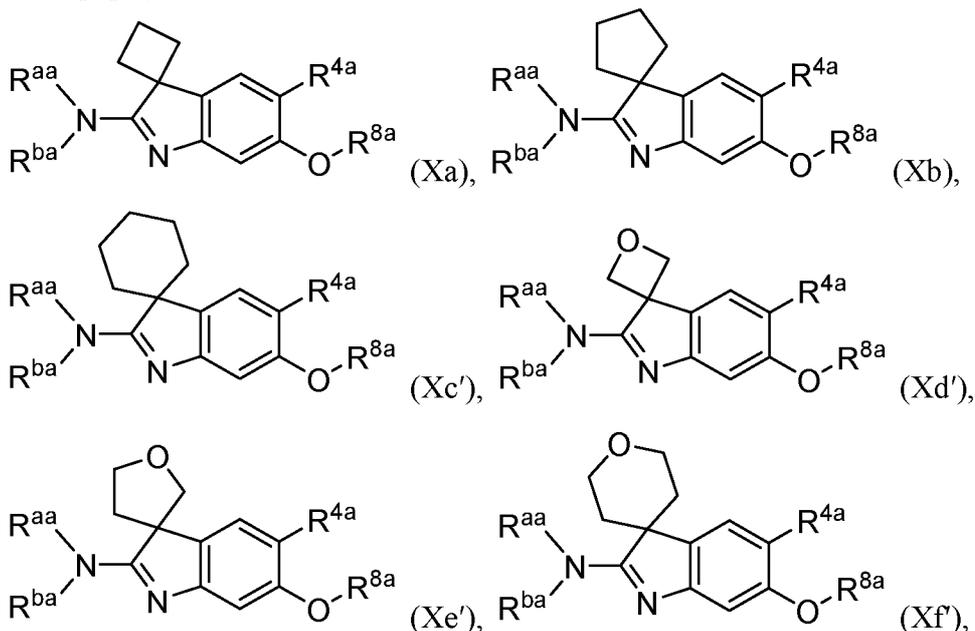
каждый из R^{5a} , R^{6a} и R^{7a} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила; и

каждый R^{8a} независимо представляет собой $-Q^{4a}-T^{4a}$, в котором Q^{4a} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер,

необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{4a} представляет собой H, галоген или R^{S3a} , в котором R^{S3a} представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3a} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5a}-T^{5a}$, где каждый Q^{5a} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ca} , $C(O)R^{ca}$, $NR^{ca}R^{da}$, $C(O)NR^{ca}R^{da}$, $S(O)_2R^{ca}$ и $NR^{ca}C(O)R^{da}$, причем каждый из R^{ca} и R^{da} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена; или $-Q^{5a}-T^{5a}$ представляет собой оксо.

[0237] В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил или OR^{7a} . В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой C_1 - C_6 алкоксил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой $-OCH_3$.

[0238] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (Xa'), (Xb'), (Xc'), (Xd'), (Xe') или (Xf'):



его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или R^{S5a} , или R^{aa} и R^{ba} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; в котором R^{S5a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждый из R^{S4a} , R^{S5a} и гетероциклоалкила, образованного с помощью R^{aa} и R^{ba} , независимо необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или

диалкиламино, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, C₃-C₁₂циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или в качестве альтернативы; и

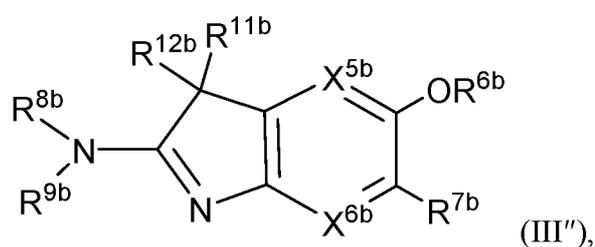
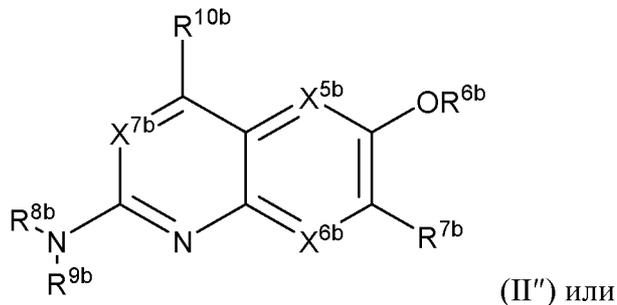
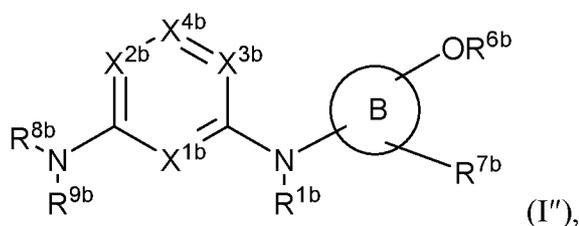
R^{4a} представляет собой -Q^{3a}-T^{3a}, в котором Q^{3a} представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила, и T^{3a} представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a}, OR^{8a}, C(O)R^{8a}, NR^{7a}R^{8a}, C(O)NR^{7a}R^{8a}, NR^{7a}C(O)R^{8a}, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{5a}, C₁-C₆алкоксила или C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими NR^{5a}R^{6a};

каждый из R^{5a}, R^{6a} и R^{7a} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила; и

каждый R^{8a} независимо представляет собой -Q^{4a}-T^{4a}, в котором Q^{4a} представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкоксила, и T^{4a} представляет собой H, галоген или R^{S3a}, в котором R^{S3a} представляет собой C₃-C₁₂циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3a} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{5a}-T^{5a}, где каждый Q^{5a} независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый, C₂-C₃алкениленовый или C₂-C₃алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₃-C₁₂циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ca}, C(O)R^{ca}, NR^{ca}R^{da}, C(O)NR^{ca}R^{da}, S(O)₂R^{ca} и NR^{ca}C(O)R^{da}, причем каждый из R^{ca} и R^{da} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена; или -Q^{5a}-T^{5a} представляет собой оксо.

[0239] В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген, C₁-C₆алкил или OR^{7a}. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой C₁-C₆алкоксил. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой -OCH₃.

[0240] В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ предупреждения или лечения нарушения со стороны крови (например, серповидноклеточного заболевания) посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I''), (II'') или (III''):



или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли соединения или таутомера, где

X^{1b} представляет собой N или CR^{2b} ;

X^{2b} представляет собой N или CR^{3b} ;

X^{3b} представляет собой N или CR^{4b} ;

X^{4b} представляет собой N или CR^{5b} ;

каждый из X^{5b} , X^{6b} и X^{7b} независимо представляет собой N или CH;

B представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^{1b} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый из R^{2b} , R^{3b} , R^{4b} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, $NR^{ab}R^{bb}$, $C(O)NR^{ab}R^{bb}$, $NR^{ab}C(O)R^{bb}$, $C(O)OR^{ab}$, $OC(O)R^{ab}$, $OC(O)NR^{ab}R^{bb}$, $NR^{ab}C(O)OR^{bb}$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^{ab} или $NR^{ab}R^{bb}$, в которых каждый из R^{ab} и R^{bb} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{6b} представляет собой $-Q^{1b}-T^{1b}$, в котором Q^{1b} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{1b} представляет собой H, галоген, циано или R^{S1b} , в котором R^{S1b}

представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1b} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{cb}$, $-C(O)OR^{cb}$, $-SO_2R^{cb}$, $-SO_2N(R^{cb})_2$, $-NR^{cb}C(O)R^{db}$, $-C(O)NR^{cb}R^{db}$, $-NR^{cb}C(O)OR^{db}$, $-OC(O)NR^{cb}R^{db}$, $NR^{cb}R^{db}$ или C_1 - C_6 алкоксила, в которых каждый из R^{cb} и R^{db} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{7b} представляет собой $-Q^{2b}-T^{2b}$, в котором Q^{2b} представляет собой связь, $C(O)NR^{cb}$ или $NR^{cb}C(O)$, R^{cb} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и T^{2b} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и при этом 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3b}-T^{3b}$, где каждый Q^{3b} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{fb} , $C(O)R^{fb}$, $C(O)OR^{fb}$, $OC(O)R^{fb}$, $S(O)_2R^{fb}$, $NR^{fb}R^{gb}$, $OC(O)NR^{fb}R^{gb}$, $NR^{fb}C(O)OR^{gb}$, $C(O)NR^{fb}R^{gb}$ и $NR^{fb}C(O)R^{gb}$, причем каждый из R^{fb} и R^{gb} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, причем C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила или C_1 - C_6 алкокси; или $-Q^{3b}-T^{3b}$ представляет собой оксо;

R^{8b} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{9b} представляет собой $-Q^{4b}-T^{4b}$, в котором Q^{4b} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{4b} представляет собой H, галоген, OR^{hb} , $NR^{hb}R^{ib}$, $NR^{hb}C(O)R^{ib}$, $C(O)NR^{hb}R^{ib}$, $C(O)R^{hb}$, $C(O)OR^{hb}$, $NR^{hb}C(O)OR^{ib}$, $OC(O)NR^{hb}R^{ib}$, $S(O)_2R^{hb}$, $S(O)_2NR^{hb}R^{ib}$ или R^{S2b} , в которых каждый из R^{hb} и R^{ib} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и R^{S2b} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2b} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5b}-T^{5b}$, где каждый Q^{5b} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{jb} , $C(O)R^{jb}$, $C(O)OR^{jb}$, $OC(O)R^{jb}$, $S(O)_2R^{jb}$, $NR^{jb}R^{kb}$, $OC(O)NR^{jb}R^{kb}$, $NR^{jb}C(O)OR^{kb}$, $C(O)NR^{jb}R^{kb}$ и $NR^{jb}C(O)R^{kb}$, причем каждый из R^{jb} и R^{kb} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^{5b}-T^{5b}$ представляет собой оксо;

R^{10b} представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила или C_1 - C_6 алкокси; и

R^{11b} и R^{12b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

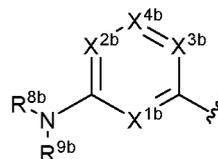
[0241] Соединения формул (I'')-(III''), если это применимо, могут характеризоваться одним или несколькими из следующих признаков.

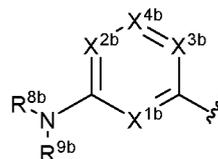
[0242] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (I'').

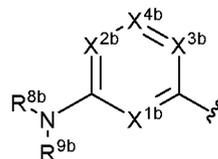
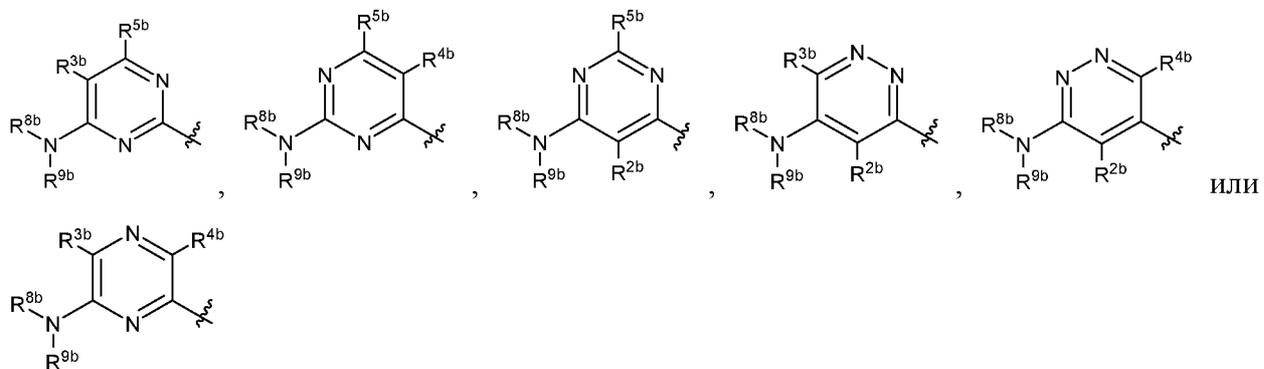
[0243] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X^{1b} , X^{2b} , X^{3b} и X^{4b} представляет собой N.

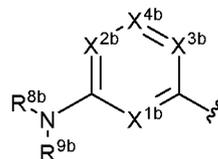
[0244] В некоторых вариантах осуществления X^{1b} и X^{3b} представляют собой N.

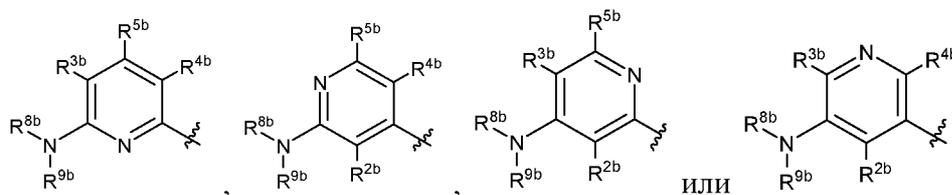
[0245] В некоторых вариантах осуществления X^{1b} и X^{3b} представляют собой N, X^{2b} представляет собой CR^{3b} , и X^{4b} представляет собой CR^{5b} .



[0246] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой



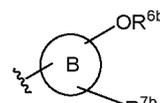
[0247] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой



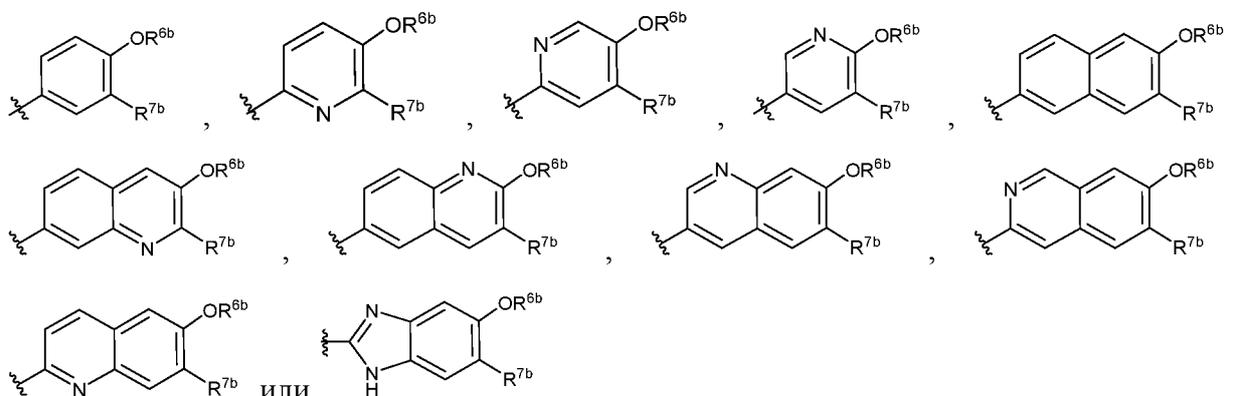
[0248] В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой фенил

или 6-членный гетероарил.

[0249] В некоторых вариантах осуществления

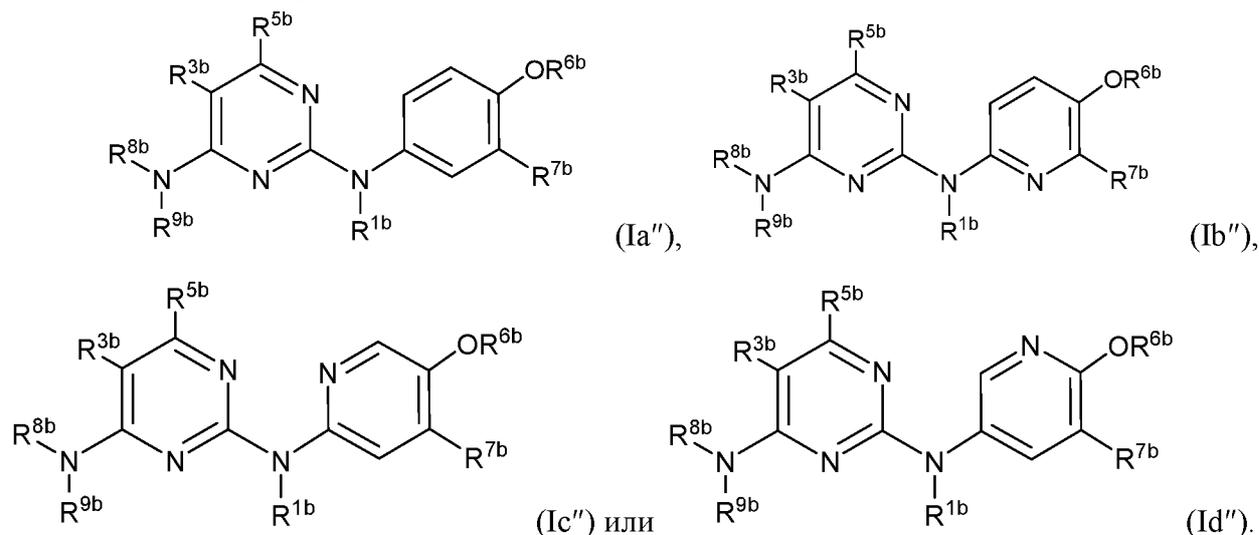


представляет собой



[0250] В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой фенил или пиридил.

[0251] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (Ia''), (Ib''), (Ic'') или (Id''):

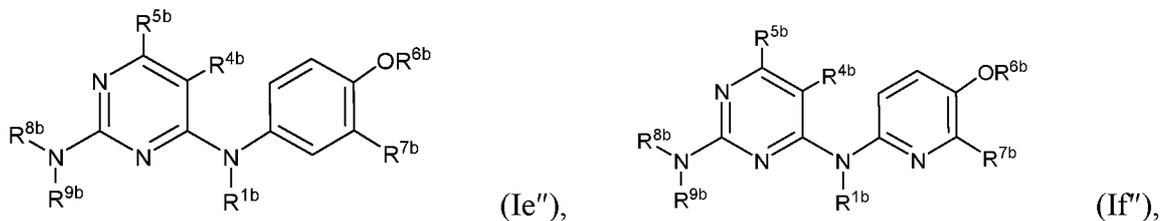


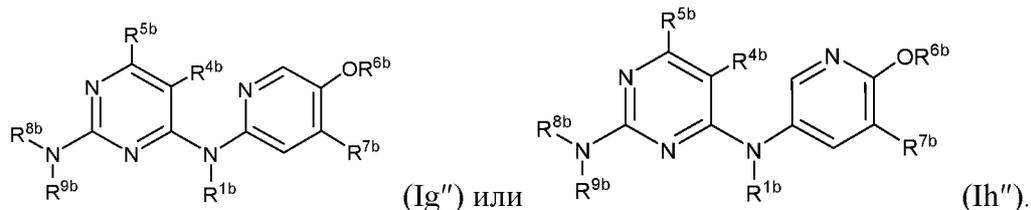
[0252] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^{3b} и R^{5b} не представляет собой H.

[0253] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{3b} и R^{5b} не представляет собой H.

[0254] В некоторых вариантах осуществления R^{3b} представляет собой H или галоген.

[0255] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (Ie''), (If''), (Ig'') или (Ih''):



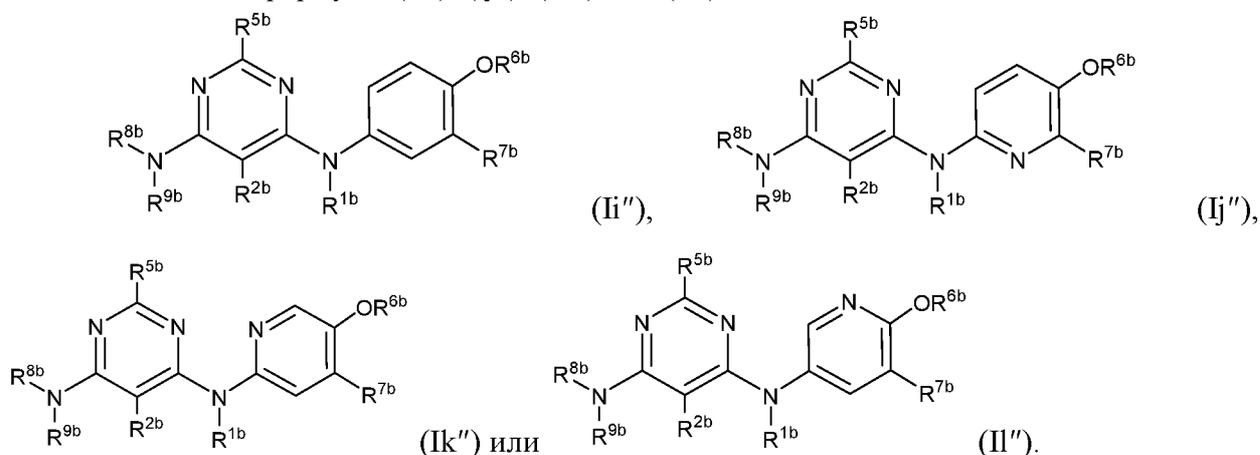


[0256] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^{4b} и R^{5b} не представляет собой H.

[0257] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4b} и R^{5b} не представляет собой H.

[0258] В некоторых вариантах осуществления R^{4b} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или галоген.

[0259] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (Ii''), (Ij''), (Ik'') или (Il''):



[0260] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^{2b} и R^{5b} не представляет собой H.

[0261] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{2b} и R^{5b} не представляет собой H.

[0262] В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или галоген.

[0263] В некоторых вариантах осуществления R^{5b} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0264] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (II'').

[0265] В некоторых вариантах осуществления каждый из X^{5b} , X^{6b} и X^{7b} представляет собой СН.

[0266] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X^{5b} , X^{6b} и X^{7b} представляет собой N.

[0267] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из X^{5b} , X^{6b} и X^{7b} представляет собой N.

[0268] В некоторых вариантах осуществления R^{10b} представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома,

выбранные из N, O и S.

[0269] В некоторых вариантах осуществления R^{10b} присоединен к бициклической группе формулы (II'') посредством углерод-углеродной связи.

[0270] В некоторых вариантах осуществления R^{10b} присоединен к бициклической группе формулы (II'') посредством углерод-азотной связи.

[0271] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (III'').

[0272] В некоторых вариантах осуществления R^{11b} и R^{12b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0273] В некоторых вариантах осуществления R^{11b} и R^{12b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_4 - C_8 циклоалкил, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0274] В некоторых вариантах осуществления каждый из X^{5b} и X^{6b} представляет собой CH.

[0275] В некоторых вариантах осуществления каждый из X^{5b} и X^{6b} представляет собой N.

[0276] В некоторых вариантах осуществления один из X^{5b} и X^{6b} представляет собой CH, а другой представляет собой CH.

[0277] В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой $-Q^{1b}-T^{1b}$, в котором Q^{1b} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, и T^{1b} представляет собой H, галоген, циано или R^{S1b} , в котором R^{S1b} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1b} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, $NR^{cb}R^{db}$ или C_1 - C_6 алкоксила.

[0278] В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила.

[0279] В некоторых вариантах осуществления R^{6b} представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил.

[0280] В некоторых вариантах осуществления R^{7b} представляет собой $-Q^{2b}-T^{2b}$, в котором Q^{2b} представляет собой связь или $C(O)NR^{cb}$, и T^{2b} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3b}-T^{3b}$.

[0281] В некоторых вариантах осуществления Q^{2b} представляет собой связь.

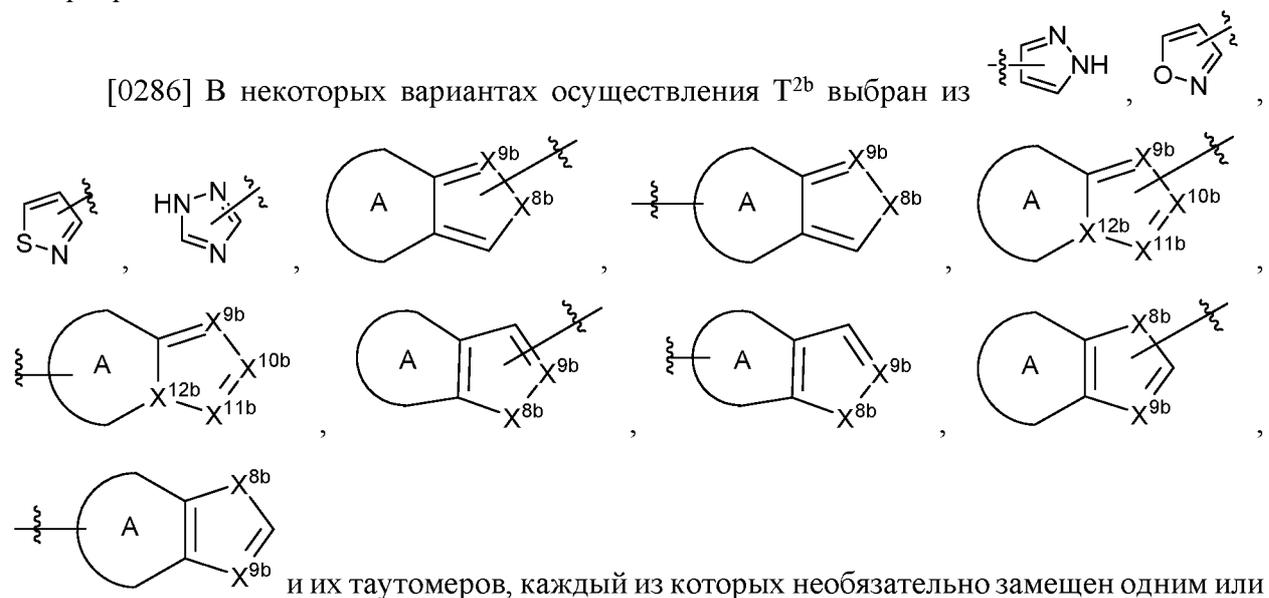
[0282] В некоторых вариантах осуществления T^{2b} представляет собой 4-12-членный

гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, который необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3b}-T^{3b}$.

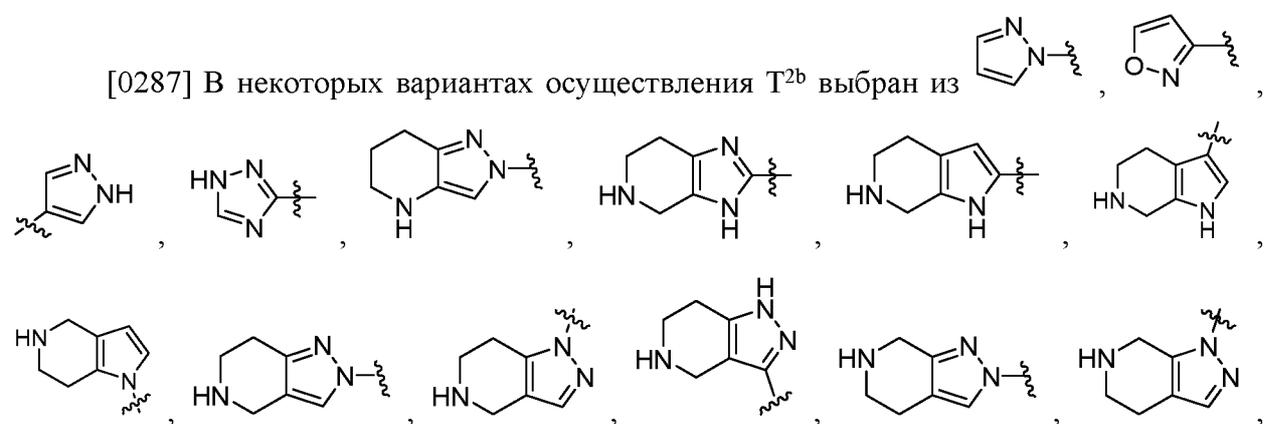
[0283] В некоторых вариантах осуществления T^{2b} представляет собой 8-12-членный бициклический гетероциклоалкил, который содержит 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом.

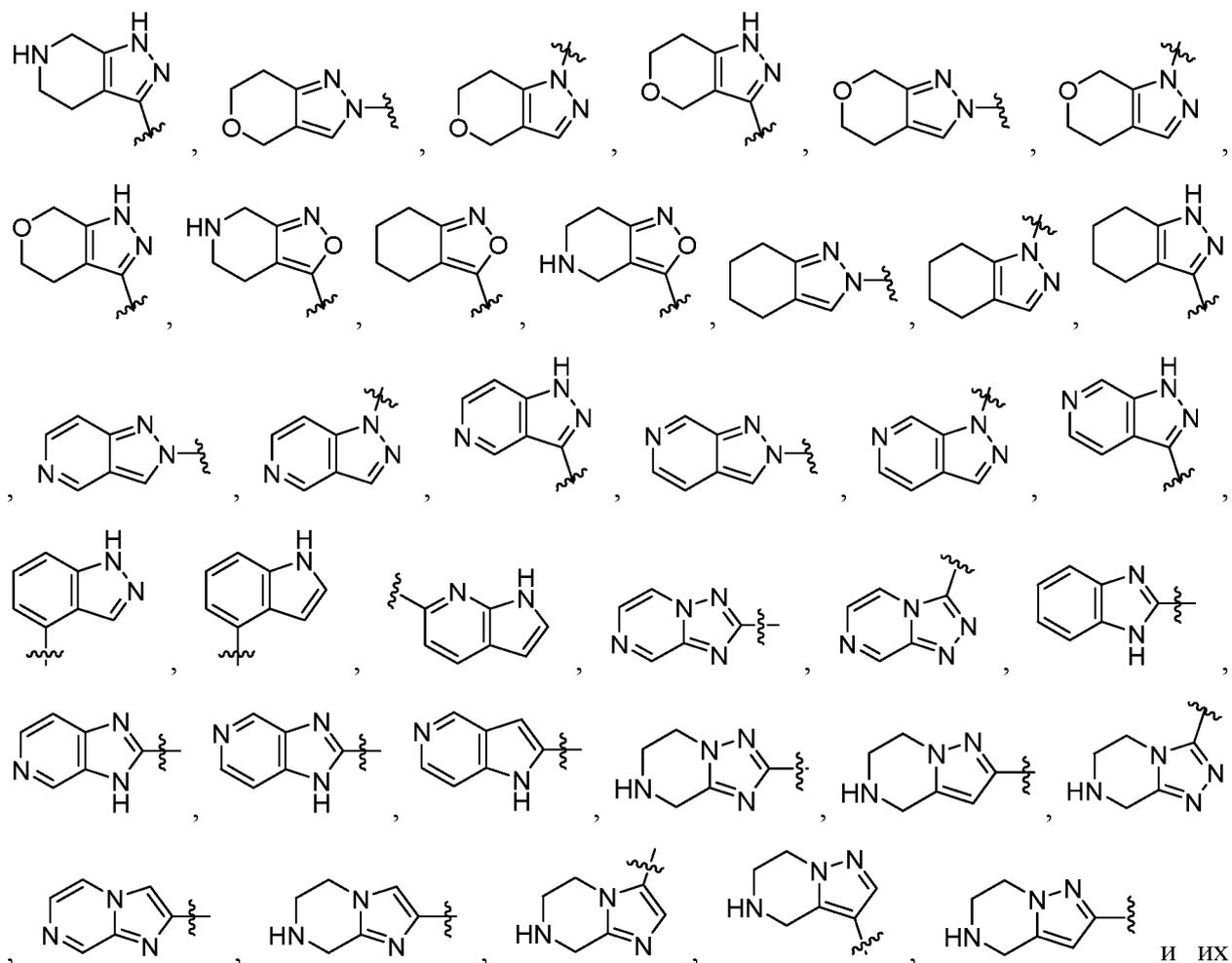
[0284] В некоторых вариантах осуществления T^{2b} представляет собой 8-12-членный бициклический гетероциклоалкил, который содержит 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом, в котором 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо присоединено к Q^{2b} .

[0285] В некоторых вариантах осуществления T^{2b} представляет собой 5-10-членный гетероарил.



и их таутомеров, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3b}-T^{3b}$, где X^{8b} представляет собой NH, O или S, причем каждый из X^{9b} , X^{10b} , X^{11b} и X^{12b} независимо представляет собой CH или N, и по меньшей мере один из X^{9b} , X^{10b} , X^{11b} и X^{12b} представляет собой N, и кольцо A представляет собой C_5-C_8 циклоалкил, фенил, 6-членный гетероарил или 4-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S.





и их таутомеров, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3b}$ - T^{3b} .

[0288] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^{3b} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, OR^{fb} , $C(O)R^{fb}$, $C(O)OR^{fb}$, $NR^{fb}R^{gb}$, $C(O)NR^{fb}R^{gb}$ и $NR^{fb}C(O)R^{gb}$, в которых C_3 - C_8 циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_6 алкокси.

[0289] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{8b} и R^{9b} представляет собой H.

[0290] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{8b} и R^{9b} представляет собой H.

[0291] В некоторых вариантах осуществления R^{8b} представляет собой H.

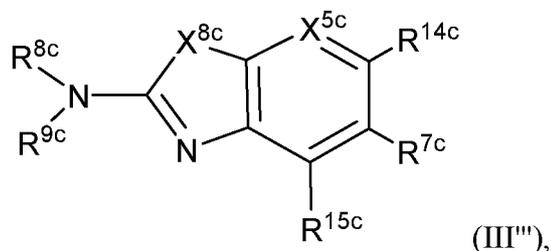
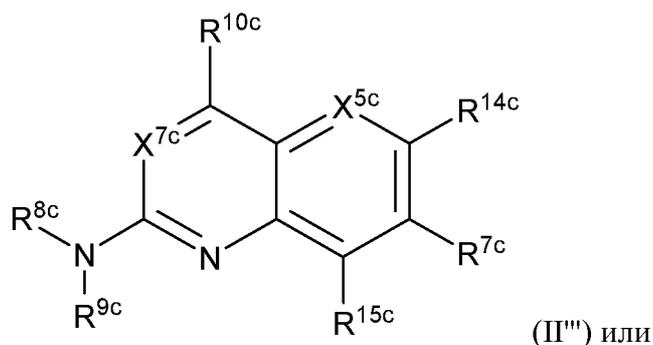
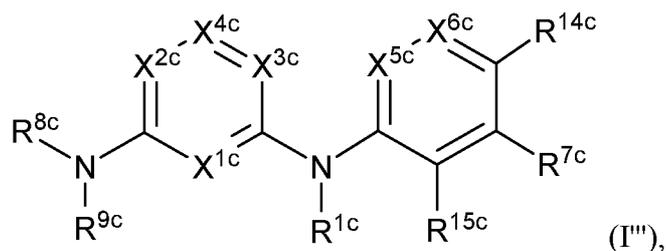
[0292] В некоторых вариантах осуществления R^{9b} представляет собой $-Q^{4b}$ - T^{4b} , в котором Q^{4b} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{4b} представляет собой H, галоген, OR^{hb} , $NR^{hb}R^{ib}$, $NR^{hb}C(O)R^{ib}$, $C(O)NR^{hb}R^{ib}$, $C(O)R^{hb}$, $C(O)OR^{hb}$ или R^{S2b} , в котором R^{S2b} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, и R^{S2b} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5b}$ - T^{5b} .

[0293] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^{5b} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер.

[0294] В некоторых вариантах осуществления каждый T^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, OR^{jb} , $C(O)R^{jb}$, $C(O)OR^{jb}$, $NR^{jb}R^{kb}$, $C(O)NR^{jb}R^{kb}$ и $NR^{jb}C(O)R^{kb}$.

[0295] В некоторых вариантах осуществления R^{9b} представляет собой C_1 - C_3 алкил.

[0296] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (I'''), (II''') или (III'''):



его таутомеры и фармацевтически приемлемые соли соединений и таутомеров, где

X^{1c} представляет собой N или CR^{2c} ;

X^{2c} представляет собой N или CR^{3c} ;

X^{3c} представляет собой N или CR^{4c} ;

X^{4c} представляет собой N или CR^{5c} ;

каждый из X^{5c} , X^{6c} и X^{7c} независимо представляет собой N или CH;

X^{8c} представляет собой NR^{13c} или $CR^{11c}R^{12c}$;

R^{1c} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый из R^{2c} , R^{3c} , R^{4c} и R^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, $NR^{ac}R^{bc}$, $C(O)NR^{ac}R^{bc}$, $NR^{ac}C(O)R^{bc}$, $C(O)OR^{ac}$, $OC(O)R^{ac}$, $OC(O)NR^{ac}R^{bc}$, $NR^{ac}C(O)OR^{bc}$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 -

С₆алкинила, где каждый из С₆-С₁₀арила, С₃-С₈циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, С₁-С₆алкоксила, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила и С₂-С₆алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^{ac} или NR^{ac}R^{bc}, в которых каждый из R^{ac} и R^{bc} независимо представляет собой H или С₁-С₆алкил;

R^{6c} представляет собой -Q^{1c}-T^{1c}, в котором Q^{1c} представляет собой связь или С₁-С₆алкиленовый, С₂-С₆алкениленовый или С₂-С₆алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или С₁-С₆алкоксила, и T^{1c} представляет собой H, галоген, циано или R^{S1c}, в котором R^{S1c} представляет собой С₃-С₈циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1c} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, гидроксила, оксо, -C(O)R^{cc}, -C(O)OR^{cc}, -SO₂R^{cc}, -SO₂N(R^{cc})₂, -NR^{cc}C(O)R^{dc}, -C(O)NR^{cc}R^{dc}, -NR^{cc}C(O)OR^{dc}, -OC(O)NR^{cc}R^{dc}, NR^{cc}R^{dc} или С₁-С₆алкоксила, в которых каждый из R^{cc} и R^{dc} независимо представляет собой H или С₁-С₆алкил;

R^{7c} представляет собой -Q^{2c}-T^{2c}, в котором Q^{2c} представляет собой связь, С₁-С₆алкиленовый, С₂-С₆алкениленовый или С₂-С₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, амина, моно- или диалкиламино, и T^{2c} представляет собой H, галоген, циано, OR^{ec}, OR^{fc}, C(O)R^{fc}, NR^{ec}R^{fc}, C(O)NR^{ec}R^{fc}, NR^{ec}C(O)R^{fc}, С₆-С₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, С₃-С₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и при этом С₆-С₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, С₃-С₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -Q^{3c}-T^{3c}, где каждый Q^{3c} независимо представляет собой связь или С₁-С₃алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или С₁-С₆алкокси, и каждый T^{3c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, С₃-С₈циклоалкила, С₆-С₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ec}, OR^{fc}, C(O)R^{fc}, C(O)OR^{fc}, OC(O)R^{fc}, S(O)₂R^{fc}, NR^{fc}R^{gc}, OC(O)NR^{fc}R^{gc}, NR^{fc}C(O)OR^{gc}, C(O)NR^{fc}R^{gc} и NR^{fc}C(O)R^{gc}; или -Q^{3c}-T^{3c} представляет собой оксо;

каждый R^{ec} независимо представляет собой H или С₁-С₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, амина, моно- или диалкиламино или С₁-С₆алкоксила;

каждый из R^{fc} и R^{gc} независимо представляет собой -Q^{6c}-T⁶, в котором Q^{6c} представляет собой связь или С₁-С₆алкиленовый, С₂-С₆алкениленовый или С₂-С₆алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или С₁-С₆алкоксила, и T⁶ представляет собой H, галоген, OR^{m1c}, NR^{m1c}R^{m2c}, NR^{m1c}C(O)R^{m2c}, C(O)NR^{m1c}R^{m2c}, C(O)R^{m1c}, C(O)OR^{m1c}, NR^{m1c}C(O)OR^{m2c}, OC(O)NR^{m1c}R^{m2c}, S(O)₂R^{m1c}, S(O)₂NR^{m1c}R^{m2c} или R^{S3c}, в которых каждый из R^{m1c} и R^{m2c} независимо представляет собой H, С₁-С₆алкил или (С₁-С₆алкил)-R^{S3c}, и R^{S3c} представляет

собой C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3c} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{7c}-T^{7c}, где каждый Q^{7c} независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T^{7c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{n1c}, C(O)R^{n1c}, C(O)OR^{n1c}, OC(O)R^{n1c}, S(O)₂R^{n1c}, NR^{n1c}R^{n2c}, OC(O)NR^{n1c}R^{n2c}, NR^{n1c}C(O)OR^{n2c}, C(O)NR^{n1c}R^{n2c} и NR^{n1c}C(O)R^{n2c}, причем каждый из R^{n1c} и R^{n2c} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил; или -Q^{7c}-T^{7c} представляет собой оксо;

R^{8c} представляет собой H или C₁-C₆алкил;

R^{9c} представляет собой -Q^{4c}-T^{4c}, в котором Q^{4c} представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкоксила, и T^{4c} представляет собой H, галоген, OR^{hc}, NR^{hc}R^{ic}, NR^{hc}C(O)R^{ic}, C(O)NR^{hc}R^{ic}, C(O)R^{hc}, C(O)OR^{hc}, NR^{hc}C(O)OR^{ic}, OC(O)NR^{hc}R^{ic}, S(O)₂R^{hc}, S(O)₂NR^{hc}R^{ic} или R^{S2c}, в которых каждый из R^{hc} и R^{ic} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, и R^{S2c} представляет собой C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2c} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{5c}-T^{5c}, где каждый Q^{5c} независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{jc}, C(O)R^{jc}, C(O)OR^{jc}, OC(O)R^{jc}, S(O)₂R^{jc}, NR^{jc}R^{kc}, OC(O)NR^{jc}R^{kc}, NR^{jc}C(O)OR^{kc}, C(O)NR^{jc}R^{kc} и NR^{jc}C(O)R^{kc}, причем каждый из R^{jc} и R^{kc} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил; или -Q^{5c}-T^{5c} представляет собой оксо;

R^{10c} представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый из C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₈циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, C(O)NR^{jc}R^{kc} или NR^{jc}C(O)R^{kc};

R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила;

R^{13c} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; и

каждый из R^{14c} и R^{15c} независимо представляет собой H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или $-OR^{6c}$.

[0297] В некоторых вариантах осуществления для способов, раскрытых в данном документе, ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (I'''), (II''') или (III'''), его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где

X^{1c} представляет собой N или CR^{2c} ;

X^{2c} представляет собой N или CR^{3c} ;

X^{3c} представляет собой N или CR^{4c} ;

X^{4c} представляет собой N или CR^{5c} ;

каждый из X^{5c} , X^{6c} и X^{7c} независимо представляет собой N или CH;

X^{8c} представляет собой NR^{13c} или $CR^{11c}R^{12c}$;

R^{1c} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый из R^{2c} , R^{3c} , R^{4c} и R^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, $NR^{ac}R^{bc}$, $C(O)NR^{ac}R^{bc}$, $NR^{ac}C(O)R^{bc}$, $C(O)OR^{ac}$, $OC(O)R^{ac}$, $OC(O)NR^{ac}R^{bc}$, $NR^{ac}C(O)OR^{bc}$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^{ac} или $NR^{ac}R^{bc}$, в которых каждый из R^{ac} и R^{bc} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{6c} представляет собой $-Q^{1c}-T^{1c}$, в котором Q^{1c} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{1c} представляет собой H, галоген, циано или R^{S1c} , в котором R^{S1c} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1c} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{cc}$, $-C(O)OR^{cc}$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-NR^{cc}C(O)R^{dc}$, $-C(O)NR^{cc}R^{dc}$, $-NR^{cc}C(O)OR^{dc}$, $-OC(O)NR^{cc}R^{dc}$, $NR^{cc}R^{dc}$ или C_1 - C_6 алкоксила, в которых каждый из R^{cc} и R^{dc} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{7c} представляет собой $-Q^{2c}-T^{2c}$, в котором Q^{2c} представляет собой связь, C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно

замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино, и T^{2c} представляет собой H, галоген, циано, OR^{ec} , OR^{fc} , $C(O)R^{fc}$, $NR^{ec}R^{fc}$, $C(O)NR^{ec}R^{fc}$, $NR^{ec}C(O)R^{fc}$, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и при этом C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил обязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3c}$ - T^{3c} , где каждый Q^{3c} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый обязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{3c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ec} , OR^{fc} , $C(O)R^{fc}$, $C(O)OR^{fc}$, $OC(O)R^{fc}$, $S(O)_2R^{fc}$, $NR^{fc}R^{gc}$, $OC(O)NR^{fc}R^{gc}$, $NR^{fc}C(O)OR^{gc}$, $C(O)NR^{fc}R^{gc}$ и $NR^{fc}C(O)R^{gc}$; или $-Q^{3c}$ - T^{3c} представляет собой оксо;

каждый R^{ec} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, обязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила;

каждый из R^{fc} и R^{gc} независимо представляет собой $-Q^{6c}$ - T^{6c} , в котором Q^{6c} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, каждый обязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{6c} представляет собой H, галоген, OR^{mlc} , $NR^{mlc}R^{m2c}$, $NR^{mlc}C(O)R^{m2c}$, $C(O)NR^{mlc}R^{m2c}$, $C(O)R^{mlc}$, $C(O)OR^{mlc}$, $NR^{mlc}C(O)OR^{m2c}$, $OC(O)NR^{mlc}R^{m2c}$, $S(O)_2R^{mlc}$, $S(O)_2NR^{mlc}R^{m2c}$ или R^{S3c} , в которых каждый из R^{mlc} и R^{m2c} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и R^{S3c} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3c} обязательно замещен одним или несколькими $-Q^{7c}$ - T^{7c} , где каждый Q^{7c} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый обязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{7c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{n1c} , $C(O)R^{n1c}$, $C(O)OR^{n1c}$, $OC(O)R^{n1c}$, $S(O)_2R^{n1c}$, $NR^{n1c}R^{n2c}$, $OC(O)NR^{n1c}R^{n2c}$, $NR^{n1c}C(O)OR^{n2c}$, $C(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ и $NR^{n1c}C(O)R^{n2c}$, причем каждый из R^{n1c} и R^{n2c} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^{7c}$ - T^{7c} представляет собой оксо;

R^{8c} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{9c} представляет собой $-Q^{4c}$ - T^{4c} , в котором Q^{4c} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, каждый обязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{4c} представляет собой H, галоген, OR^{hc} , $NR^{hc}R^{ic}$, $NR^{hc}C(O)R^{ic}$, $C(O)NR^{hc}R^{ic}$, $C(O)R^{hc}$, $C(O)OR^{hc}$, $NR^{hc}C(O)OR^{ic}$, $OC(O)NR^{hc}R^{ic}$, $S(O)_2R^{hc}$, $S(O)_2NR^{hc}R^{ic}$ или R^{S2c} , в которых

каждый из R^{hc} и R^{ic} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и R^{S2c} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2c} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5c}-T^{5c}$, где каждый Q^{5c} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{jc} , $C(O)R^{jc}$, $C(O)OR^{jc}$, $OC(O)R^{jc}$, $S(O)_2R^{jc}$, $NR^{jc}R^{kc}$, $OC(O)NR^{jc}R^{kc}$, $NR^{jc}C(O)OR^{kc}$, $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ и $NR^{jc}C(O)R^{kc}$, причем каждый из R^{jc} и R^{kc} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^{5c}-T^{5c}$ представляет собой оксо;

R^{10c} представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый из C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ или $NR^{jc}C(O)R^{kc}$;

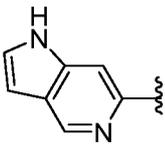
R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила;

R^{13c} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; и

каждый из R^{14c} и R^{15c} независимо представляет собой H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или $-OR^{6c}$.

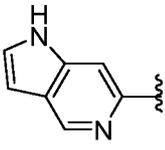
[0298] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I^{'''}), его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера.

[0299] В некоторых вариантах осуществления, если X^{1c} представляет собой N, X^{2c} представляет собой CH, X^{3c} представляет собой N, X^{4c} представляет собой CCH₃, X^{5c} представляет собой CH, X^{6c} представляет собой CH, R^{1c} представляет собой H, R^{7c}

представляет собой , один из R^{8c} и R^{9c} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 , и R^{14c} представляет собой OCH_3 , то

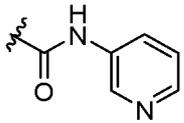
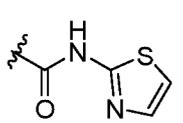
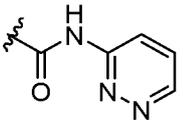
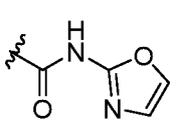
R^{15c} представляет собой H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или $-OR^{6c}$.

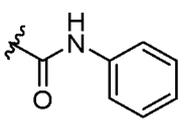
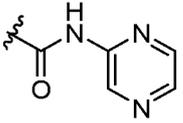
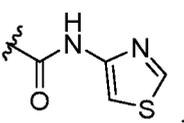
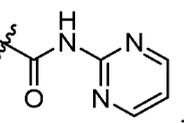
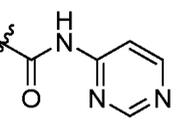
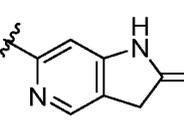
[0300] В некоторых вариантах осуществления, если X^{1c} представляет собой N, X^{2c} представляет собой CH, X^{3c} представляет собой N, X^{4c} представляет собой CCH_3 , X^{5c} представляет собой CH, X^{6c} представляет собой CH, R^{1c} представляет собой H, R^{7c}

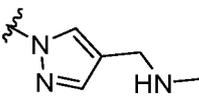
представляет собой , один из R^{8c} и R^{9c} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 , и R^{14c} представляет собой OCH_3 , то

R^{15c} представляет собой H, Cl, Br, циано, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или $-OR^{6c}$.

[0301] В некоторых вариантах осуществления, если X^{1c} представляет собой N, X^{2c} представляет собой CH, X^{3c} представляет собой N, X^{4c} представляет собой CCH_3 , X^{5c} представляет собой CH, X^{6c} представляет собой CH, R^{1c} представляет собой H, R^{7c} выбран

из группы, состоящей из , , , ,

, , , , , 

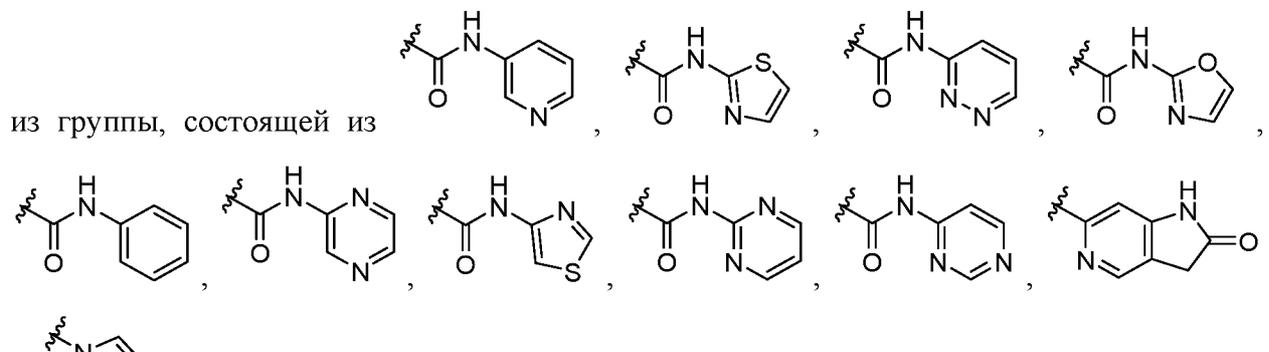
и , один из R^{8c} и R^{9c} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 , и R^{14c} представляет собой Cl, то

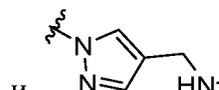
R^{15c} представляет собой H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный

одним или несколькими из галогена или циано, C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или $-OR^{6c}$.

[0302] В некоторых вариантах осуществления, если X^{1c} представляет собой N, X^{2c} представляет собой CH, X^{3c} представляет собой N, X^{4c} представляет собой CCN_3 , X^{5c} представляет собой CH, X^{6c} представляет собой CH, R^{1c} представляет собой H, R^{7c} выбран

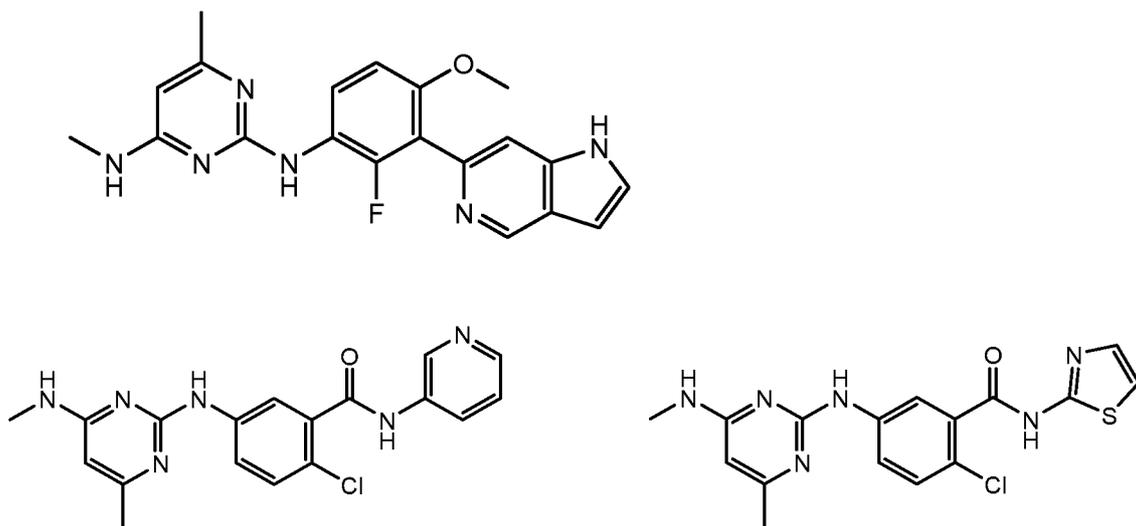
из группы, состоящей из

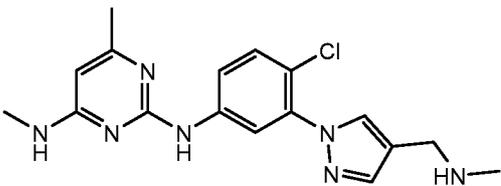
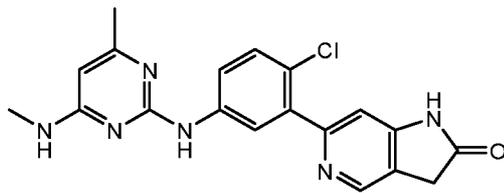
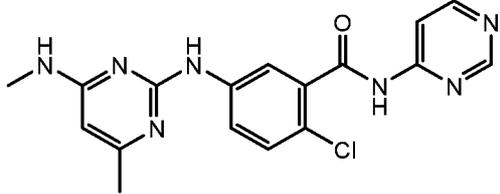
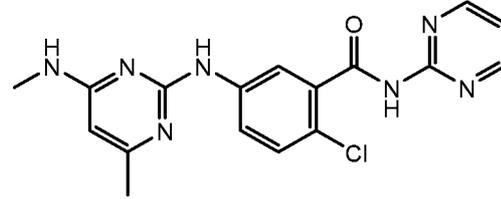
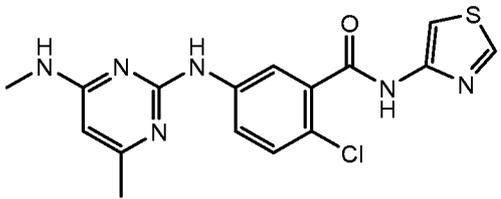
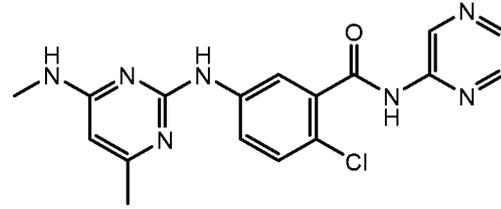
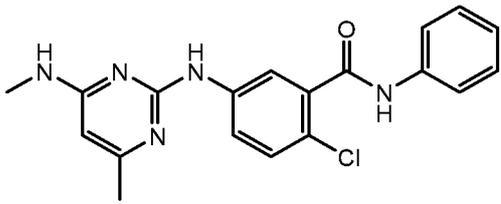
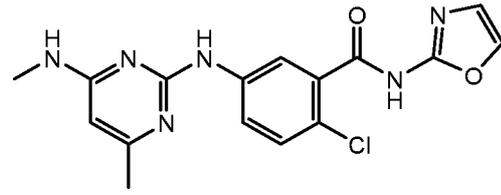
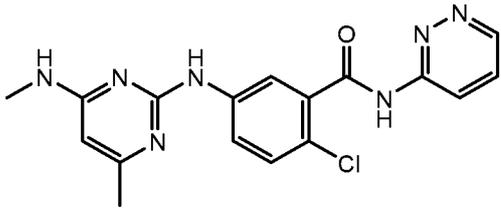


и , один из R^{8c} и R^{9c} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 , и R^{14c} представляет собой Cl, то

R^{15c} представляет собой галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или $-OR^{6c}$.

[0303] В некоторых вариантах осуществления соединение не представляет собой одно из следующих соединений:





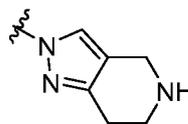
И

[0304] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (II''') или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль

соединения или таутомера.

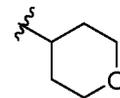
[0305] В некоторых вариантах осуществления, если X^{5c} представляет собой CH , X^{7c}

представляет собой CH , R^{7c} представляет собой



, один из R^{8c} и R^{9c}

представляет собой H , а другой представляет собой CH_3 , R^{10c} представляет собой

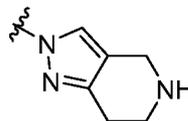


, и R^{14c} представляет собой OCH_3 , то

R^{15c} представляет собой H , галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или $-OR^{6c}$.

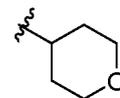
[0306] В некоторых вариантах осуществления, если X^{5c} представляет собой CH , X^{7c}

представляет собой CH , R^{7c} представляет собой



, один из R^{8c} и R^{9c}

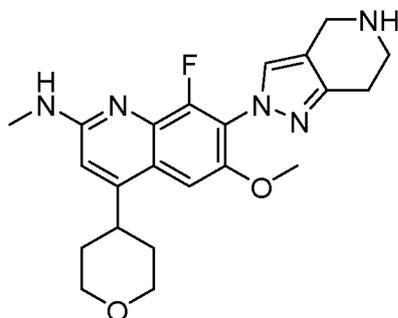
представляет собой H , а другой представляет собой CH_3 , R^{10c} представляет собой



, и R^{14c} представляет собой OCH_3 , то

R^{15c} представляет собой H , Cl , Br , циано, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или $-OR^{6c}$.

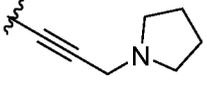
[0307] В некоторых вариантах осуществления соединение не представляет собой



[0308] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (III''') или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера.

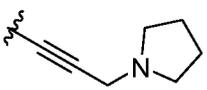
[0309] В некоторых вариантах осуществления, если X^{5c} представляет собой CH , X^{8c}

представляет собой $CR^{11c}R^{12c}$, в котором R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому

они присоединены, образуют циклобутил, R^{7c} представляет собой , один из R^{8c} и R^{9c} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 , и R^{14c} представляет собой OCH_3 , то

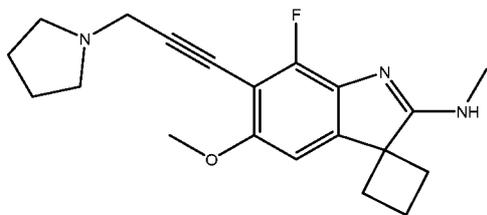
R^{15c} представляет собой H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или $-OR^{6c}$.

[0310] В некоторых вариантах осуществления, если X^{5c} представляет собой CH , X^{8c} представляет собой $CR^{11c}R^{12c}$, в котором R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому

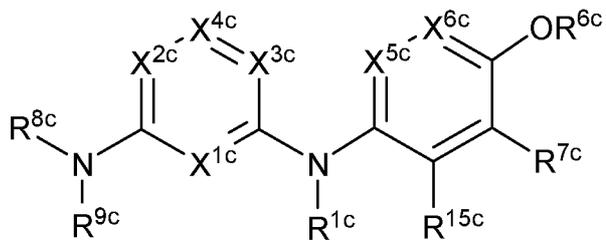
они присоединены, образуют циклобутил, R^{7c} представляет собой , один из R^{8c} и R^{9c} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 , и R^{14c} представляет собой OCH_3 , то

R^{15c} представляет собой H, Cl, Br, циано, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или $-OR^{6c}$.

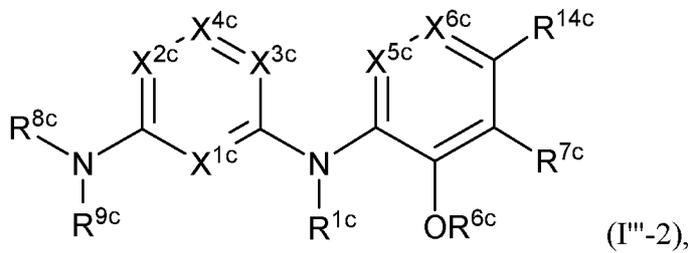
[0311] В некоторых вариантах осуществления соединение не представляет собой



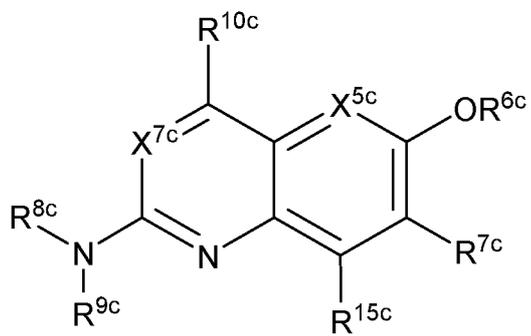
[0312] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой Br. В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой



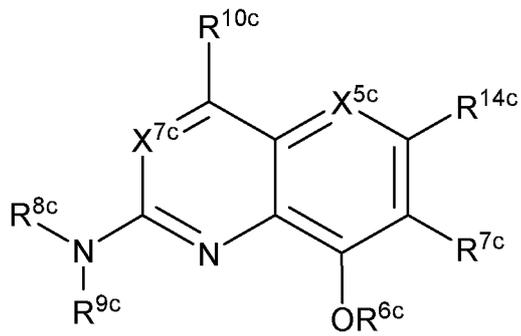
(I'''-1),



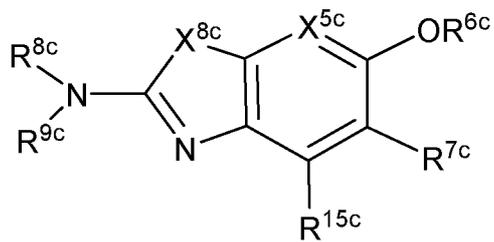
(I'''-2),



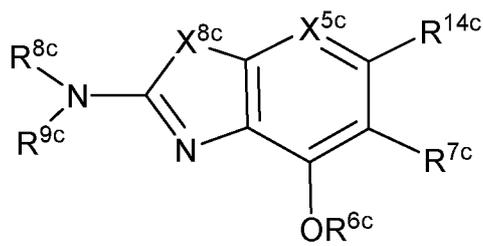
(II'''-1),



(II'''-2),



(III'''-1) или



(III'''-2),

его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где X^{1c} представляет собой N или CR^{2c} ;

X^{2c} представляет собой N или CR^{3c} ;

X^{3c} представляет собой N или CR^{4c} ;

X^{4c} представляет собой N или CR^{5c} ;

каждый из X^{5c} , X^{6c} и X^{7c} независимо представляет собой N или CH;

R^{1c} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый из R^{2c} , R^{3c} , R^{4c} и R^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, $NR^{ac}R^{bc}$, $C(O)NR^{ac}R^{bc}$, $NR^{ac}C(O)R^{bc}$, $C(O)OR^{ac}$, $OC(O)R^{ac}$, $OC(O)NR^{ac}R^{bc}$, $NR^{ac}C(O)OR^{bc}$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^{ac} или $NR^{ac}R^{bc}$, в которых каждый из R^{ac} и R^{bc} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{6c} представляет собой $-Q^{1c}-T^{1c}$, в котором Q^{1c} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{1c} представляет собой H, галоген, циано или R^{S1c} , в котором R^{S1c} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1c} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{cc}$, $-C(O)OR^{cc}$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-NR^{cc}C(O)R^{dc}$, $-C(O)NR^{cc}R^{dc}$, $-NR^{cc}C(O)OR^{dc}$, $-OC(O)NR^{cc}R^{dc}$, $NR^{cc}R^{dc}$ или C_1 - C_6 алкоксила, в которых каждый из R^{cc} и R^{dc} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{7c} представляет собой $-Q^{2c}-T^{2c}$, в котором Q^{2c} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино, и T^{2c} представляет собой H, галоген, циано, OR^{ec} , OR^{fc} , $C(O)R^{fc}$, $NR^{ec}R^{fc}$, $C(O)NR^{ec}R^{fc}$, $NR^{ec}C(O)R^{fc}$, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и при этом C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3c}-T^{3c}$, где каждый Q^{3c} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{3c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ec} , OR^{fc} , $C(O)R^{fc}$, $C(O)OR^{fc}$, $OC(O)R^{fc}$, $S(O)_2R^{fc}$, $NR^{fc}R^{gc}$, $OC(O)NR^{fc}R^{gc}$, $NR^{fc}C(O)OR^{gc}$, $C(O)NR^{fc}R^{gc}$ и $NR^{fc}C(O)R^{gc}$; или $-Q^{3c}-T^{3c}$ представляет собой оксо;

каждый R^{ec} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно

замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила;

каждый из R^{fc} и R^{gc} независимо представляет собой -Q^{6c}-T^{6c}, в котором Q^{6c} представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкоксила, и T^{6c} представляет собой H, галоген, OR^{m1c}, NR^{m1c}R^{m2c}, NR^{m1c}C(O)R^{m2c}, C(O)NR^{m1c}R^{m2c}, C(O)R^{m1c}, C(O)OR^{m1c}, NR^{m1c}C(O)OR^{m2c}, OC(O)NR^{m1c}R^{m2c}, S(O)₂R^{m1c}, S(O)₂NR^{m1c}R^{m2c} или R^{S3c}, в которых каждый из R^{m1c} и R^{m2c} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, и R^{S3c} представляет собой C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3c} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{7c}-T^{7c}, где каждый Q^{7c} независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T^{7c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{n1c}, C(O)R^{n1c}, C(O)OR^{n1c}, OC(O)R^{n1c}, S(O)₂R^{n1c}, NR^{n1c}R^{n2c}, OC(O)NR^{n1c}R^{n2c}, NR^{n1c}C(O)OR^{n2c}, C(O)NR^{n1c}R^{n2c} и NR^{n1c}C(O)R^{n2c}, причем каждый из R^{n1c} и R^{n2c} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил; или -Q^{7c}-T^{7c} представляет собой оксо; R^{8c} представляет собой H или C₁-C₆алкил;

R^{9c} представляет собой -Q^{4c}-T^{4c}, в котором Q^{4c} представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкоксила, и T^{4c} представляет собой H, галоген, OR^{hc}, NR^{hc}R^{ic}, NR^{hc}C(O)R^{ic}, C(O)NR^{hc}R^{ic}, C(O)R^{hc}, C(O)OR^{hc}, NR^{hc}C(O)OR^{ic}, OC(O)NR^{hc}R^{ic}, S(O)₂R^{hc}, S(O)₂NR^{hc}R^{ic} или R^{S2c}, в которых каждый из R^{hc} и R^{ic} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, и R^{S2c} представляет собой C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2c} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{5c}-T^{5c}, где каждый Q^{5c} независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{jc}, C(O)R^{jc}, C(O)OR^{jc}, OC(O)R^{jc}, S(O)₂R^{jc}, NR^{jc}R^{kc}, OC(O)NR^{jc}R^{kc}, NR^{jc}C(O)OR^{kc}, C(O)NR^{jc}R^{kc} и NR^{jc}C(O)R^{kc}, причем каждый из R^{jc} и R^{kc} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил; или -Q^{5c}-T^{5c} представляет собой оксо;

R¹⁰ представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый из C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-

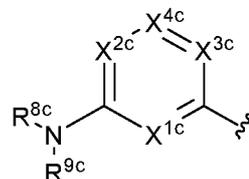
C_8 циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкокси, $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ или $NR^{jc}C(O)R^{kc}$; и

R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила;

каждый из R^{14c} и R^{15c} независимо представляет собой H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано.

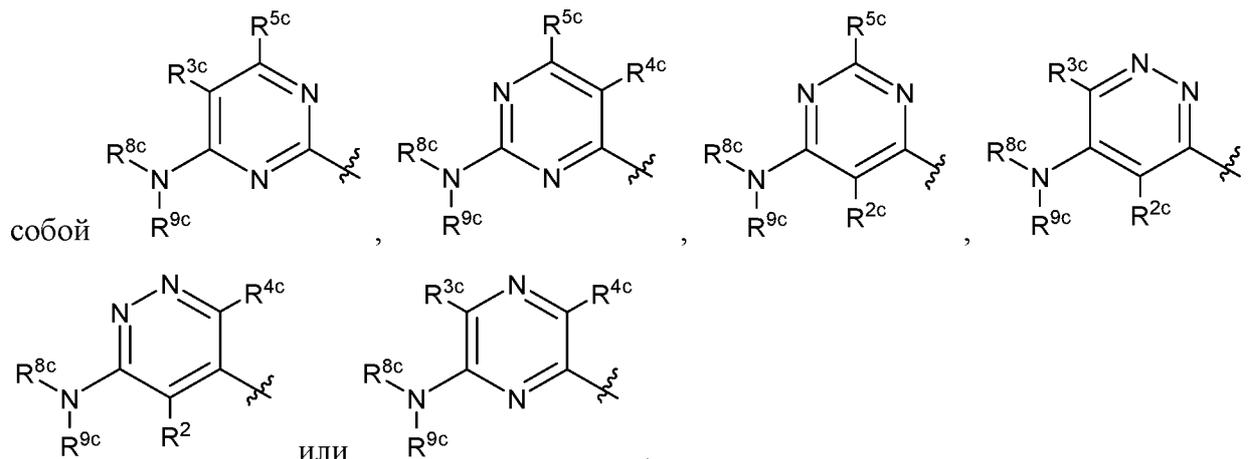
[0317] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I'''-1) или (I'''-2), его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера.

[0318] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X^{1c} , X^{2c} , X^{3c} и X^{4c} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X^{1c} и X^{3c} представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления X^{1c} и X^{3c} представляют собой N, X^{2c} представляет собой CR^{3c} , и X^{4c} представляет собой CR^{5c} .



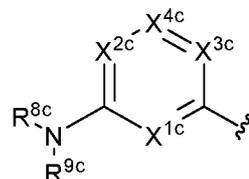
[0319] В некоторых вариантах осуществления

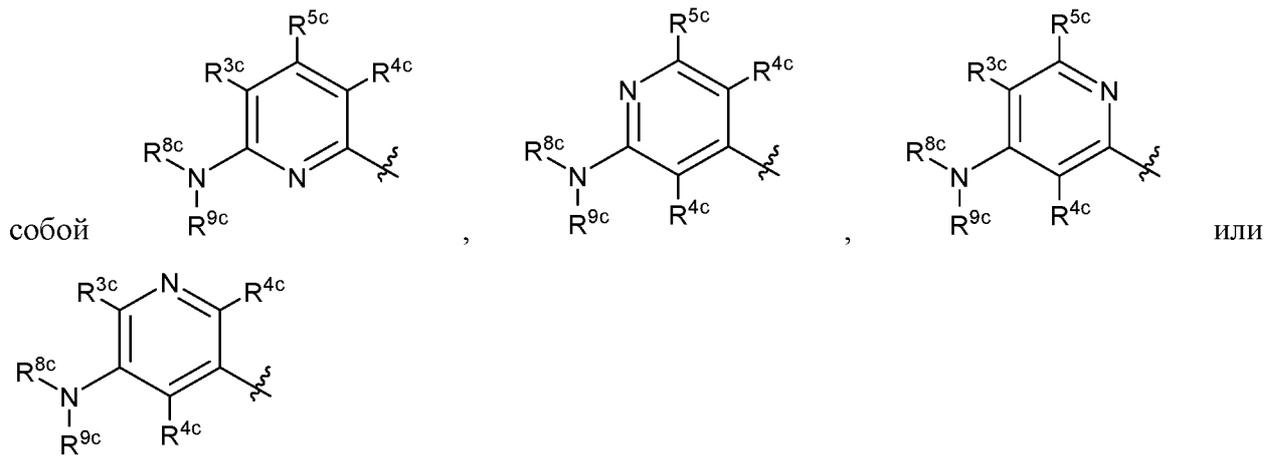
представляет



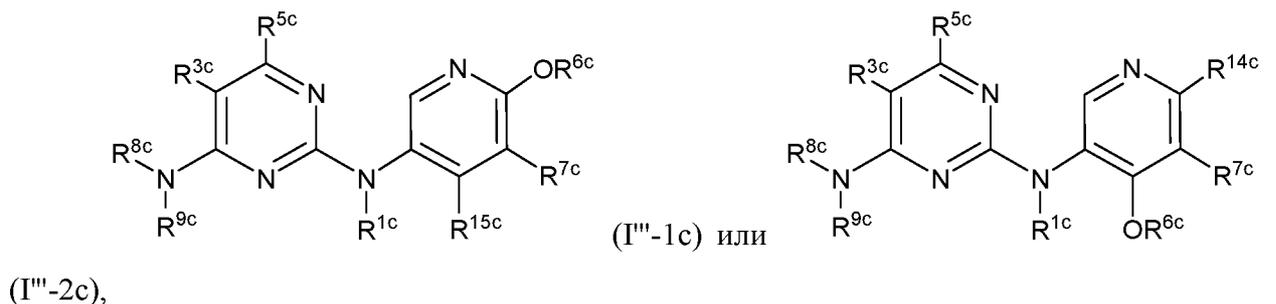
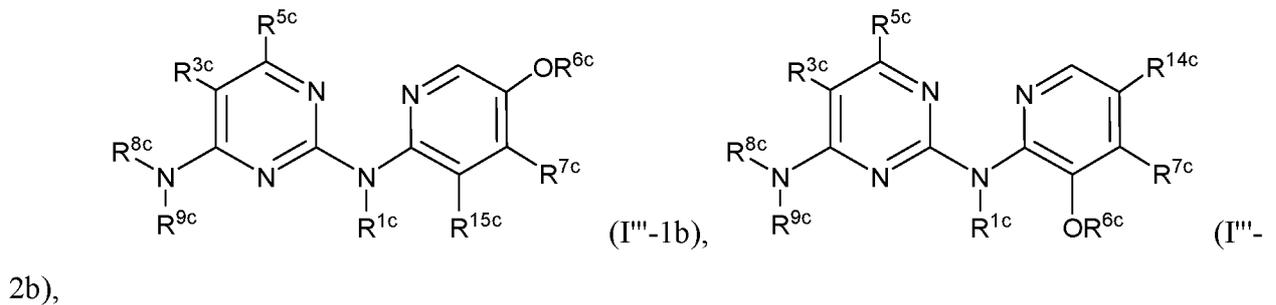
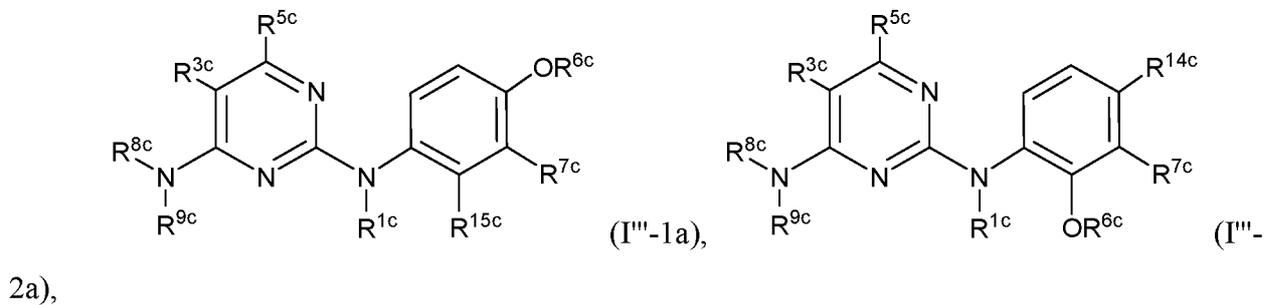
[0320] В некоторых вариантах осуществления

представляет





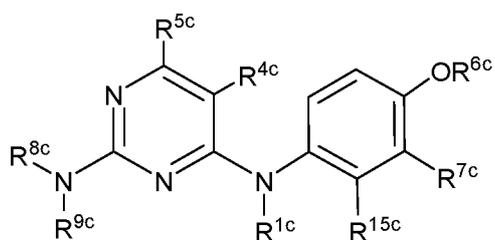
[0321] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I^{'''}-1a), (I^{'''}-2a), (I^{'''}-1b), (I^{'''}-2b), (I^{'''}-1c) или (I^{'''}-2c):



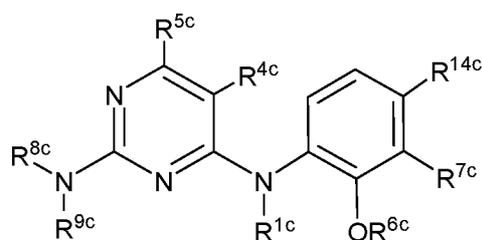
его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера.

[0322] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^{3c} и R^{5c} не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{3c} и R^{5c} не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H или галоген.

[0323] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I^{'''}-1d), (I^{'''}-2d), (I^{'''}-1e), (I^{'''}-2e), (I^{'''}-1f) или (I^{'''}-2f):

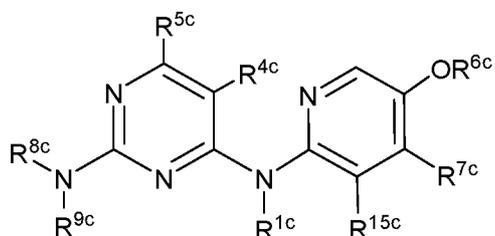


(I'''-1d),

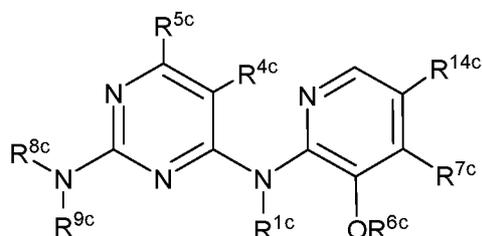


(I'''-

2d),

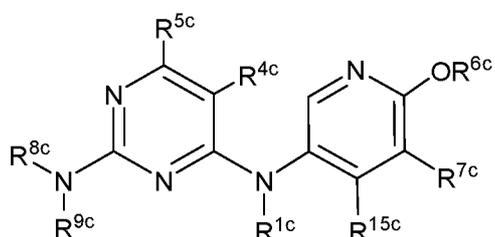


(I'''-1e),

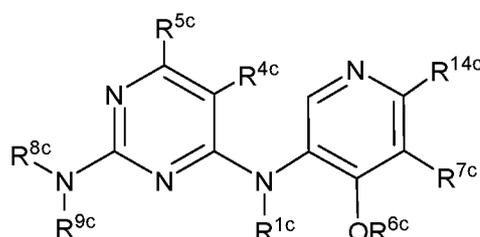


(I'''-

2e),



(I'''-1f) или

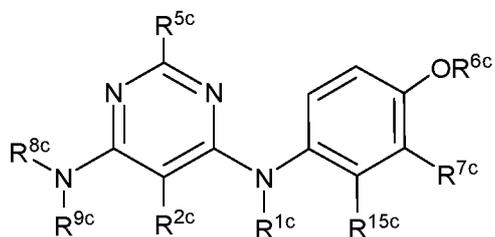


(I'''-2f),

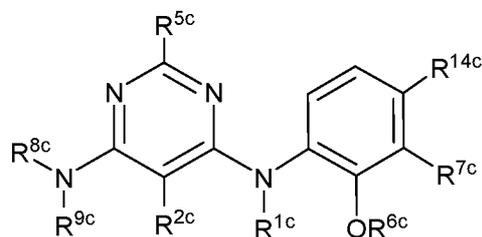
его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера.

[0324] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^{4c} и R^{5c} не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{4c} и R^{5c} не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{4c} представляет собой H, C₁-C₆алкил или галоген.

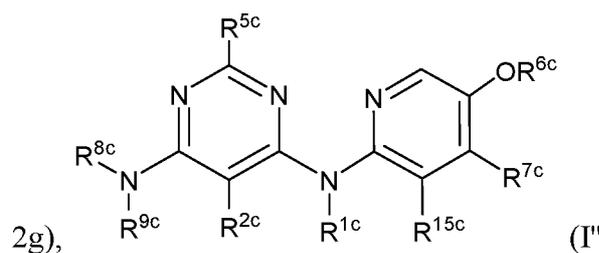
[0325] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I'''-1g), (I'''-2g), (I'''-1h), (I'''-2h), (I'''-1i) или (I'''-2i):



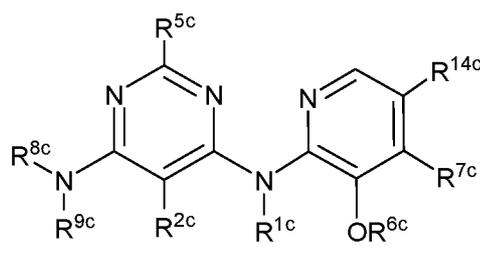
(I'''-1g),



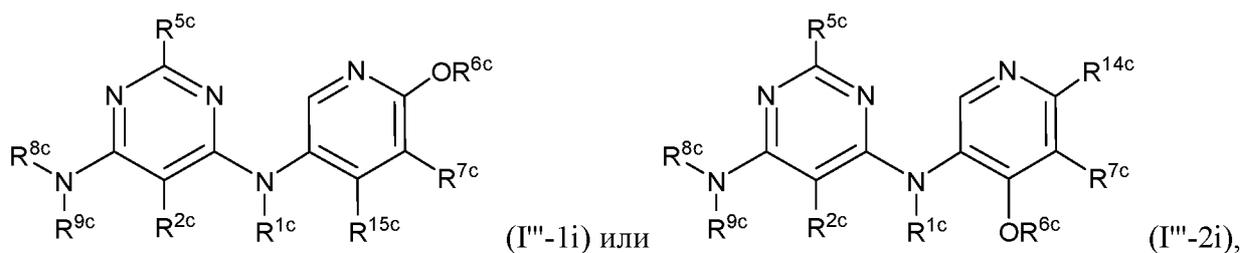
(I'''-



(I'''-1h),



(I'''-2h),



его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера.

[0326] В некоторых вариантах осуществления не более чем один из R^{2c} и R^{5c} не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{2c} и R^{5c} не представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0327] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (III'-1) или (III'-2), его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера.

[0328] В некоторых вариантах осуществления каждый из X^{5c} , X^{6c} и X^{7c} представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X^{5c} , X^{6c} и X^{7c} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления не более чем один из X^{5c} , X^{6c} и X^{7c} представляет собой N.

[0329] В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R^{10} присоединен к бициклической группе формулы (III'-1) или (III'-2) посредством углерод-углеродной связи. В некоторых вариантах осуществления R^{10} присоединен к бициклической группе формулы (III'-1) или (III'-2) посредством углерод-азотной связи.

[0330] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (III'-1) или (III'-2), его таутомер или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера.

[0331] В некоторых вариантах осуществления R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, амина, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0332] В некоторых вариантах осуществления R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_4 - C_8 циклоалкил, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, амина, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

[0333] В некоторых вариантах осуществления каждый из X^{5c} и X^{6c} представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления каждый из X^{5c} и X^{6c} представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления один из X^{5c} и X^{6c} представляет собой СН, а

другой представляет собой СН.

[0334] В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой $-Q^{1c}-T^{1c}$, в котором Q^{1c} представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, и T^{1c} представляет собой H, галоген, циано или R^{S1c} , в котором R^{S1c} представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1c} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, $NR^{cc}R^{dc}$ или C_1-C_6 алкоксила.

[0335] В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой C_1-C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой $-CH_3$.

[0336] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой $-Q^{2c}-T^{2c}$, в котором Q^{2c} представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, амина, моно- или диалкиламино, и T^{2c} представляет собой $C(O)NR^{ec}R^{fc}$.

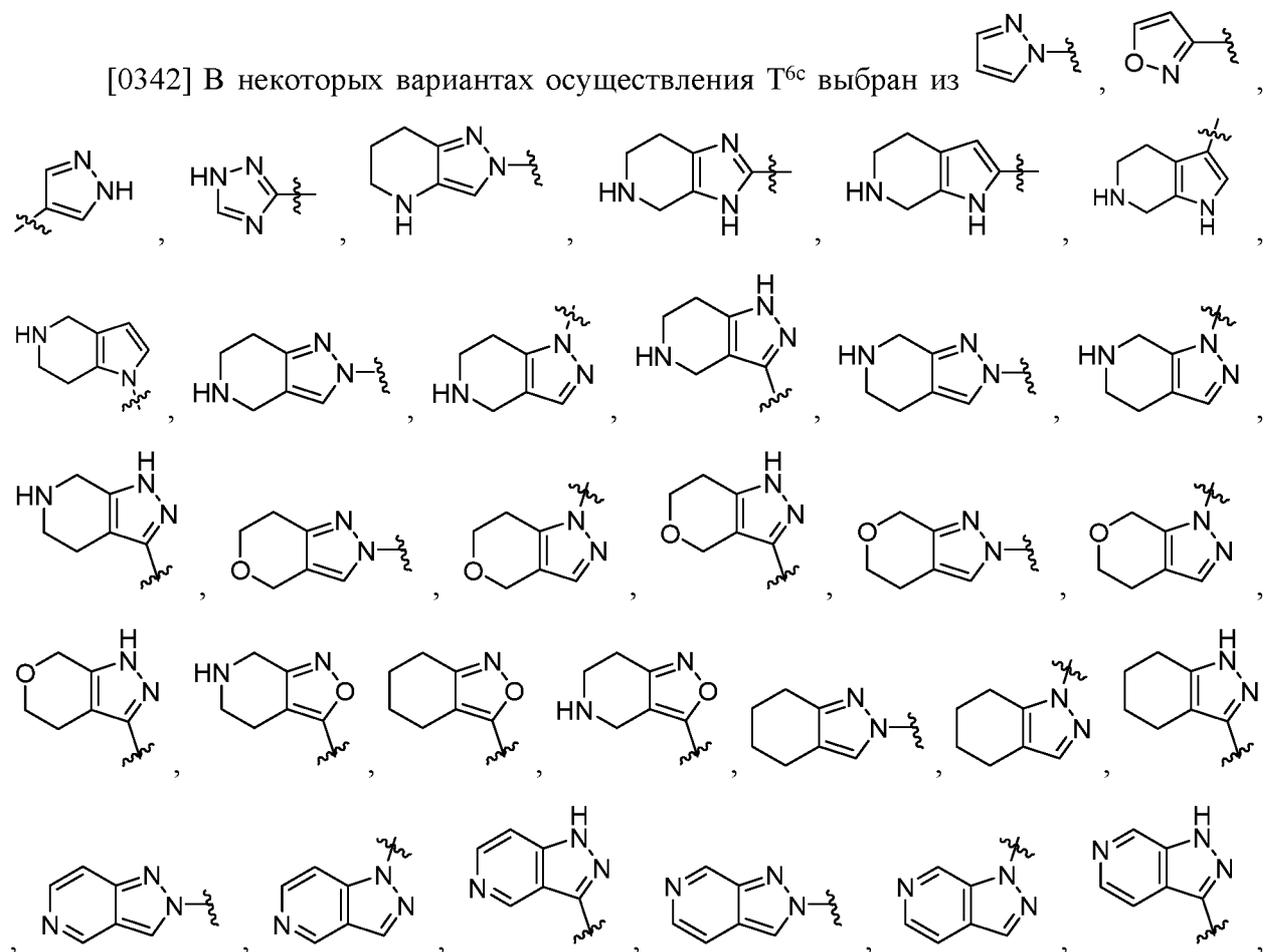
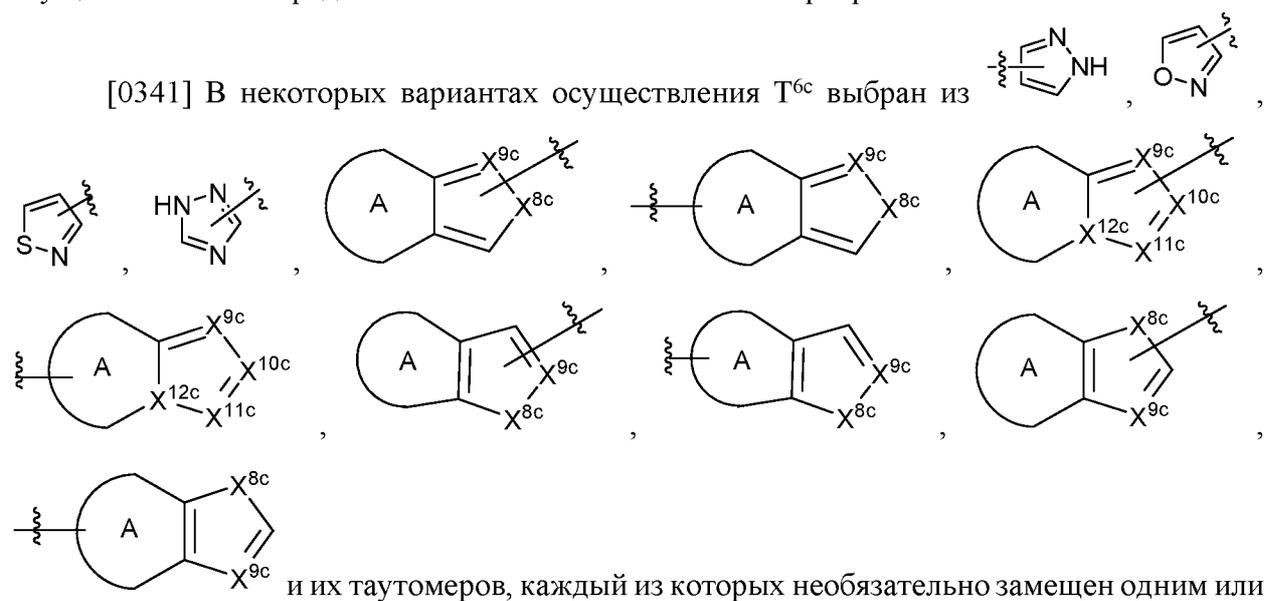
[0337] В некоторых вариантах осуществления Q^{2c} представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления R^{ec} представляет собой H.

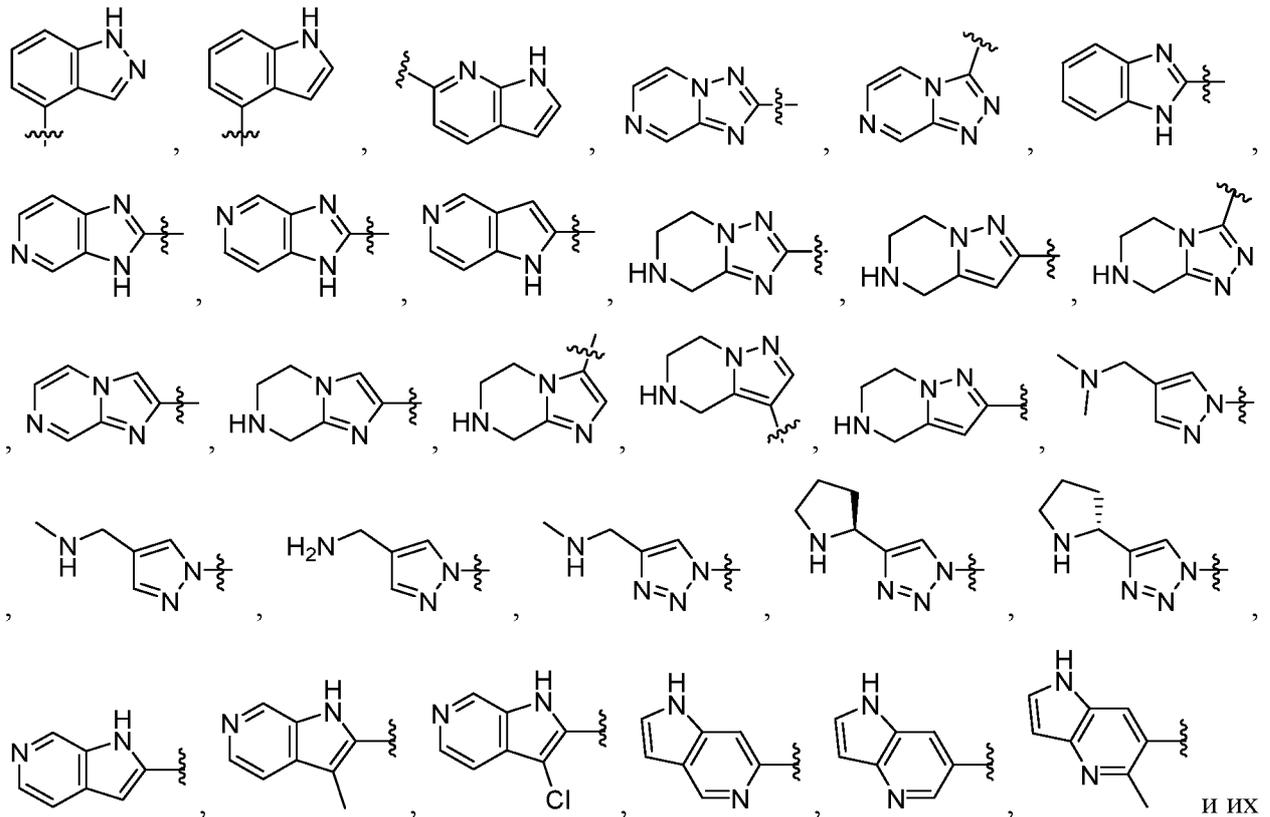
[0338] В некоторых вариантах осуществления R^{fc} представляет собой $-Q^{6c}-T^{6c}$, в котором Q^{6c} представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^{6c} представляет собой H, $NR^{m1c}R^{m2c}$ или R^{S3c} , в которых каждый из R^{m1c} и R^{m2c} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или $-(C_1-C_6$ алкил)- R^{S3c} , и R^{S3c} представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3c} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{7c}-T^{7c}$.

[0339] В некоторых вариантах осуществления R^{fc} представляет собой $-Q^{6c}-T^{6c}$, в котором Q^{6c} представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^{6c} представляет собой H, $NR^{m1c}R^{m2c}$ или R^{S3c} , в котором каждый из R^{m1c} и R^{m2c} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил, и R^{S3c} представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3c} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{7c}-T^{7c}$.

[0340] В некоторых вариантах осуществления T^{6c} представляет собой 8-12-членный бициклический гетероциклоалкил, который содержит 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом. В некоторых вариантах осуществления T^{6c} представляет собой 8-12-членный бициклический гетероциклоалкил, который содержит 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом, в котором 5- или 6-членное

арильное или гетероарильное кольцо присоединено к Q^{2c} . В некоторых вариантах осуществления T^{6c} представляет собой 5-10-членный гетероарил.



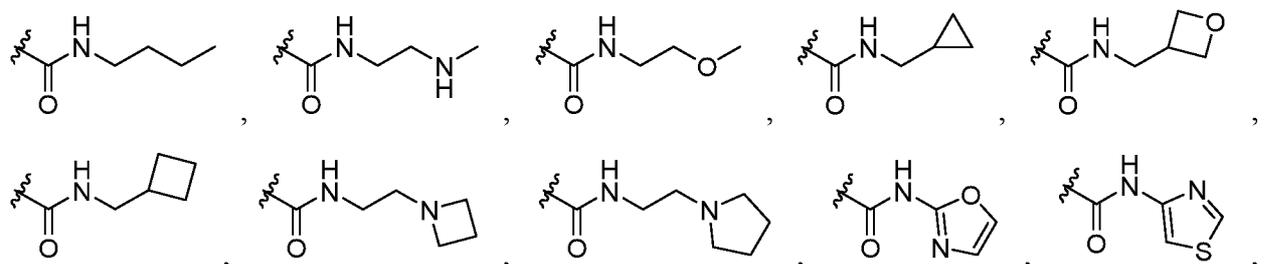


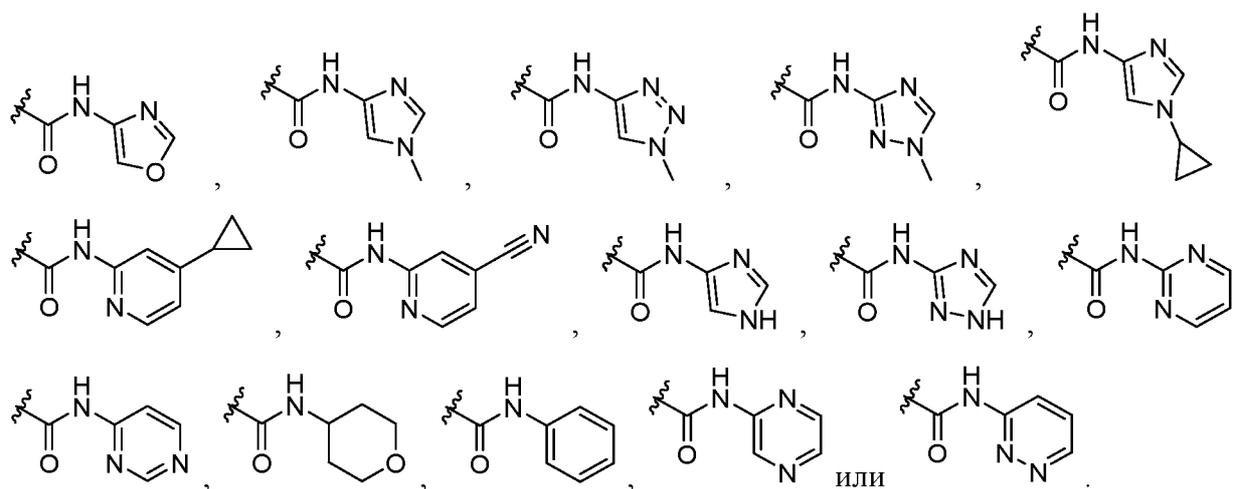
таутомеров, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{7c}-T^{7c}$.

[0343] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^{7c} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{7c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{n1c} , $C(O)R^{n1c}$, $C(O)OR^{n1c}$, $OC(O)R^{n1c}$, $S(O)_2R^{n1c}$, $NR^{n1c}R^{n2c}$, $OC(O)NR^{n1c}R^{n2c}$, $NR^{n1c}C(O)OR^{n2c}$, $C(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ и $NR^{n1c}C(O)R^{n2c}$, причем каждый из R^{n1c} и R^{n2c} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^{7c}-T^{7c}$ представляет собой оксо.

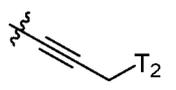
[0344] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^{7c} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{7c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила и $NR^{n1c}R^{n2c}$, причем каждый из R^{n1c} и R^{n2c} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

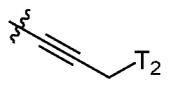
[0345] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой

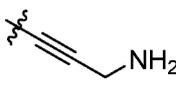




[0346] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой $-Q^{2c}-T^{2c}$, в котором Q^{2c} представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1-C_6 алкоксила, и каждый T^{2c} независимо представляет собой H, OR^{ec} , OR^{fc} , $NR^{ec}R^{fc}$, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил.

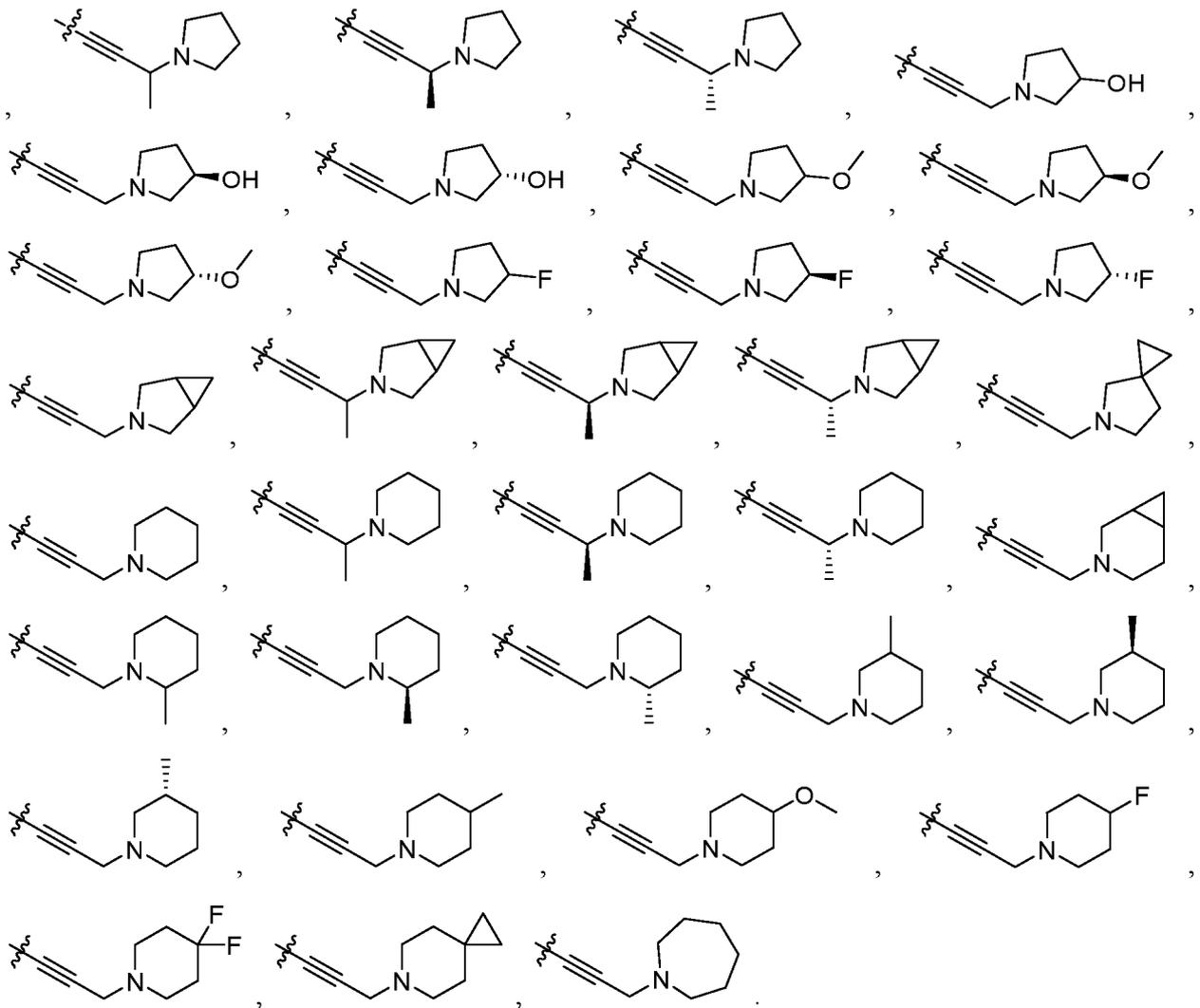
[0347] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой , где T^{2c} представляет собой H, галоген, циано, OR^{ec} , OR^{fc} , $C(O)R^{fc}$, $NR^{ec}R^{fc}$, $C(O)NR^{ec}R^{fc}$, $NR^{ec}C(O)R^{fc}$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1-C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{cc}$, C_1-C_6 алкоксила или C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{cc}R^{dc}$.

[0348] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой , где T^{2c} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, гидроксила, C_1-C_6 алкоксила или C_1-C_6 алкила.

[0349] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой  NH_2

Chemical structures for [0349] showing various amine linkers with different heterocyclic and aliphatic groups:

- 1. Alkyne with a primary amine group.
- 2. Alkyne with a secondary amine group.
- 3. Alkyne with a secondary amine group and a methoxy group.
- 4. Alkyne with a secondary amine group in a four-membered ring.
- 5. Alkyne with a secondary amine group in a five-membered ring.
- 6. Alkyne with a secondary amine group in a bicyclic system.
- 7. Alkyne with a secondary amine group in a five-membered ring.
- 8. Alkyne with a secondary amine group in a five-membered ring.
- 9. Alkyne with a secondary amine group in a five-membered ring.
- 10. Alkyne with a secondary amine group in a five-membered ring.



[0350] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой OR^{ec} .

[0351] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой OR^{fc} .

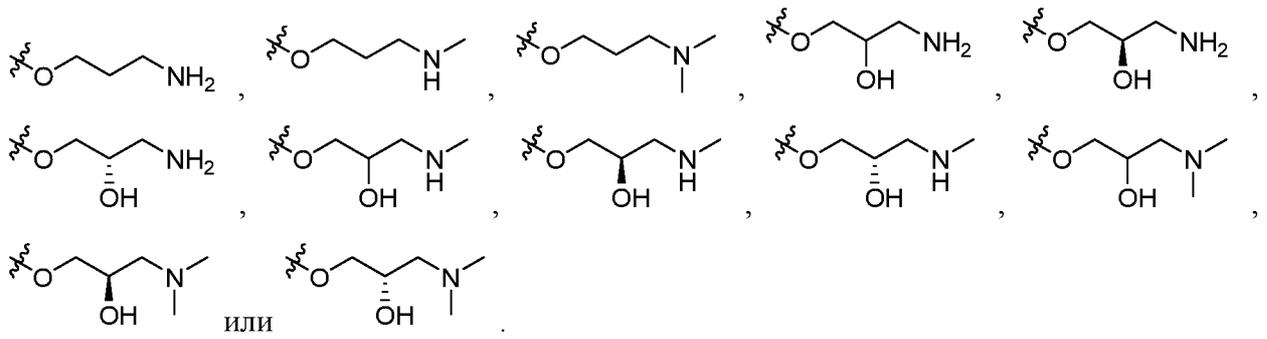
[0352] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой $O-Q^{6c}-NR^{m1c}R^{m2c}$. В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой $O-Q^{6c}-NH-(C_1-C_6\text{алкил})-R^{S3c}$.

[0353] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой $-CH_2-T^{2c}$, где T^{2c} представляет собой H, галоген, циано, OR^{ec} , OR^{fc} , $C(O)R^{fc}$, $NR^{7c}R^{fc}$, $C(O)NR^{ec}R^{fc}$, $NR^{ec}C(O)R^{fc}$, C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_6-C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C_1-C_6 галогеналкила, $-SO_2R^{cc}$, C_1-C_6 алкоксила или C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $NR^{cc}R^{dc}$.

[0354] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой $-CH_2-OR_8$.

[0355] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой $-CH_2-NR_7R_8$.

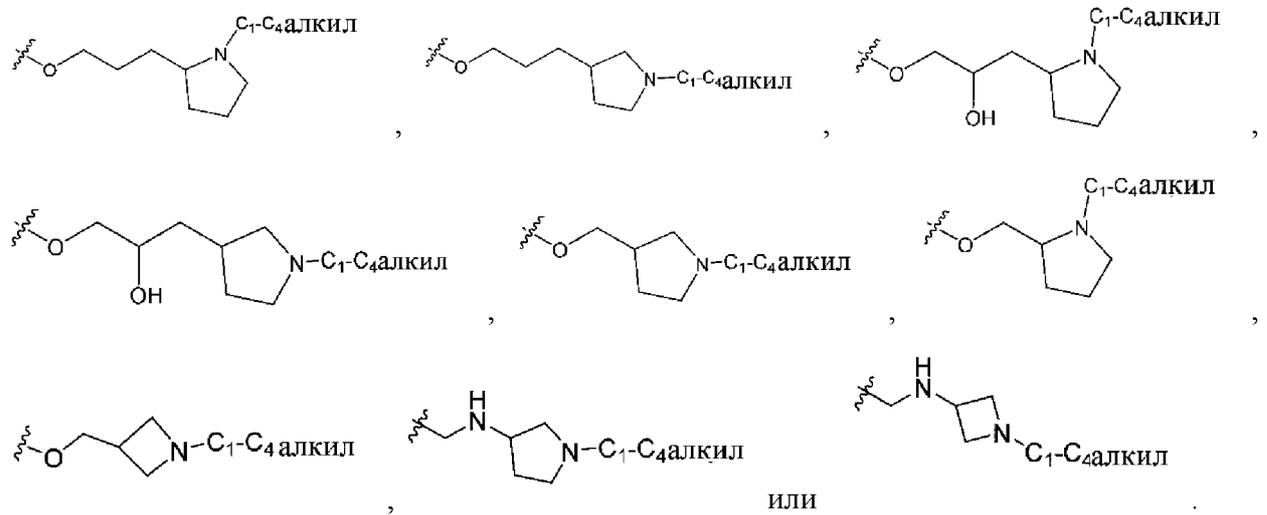
[0356] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой



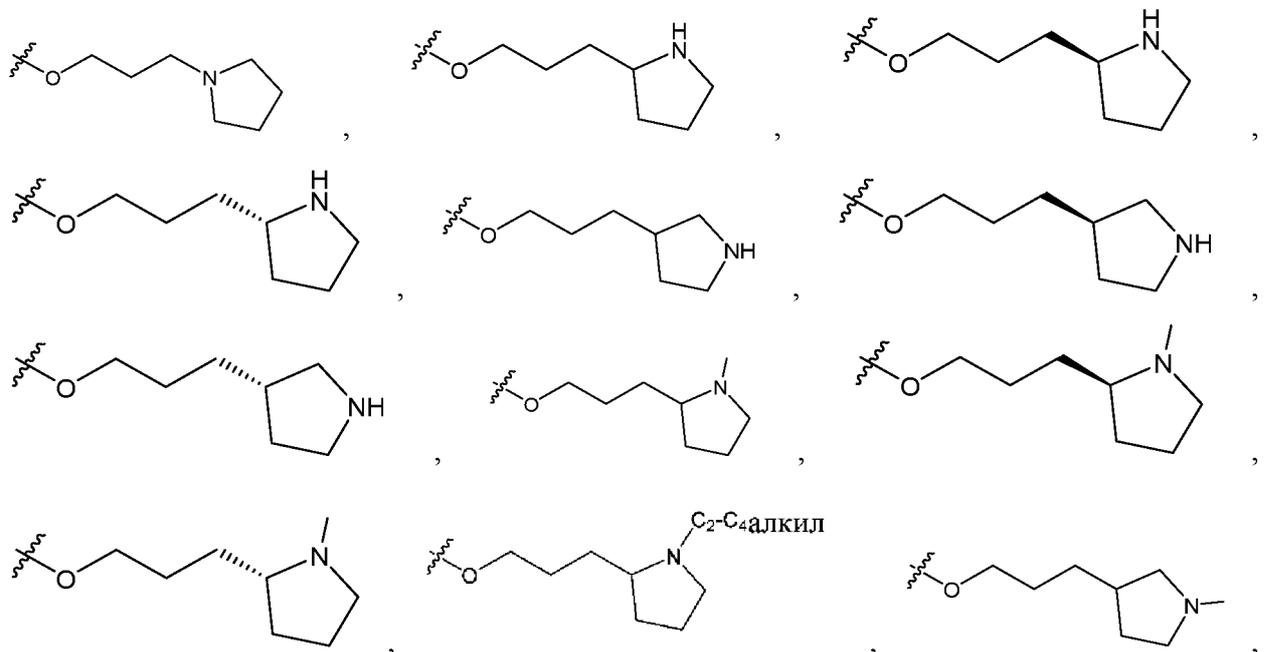
[0357] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой

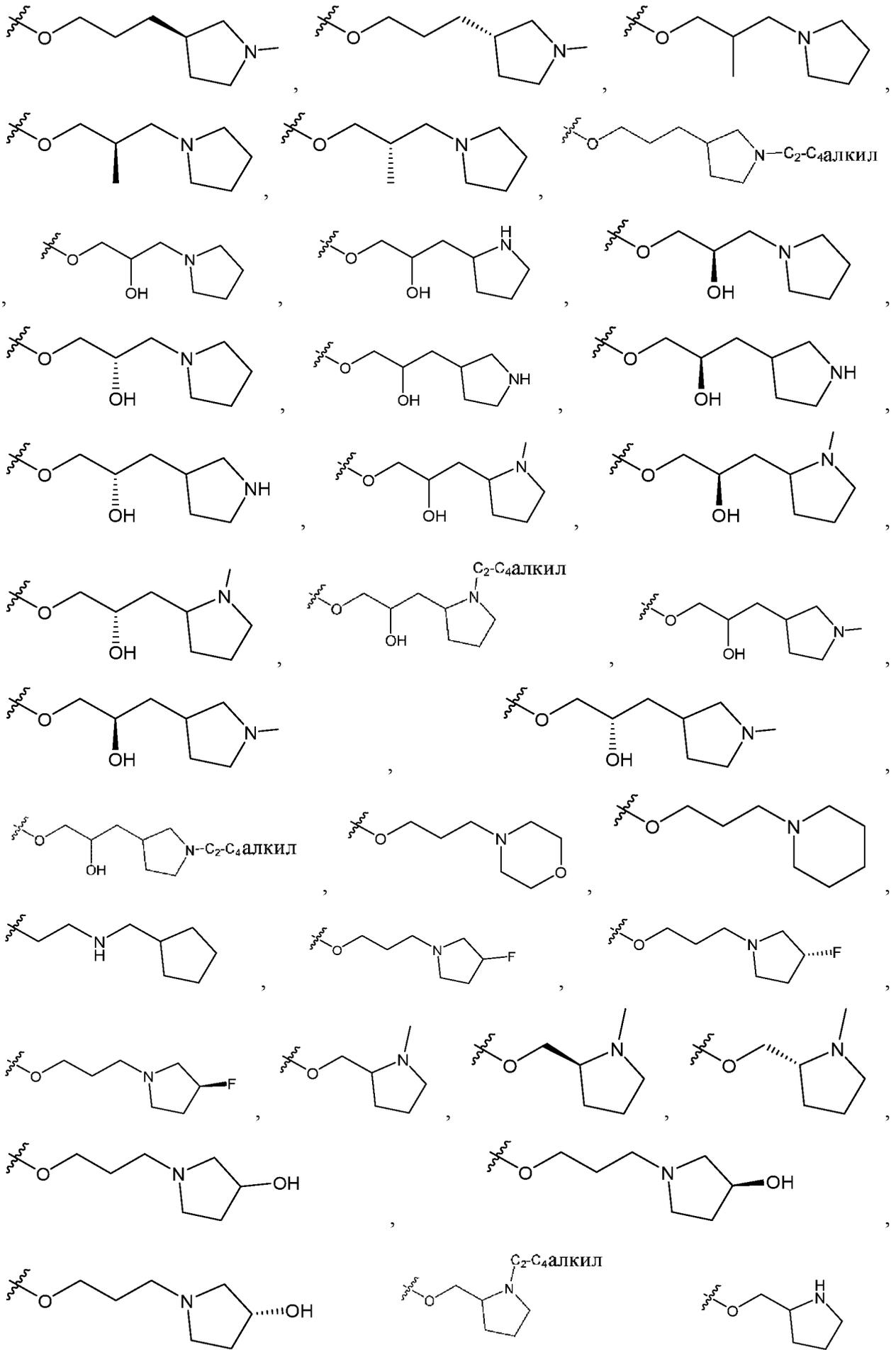


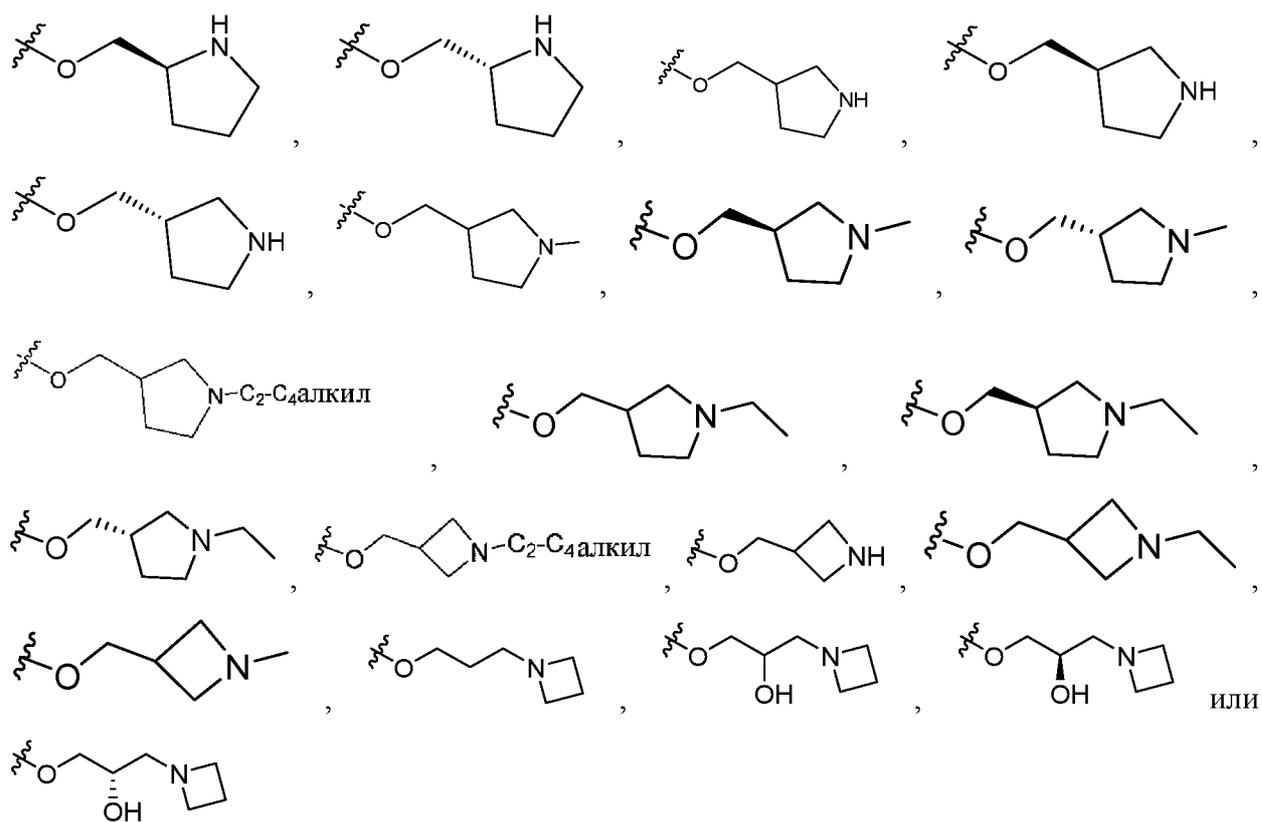
[0358] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой



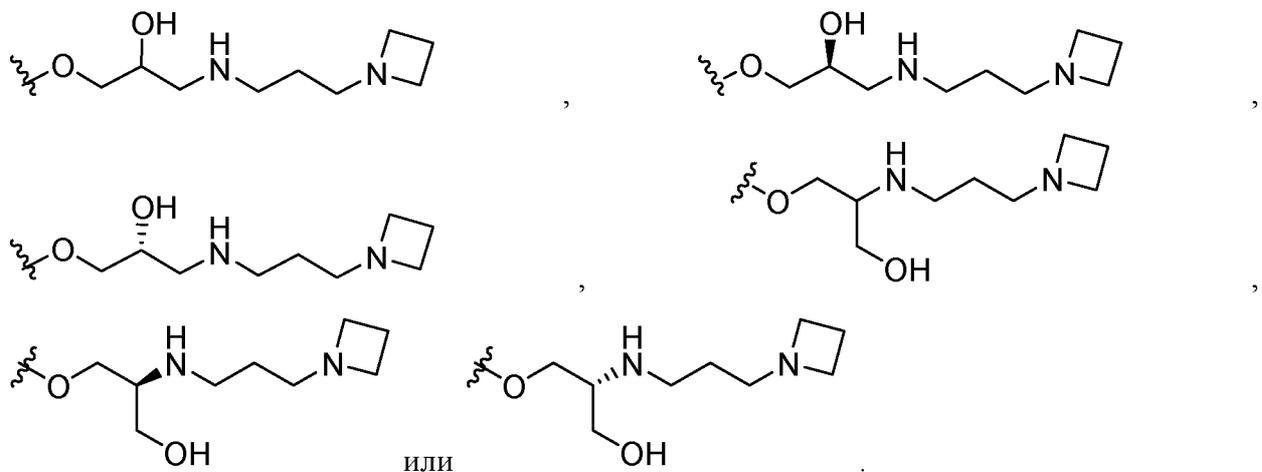
[0359] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой



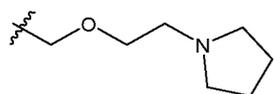




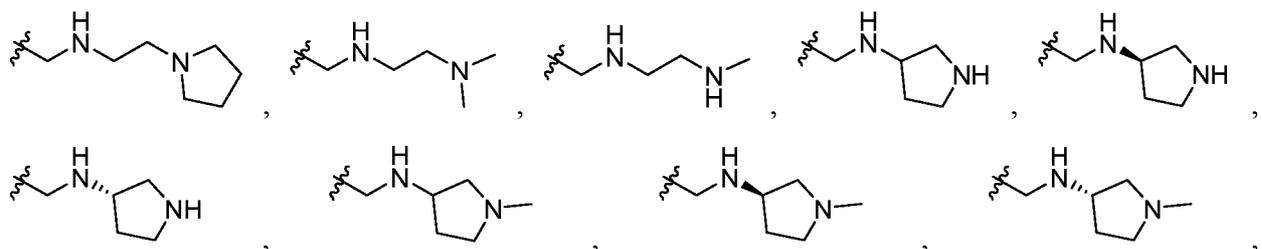
[0360] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой

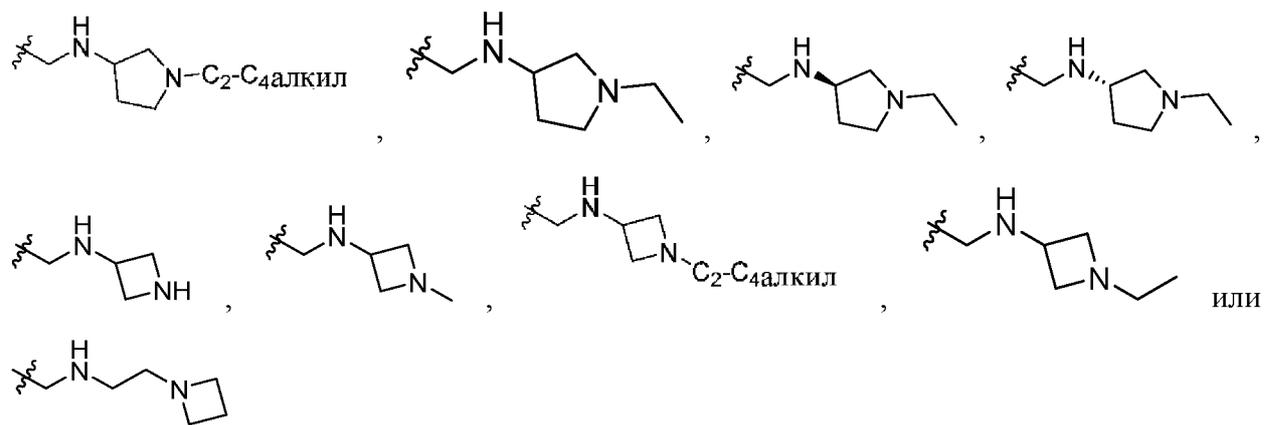


[0361] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой



[0362] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой





[0363] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{8c} и R^{9c} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{8c} и R^{9c} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{8c} представляет собой H.

[0364] В некоторых вариантах осуществления R^{9c} представляет собой $-Q^{4c}-T^{4c}$, в котором Q^{4c} представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила, и T^{4c} представляет собой H, галоген, OR^{hc} , $NR^{hc}R^{ic}$, $NR^{hc}C(O)R^{ic}$, $C(O)NR^{hc}R^{ic}$, $C(O)R^{hc}$, $C(O)OR^{hc}$ или R^{S2c} , в котором R^{S2c} представляет собой C_3-C_8 циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, и R^{S2c} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5c}-T^{5c}$.

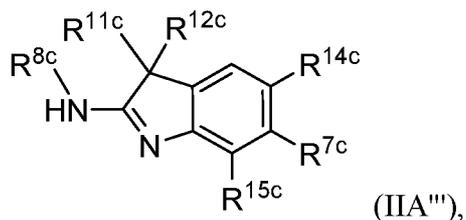
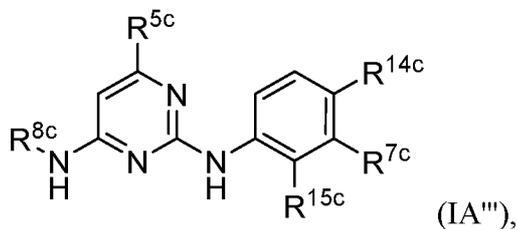
[0365] В некоторых вариантах осуществления каждый Q^{5c} независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый линкер.

[0366] В некоторых вариантах осуществления каждый T^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, OR^{jc} , $C(O)R^{jc}$, $C(O)OR^{jc}$, $NR^{jc}R^{kc}$, $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ и $NR^{jc}C(O)R^{kc}$.

[0367] В некоторых вариантах осуществления R^{9c} представляет собой C_1-C_3 алкил.

[0368] В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил.

[0369] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (IA''') или (IIA'''):



его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически

приемлемая соль таутомера, где:

R^{8c} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{5c} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

каждый из R^{11c} и R^{12c} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, или R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил;

каждый из R^{14c} и R^{15c} независимо представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкоксил;

и

R^{7c} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R^{7cS} ; каждый R^{7cS} независимо представляет собой COOH, оксо, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из оксо, C_1 - C_6 алкила или $NR^{7cSa}R^{7cSb}$; причем каждый из R^{7cSa} и R^{7cSb} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, или R^{7cSa} и R^{7cSb} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 гетероциклоалкил.

[0370] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IA''') или (IIA'''), его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера, где:

R^{8c} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

R^{5c} представляет собой C_1 - C_6 алкил;

каждый из R^{11c} и R^{12c} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, или R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил;

каждый из R^{14c} и R^{15c} независимо представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкоксил;

и

R^{7c} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R^{7cS} ; каждый R^{7cS} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, где C_1 - C_6 алкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $NR^{7cSa}R^{7cSb}$; причем каждый из R^{7cSa} и R^{7cSb} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, или R^{7cSa} и R^{7cSb} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 гетероциклоалкил.

[0371] В некоторых вариантах осуществления R^{8c} представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R^{8c} представляет собой метил.

[0372] В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{5c} представляет собой изопропил.

[0373] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11c} и R^{12c} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11c} и

R^{12c} независимо представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил или гексил. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{11c} и R^{12c} независимо представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил.

[0374] В некоторых вариантах осуществления R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_{12} циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В некоторых вариантах осуществления R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил.

[0375] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой Cl.

[0376] В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^{3c} представляет собой Cl.

[0377] В некоторых вариантах осуществления R^{15c} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{15c} представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{15c} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R^{15c} представляет собой Cl.

[0378] В некоторых вариантах осуществления один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой галоген, а другой представляет собой H или C_1 - C_6 алкоксил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой F или Cl, а другой представляет собой H или C_1 - C_6 алкоксил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой F или Cl, а другой представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой F или Cl, а другой представляет собой метокси.

[0379] В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой галоген, и R^{15c} представляет собой H или C_1 - C_6 алкоксил. В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой F или Cl, и R^{15c} представляет собой H или C_1 - C_6 алкоксил. В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой F или Cl, и R^{15c} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой F или Cl, и R^{15c} представляет собой метокси.

[0380] В некоторых вариантах осуществления R^{15c} представляет собой галоген, и R^{14c} представляет собой H или C_1 - C_6 алкоксил. В некоторых вариантах осуществления R^{15c} представляет собой F или Cl, и R^{14c} представляет собой H или C_1 - C_6 алкоксил. В некоторых вариантах осуществления R^{15c} представляет собой F или Cl, и R^{14c} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{15c} представляет собой F или Cl, и R^{14c} представляет

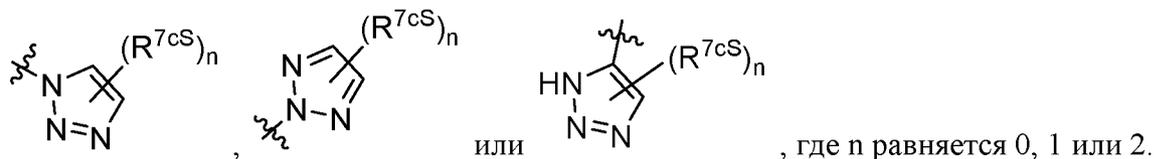
собой метокси.

[0381] В некоторых вариантах осуществления R^{14c} и R^{15c} одновременно представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{14c} и R^{15c} независимо представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{14c} и R^{15c} одновременно представляют собой F. В некоторых вариантах осуществления R^{14c} представляет собой F, и R^{15c} представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{15c} представляет собой F, и R^{14c} представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R^{14c} и R^{15c} одновременно представляют собой Cl.

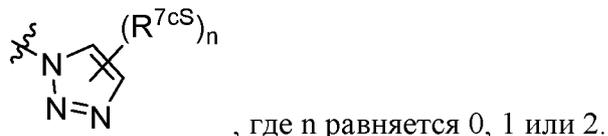
[0382] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R^{7cS} .

[0383] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 3 N, где 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R^{7cS} .

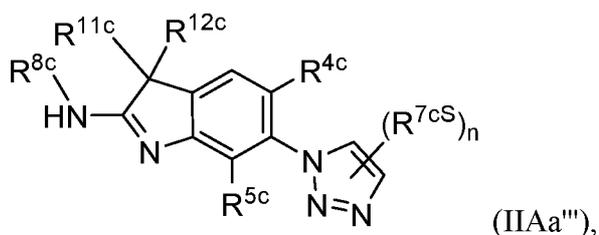
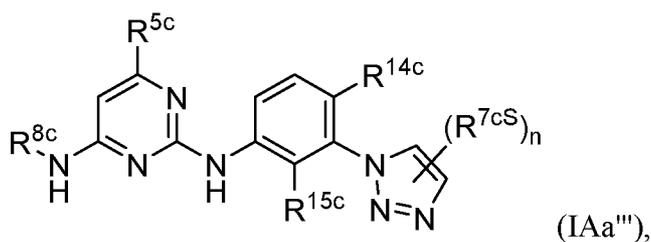
[0384] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой



[0385] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой

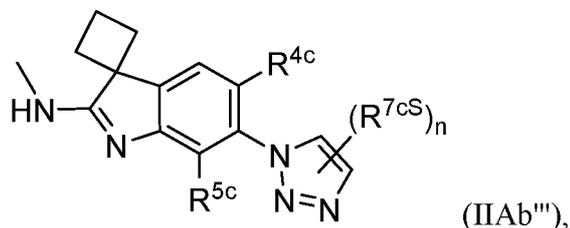
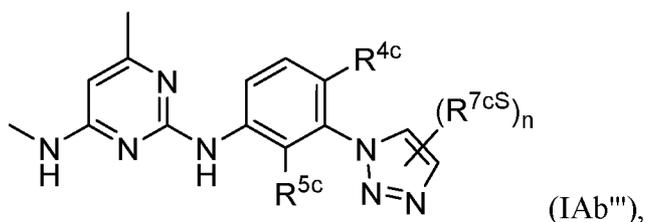


[0386] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IAa''') или (IIAa'''):



его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0387] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IAb''') или (IIAb'''):



его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0388] В некоторых вариантах осуществления n равняется 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления n равняется 1.

[0389] В некоторых вариантах осуществления R^{7c} представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R^{7cS} .

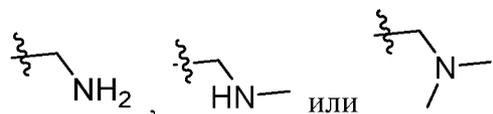
[0390] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой COOH.

[0391] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой оксо.

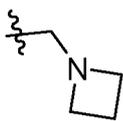
[0392] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил (например, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил, в котором по меньшей мере один H замещен галогеном (например, F, Cl, Br или I)). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой CH_2F , CHF_2 или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой CF_3 .

[0393] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из оксо или $NR^{7cSa}R^{7cSb}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним оксо и одним $NR^{7cSa}R^{7cSb}$.

[0394] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими $NR^{7cSa}R^{7cSb}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой метил, необязательно замещенный одним или несколькими $NR^{7cSa}R^{7cSb}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой



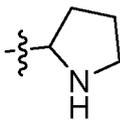
. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере



мере один R^{7cS} представляет собой

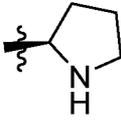
[0395] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из оксо, C_1 - C_6 алкила или $NR^{7cSa}R^{7cSb}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими C_1 - C_6 алкила.

[0396] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими $NR^{7cSa}R^{7cSb}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими $NR^{7cSa}R^{7cSb}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный одним или несколькими $NR^{7cSa}R^{7cSb}$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере



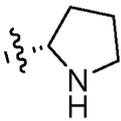
мере один R^{7cS} представляет собой

меньшей мере один R^{7cS} представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления по

осуществления по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой



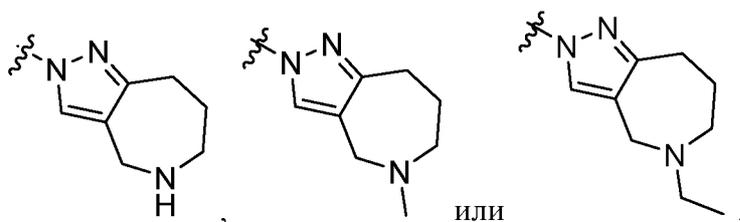
.

[0397] В некоторых вариантах осуществления R^{7cSa} и R^{7cSb} одновременно представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления один из R^{7cSa} и R^{7cSb} представляет собой H, а другой представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления один из R^{7cSa} и R^{7cSb} представляет собой H, а другой представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{7cSa} и R^{7cSb} одновременно представляют собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{7cSa} и R^{7cSb} одновременно представляют собой метил.

[0398] В некоторых вариантах осуществления R^{7cSa} и R^{7cSb} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{7cSa} и R^{7cSb} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C_4 гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^{7cSa} и R^{7cSb} вместе с атомом

азота, к которому они присоединены, образуют





[0400] В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из соединений в таблицах 1A-1E, 2-4, 4A и 5, их таутомеров и фармацевтически приемлемых солей соединений и таутомеров.

[0401] В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, например, терапевтических способов, включающих введение ингибитора ЕНМТ2 субъекту, нуждающемуся в этом, применяемый ингибитор ЕНМТ2 не представляет собой 2-циклогексил-6-метокси-N-[1-(1-метилэтил)-4-пиперидинил]-7-[3-(1-пирролидинил)пропокси]-4-хиназолинамин; N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин; 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин или 2-(4-изопропил-1,4-diazепан-1-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин.

[0402] В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, применяемый ингибитор ЕНМТ2 представляет собой селективные ингибиторы ЕНМТ2.

[0403] В некоторых вариантах осуществления способов, предусмотренных в данном документе, введение ингибитора ЕНМТ2 обеспечивает активацию гена, деактивация которого связана с нарушением со стороны крови. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора ЕНМТ2 обеспечивает деактивацию гена, активация которого связана с нарушением со стороны крови.

[0404] Например, в некоторых вариантах осуществления введения ингибитора ЕНМТ2 обеспечивает активацию гена, расположенного на хромосоме, выбранной из группы, состоящей из 6q24, 7, 11p15.5, 14q32, 15q11q13, 15q11.2, 20q13 и 20. В некоторых вариантах осуществления введения ингибитора ЕНМТ2 обеспечивает деактивацию гена, расположенного на хромосоме, выбранной из группы, состоящей из 6q24, 7, 11p15.5, 14q32, 15q11q13, 15q11.2, 20q13 и 20.

[0405] В некоторых вариантах осуществления введения ингибитора ЕНМТ2 обеспечивает ингибирование диметилирования гистона 3 по остатку лизина 9 (H3K9me2).

[0406] В некоторых вариантах осуществления соединения, композиция или способ лечения, предусмотренные в данном документе, например, ингибитор ЕНМТ2, предусмотренный в данном документе, применяют в комбинации с одним или несколькими дополнительными способами терапевтического лечения (например, одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами или одним или несколькими вмешательствами), например, с одним или несколькими одобренными или экспериментальными способами лечения нарушения со стороны крови. В некоторых

вариантах осуществления один или несколько дополнительных способов терапевтического лечения представляют собой одобренный или экспериментальный способ лечения серповидноклеточного заболевания. В некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных способов терапевтического лечения предусматривают одобренное или экспериментальное терапевтическое средство, применяемое для лечения серповидноклеточного заболевания. Например, в некоторых вариантах осуществления предусмотрен терапевтический способ, который включает введение субъекту, имеющему нарушение со стороны крови, например, серповидноклеточное заболевание, эффективного количества ингибитора ЕНМТ2, предусмотренного в данном документе, и одного или нескольких терапевтических средств для лечения серповидноклеточного заболевания. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту эффективного количества ингибитора ЕНМТ2, предусмотренного в данном документе, и эффективного количества гидроксимочевины. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту эффективного количества ингибитора ЕНМТ2, предусмотренного в данном документе, и эффективного количества L-глутамина. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту эффективного количества ингибитора ЕНМТ2, предусмотренного в данном документе, эффективного количества гидроксимочевины и эффективного количества L-глутамина.

[0407] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению дополнительно включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 и одно или несколько терапевтических средств вводят субъекту во временной близости, например, в одно и то же время, в течение часа, двух часов, трех часов, четырех часов, пяти часов, шести часов, восьми часов, двенадцати часов, восемнадцати часов, одного дня, двух дней, трех дней, четырех дней, пяти дней, шести дней, одной недели, двух недель, трех недель или месяца друг от друга; или, если режим введения ингибитора ЕНМТ2 и/или одного или нескольких дополнительных терапевтических средств является периодическим в течение некоторого периода времени (например, периодическое введение (например, ежедневные, два раза в сутки и т. д.) доз в течение нескольких дней или недель), режимы введения ингибитора ЕНМТ2 и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств перекрываются. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят одновременно, последовательно или поочередно.

[0408] В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ингибитора ЕНМТ2 и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств одновременно. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению включает введение ингибитора ЕНМТ2 и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств последовательно. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению дополнительно включает введение

ингибитора ЕНМТ2 и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств поочередно.

[0409] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 вводят перед введением одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят перед введением ингибитора ЕНМТ2.

[0410] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают средство, являющееся стандартом лечения, терапевтическое средство для лечения нарушения со стороны крови, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), ингибитор ДНК-метилтрансферазы (DNMT) или гипометилирующее средство, ингибитор BCL11A, ингибитор KLF, ингибитор GATA, ингибитор с-МЫВ, ингибитор PRMT1, ингибитор PRMT5, ингибитор LSD, ингибитор Р-селектина, иммуносупрессивное средство, противовоспалительное средство, антигистаминное средство, декарбоксилазу ароматических L-аминокислот (AADC) или ингибитор DOPA-декарбоксилазы, иммуномодулирующее лекарственное средство, ингибитор интерлейкина-1 бета, клеточный трансплантат или трансплантат, представляющий собой популяцию клеток, клиническое вмешательство, связанное с подготовкой субъекта к процедуре трансплантации, ген или белок, который индуцирует экспрессию гена-мишени или который необходим для обеспечения и/или экспрессии функциональной копии продукта гена в клетке-мишени (например, в клетке крови), или любую их комбинацию.

[0411] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают средство, являющееся стандартом лечения для SCD. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают гидроксимочевину. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают L-глутамин. Другие средства, являющиеся стандартами лечения, которые можно применять в комбинации с соединениями, композициями или способами лечения, предусмотренными в данном документе, раскрыты в других частях данного документа или будут очевидны специалисту в данной области техники с учетом настоящего изобретения. Настоящее изобретение не ограничено в данном отношении.

[0412] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают терапевтическое средство для лечения нарушения со стороны крови. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают терапевтическое средство для лечения анемии, талассемии и/или гемоглобинопатии, например, средство, которое увеличивает количество красных кровяных телец, количество функционального гемоглобина в крови и/или количество гемоглобина, связанного с кислородом. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ВАХ-555 (5-НМF-Aes; 5-гидроксиметилфурфурол; Aes-103). В

некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают эритропоэтин. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают эпоген. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают аранесп. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают прокрит. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают эпоэтин альфа. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают IMR-687. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают GBT440. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают GCSF. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают изобутирамид. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают средство лечения, представляющее собой антикоагулянт. В некоторых вариантах осуществления средство лечения, представляющее собой антикоагулянт, предусматривает гепарин, например, тинзапарин.

[0413] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC1. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC2. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC3. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC1/2. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC1/3. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC2/3. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают энтинонат. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают воринонат. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают BG-45.

[0414] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают химиотерапевтическое средство (такое как 2CdA, 5-FU, 6-меркаптопурин, 6-TG, Abraxane™, Accutane®, актиномицин-D, Adriamycin®, Alimta®, полностью транс-ретиноевая кислота, амептерин, Ara-C, азацитадин, BCNU, Blenoxane®, Camptosar®, CeeNU®, клофарабин, Clolar™, Cytosan®,

гидрохлорид даунорубицина, DaunoXome®, Dacogen®, DIC, Doxil®, Ellence®, Eloxatin®, Emcyt®, фосфат этопозиды, Fludara®, FUDR®, Gemzar®, Gleevec®, гексаметилмеламин, Nycamtin®, Hydrea®, Idamycin®, Ifex®, иксабепилон, Ixempra®, L-аспарагиназа, Leukeran®, липосомальный Ara-C, L-PAM, лизодрен, Matulane®, митрацин, митомицин-С, Myleran®, Navelbine®, Neutrexin®, нилотиниб, Nipent®, азотистый иприт, Novantrone®, Oncaspar®, Panretin®, Paraplatin®, Platinol®, пролифепроспан 20 с имплантатом кармустина, Sandostatin®, Targretin®, Tassigna®, Taxotere®, Temodar®, TESPА, Trisenox®, Valstar®, Velban®, Vidaza™, сульфат винкристина, VM 26, Xeloda® и Zanosar®); биологические средства (такие как интерферон альфа, бацилла Кальметта-Герена, Веххар®, Campath®, Ergamisol®, эрлотиниб, Herceptin®, интерлейкин-2, Iressa®, леналидомид, Mylotarg®, Ontak®, Pegasys®, Revlimid®, Rituxan®, Tarceva™, Thalomid®, Velcade® и Zevalin™); низкомолекулярное средство (такое как Тукерб®); кортикостероид (такой как фосфат дексаметазона натрия, DeltaSone® и Delta-Cortef®); гормональное терапевтическое средство (такое как Arimidex®, Aromasin®, Casodex®, Cytadren®, Eligard®, Eulexin®, Evista®, Faslodex®, Femara®, Halotestin®, Megace®, Nilandron®, Nolvadex®, Plenaxis™ и Zoladex®) или радиофармацевтическое средство (такое как Iodotope®, Metastron®, Phosphocol® и самарий SM-153).

[0415] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор ДНК-метилтрансферазы (DNMT) или гипометилирующее средство. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают азациитидин, цитарабин, даунорубицин, децитабин, тетрагидроридин или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают азациитидин. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают децитабин. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают децитабин, тетрагидроуридин или их комбинацию.

[0416] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор BCL11a (например, ингибитор BCL11a, описанный в *Blood* 121(5):830-839 (2013)). В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор KLF (например, ингибитор KLF, описанный в *Blood* 121(5):830-839 (2013)). В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор GATA1. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор с-МУВ. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор PRMT1. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор PRMT5. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы PRMT1 и/или ингибитор PRMT5 представляют собой ингибитор PRMT1 или ингибитор

PRMT5, описанные в заявке согласно PCT PCT/US2013/77151, поданной 12/20/2013; заявке согласно PCT PCT/US2013/77221, поданной 12/20/2013; заявке согласно PCT PCT/US2013/77235, поданной 12/20/2013; заявке согласно PCT PCT/US2013/77250, поданной 12/20/2013; заявке согласно PCT PCT/US2013/077308, поданной 12/20/2013; заявке согласно PCT PCT/US2013/77256, поданной 12/20/2013; заявке согласно PCT PCT/US2015/037759, поданной 6/25/2015; заявке согласно PCT PCT/US2015/037768, поданной 6/25/2015; заявке согласно PCT PCT/US2015/043679, поданной 8/4/2015; заявке согласно PCT PCT/US2014/029583, поданной 3/14/2014; заявке согласно PCT PCT/US2014/029710, поданной 3/14/2014; заявке согласно PCT PCT/US2014/029062, поданной 3/14/2014; заявке согласно PCT PCT/US2015/050750, поданной 9/17/2015; заявке согласно PCT PCT/US2014/029009, поданной 3/14/2014; заявке согласно PCT PCT/US2014/029160, поданной 3/14/2014; заявке согласно PCT PCT/US2014/029605, поданной 3/14/2014; заявке согласно PCT PCT/US2014/029665, поданной 3/14/2014; заявке согласно PCT PCT/US2014/029750, поданной 3/14/2014; заявке согласно PCT PCT/US2014/029408, поданной 3/14/2014; заявке согласно PCT PCT/US2015/050675, поданной 9/17/2015; заявке согласно PCT PCT/US2015/050629, поданной 9/17/2015; и/или заявке согласно PCT PCT/US2017/016472, поданной 2/3/2017, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0417] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор LSD1. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор P-селектина, например, низкомолекулярный антагонист P-селектина или антитело к P-селектину. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают PSI697. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают SelG1 (кризанлизумаб).

[0418] В некоторых вариантах осуществления ингибитор белка, описанный в данном документе (например, ингибитор BCL11A, ингибитор KLF, ингибитор GATA, ингибитор c-MYB, ингибитор PRMT1, ингибитор PRMT5, ингибитор LSD или ингибитор P-селектина), представляет собой низкомолекулярный ингибитор. В некоторых вариантах осуществления ингибитор белка, описанный в данном документе, представляет собой нуклеиновую кислоту, опосредствующую нацеленную на белок РНК-интерференцию. Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор BCL11a представляет собой нуклеиновую кислоту, опосредствующую нацеленную на BCL11a РНК-интерференцию, например, нацеленную на BCL11a shRNA или siRNA. В некоторых вариантах осуществления ингибитор белка, описанный в данном документе, представляет собой эндонуклеазу, которая целенаправленно воздействует на кодирующую белок нуклеиновую кислоту и опосредует нуклеазную активность, приводящую к устранению или снижению уровня экспрессии белка с кодирующей белок нуклеиновой кислоты. Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор BCL11a представляет собой эндонуклеазу, которая

целенаправленно воздействует на кодирующую BCL11a нуклеиновую кислоту и опосредует нуклеазную активность, приводящую к устранению или снижению экспрессии BCL11a с кодирующей BCL11a нуклеиновой кислоты, например, нуклеазу с "цинковыми пальцами", нуклеазу TALE или нуклеазу CRISPR/Cas. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают гемопоэтическую стволовую клетку, например, полученную из костного мозга клетку CD34+, трансдуцированную гетерологичной нуклеиновой кислотой, например, в форме вирусного вектора (например, лентивирусного вектора), кодирующего ингибитор белка. Например, в некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают гемопоэтическую стволовую клетку, например, полученную из костного мозга клетку CD34+, трансдуцированную гетерологичной нуклеиновой кислотой, например, в форме вирусного вектора (например, лентивирусного вектора), кодирующего ингибитор BCL11a, например, кодирующего короткую шпилечную РНК, нацеленную на BCL11a, или нуклеазу CRISPR/Cas, нацеленную на BCL11a.

[0419] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривает иммуносупрессивное средство, например, иммуносупрессивное средство, применяемое или применимое в контексте трансплантации органа или клеточной трансплантации или в контексте лечения анемии, например, апластической анемии. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают антиtimoцитарный глобулин (ATG), например, полученный от лошади или кролика ATG. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают циклоспорин, например, циклоспорин А. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают микофенолата мофетил (MMF). В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают циклоспорин А и MMF. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают антиtimoцитарный глобулин (ATG), например, полученный от лошади или кролика.

[0420] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают противовоспалительное средство. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают нестероидное противовоспалительное лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают кортикостероид, например, глюкокортикоид. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают преднизон или преднизолон. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных

терапевтических средств предусматривают *veroloxamer*.

[0421] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают антигистаминное средство. В некоторых вариантах осуществления антигистаминное средство представляет собой H₁-антигистаминное средство. В некоторых вариантах осуществления антигистаминное средство представляет собой дезлоратидин.

[0422] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают декарбоксилазу ароматических L-аминокислот (AADC) или ингибитор DOPA-декарбоксилазы. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривает бензеразид.

[0423] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривает иммуномодулирующее лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают специфический ингибитор LSD1. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают INCB59872. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор контрольных точек иммунного ответа.

[0424] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор интерлейкина-1 бета. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают канакинумаб.

[0425] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают клеточный трансплантат или трансплантат, представляющий собой популяцию клеток, например, трансплантат, представляющий собой клетки крови, или трансплантат, представляющий собой популяцию клеток крови, или трансплантат, представляющий собой клетки костного мозга, или трансплантат, представляющий собой популяцию клеток костного мозга. В некоторых вариантах осуществления трансплантат предусматривает трансплантат, представляющий собой кровь. В некоторых вариантах осуществления трансплантат предусматривает трансплантат, представляющий собой костный мозг. В некоторых вариантах осуществления трансплантат предусматривает трансплантат, представляющий собой популяцию клеток, обогащенную гемопоэтическими стволовыми клетками. Например, в некоторых вариантах осуществления трансплантат предусматривает трансплантат, представляющий собой популяцию клеток, обогащенную клетками, экспрессирующими CD34 и/или CD133. В некоторых вариантах осуществления трансплантат предусматривает трансплантат, представляющий собой популяцию клеток, обедненную в отношении T-клеток или конкретных субпопуляций T-клеток. Например, в некоторых вариантах осуществления трансплантат предусматривает трансплантат, представляющий собой популяцию клеток,

обедненную в отношении Т-клеток, экспрессирующих CD4 и/или CD8. В некоторых вариантах осуществления трансплантат предусматривает трансплантат, представляющий собой популяцию клеток, которая гаплоидентична клеткам или популяции клеток субъекта-реципиента, например, гаплоидентичный трансплантат, представляющий собой костный мозг, или гаплоидентичный трансплантат, представляющий собой стволовые клетки. В некоторых вариантах осуществления трансплантат предусматривает трансплантат, представляющий собой пуповинную кровь. В некоторых вариантах осуществления трансплантат предусматривает трансплантат, представляющий собой популяцию клеток, полученную из пуповинной крови и обогащенную клетками, экспрессирующими CD34 и/или CD133. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают лейкоциты, полученные посредством лейкофереза. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают кровь для переливания, например, цельную кровь для переливания или популяции клеток крови для переливания, обогащенные и/или обедненные в отношении некоторых подтипов клеток крови. В некоторых вариантах осуществления переливание крови осуществляют посредством однократного вмешательства или в соответствии с режимом периодического переливания.

[0426] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают клиническое вмешательство, связанное с подготовкой субъекта к процедуре трансплантации. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают препаративный режим отделения некоторых популяций клеток субъекта-реципиента, например, миелоаблативный препаративный режим. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают лучевую терапию, например, тотальное облучение организма.

[0427] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают трансплантат, представляющий собой стволовые клетки, например, трансплантат, представляющий собой стволовые клетки периферической крови, трансплантат, представляющий собой костный мозг, или трансплантат, представляющий собой гемопоэтические стволовые клетки. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают замещение клеток или плазмы крови, например, замещение красных кровяных телец с помощью сепаратора клеток крови Amicus. В некоторых вариантах осуществления трансплантат представляет собой аллогенный трансплантат. В некоторых вариантах осуществления трансплантат представляет собой аутологичный трансплантат, например, клетку или популяцию клеток, полученную от субъекта, обработанную или размноженную *ex vivo*, и затем повторно введенную тому же субъекту. В некоторых вариантах осуществления аутологичного трансплантата, клетки, которые получают от субъекта, являются дедифференцированными, например, в стволовые клетки или состояние, подобное состоянию стволовых клеток, например, в состояние, подобное

состоянию эмбриональных стволовых (ES) клеток или гемопоэтических стволовых клеток, и затем дифференцируются в представляющий интерес тип клеток, например, из состояния, подобного состоянию ES-клеток, в состояние гемопоэтических стволовых клеток или из состояния гемопоэтических стволовых клеток в состояние клеток периферической крови, а затем возвращают субъекту-донору.

[0428] В некоторых вариантах осуществления клетку получают от субъекта и генетический дефект корректируют *ex vivo* перед возвращением клетки субъекту-донору. В некоторых вариантах осуществления клетку получают от субъекта-донора и нуклеиновую кислоту, кодирующую продукт гена, недостающий или отсутствующий в клетке, например, нуклеиновую кислоту, кодирующую функциональный продукт гена гемоглобина или его часть, вводят в клетку перед возвращением клетки субъекту-донору. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновую кислоту вводят в клетку посредством вирусной инфекции, например, посредством лентивирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают обработку клетки или популяции клеток, например, популяции гемопоэтических стволовых клеток, полученной от субъекта, экспрессирующей дисфункциональный вариант гена HBB, кодирующего бета-цепь гемоглобина, с помощью LentiGlobin BB305, таким образом доставляя функциональный вариант гена HBB, кодирующего бета-цепь гемоглобина, в клетки перед возвращением клеток субъекту-донору. В некоторых вариантах осуществления клетки, полученные от донора, обогащают гемопоэтическими стволовыми клетками (например, на основе их экспрессии CD34 и/или CD133) перед приведением клеток в контакт с нуклеиновой кислотой, например, в форме инфекции посредством лентивирусного вектора. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота, доставленная в клетки, кодирует форму гемоглобина, обеспечивающую отсутствие серповидного изменения эритроцитов, или цепь гемоглобина, характерную для формы гемоглобина, обеспечивающую отсутствие серповидного изменения эритроцитов, например, с помощью лентивирусного вектора бета-AS3-FB.

[0429] В некоторых вариантах осуществления клетку получают от субъекта-донора, и ген или аллель, связанный с заболеванием или нарушением, репарируют, нокаутируют или подвергают сайленсингу в клетке, например, посредством доставки нацеливающейся эндонуклеазы (например, нуклеазы TALE, нуклеазы с "цинковыми пальцами" или нуклеазы CRISPR/Cas в клетку) или средства для РНК-интерференции (например, shRNA или siRNA) в клетку.

[0430] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ген или белок, который индуцирует экспрессию гена-мишени или необходим для обеспечения и/или экспрессии функциональной копии продукта гена в клетке-мишени, например, в клетке крови. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают средство, которое повышает или продлевает экспрессию фетального гемоглобина. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных

терапевтических средств предусматривают ген или белок, кодирующий транскрипционный фактор или клеточный сигнальный белок, участвующий в регуляции фетального гемоглобина. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ген или белок, который индуцирует или повышает экспрессию TR2/TR4 или членов комплекса, распознающего прямые повторы, связанного с конечной стадией эритропоэза (DRED). В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ген или белок, который представляет собой эпигенетический регулятор LCR-локуса бета-глобина человека. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают синтетический активатор транскрипции с "цинковыми пальцами", например, gg1-VP64 с цинковыми пальцами. В некоторых вариантах осуществления синтетический активатор транскрипции с цинковыми пальцами нацеливается на локус (т. е. связывается с ДНК в локусе) гена фетального или зрелого гемоглобина. В некоторых вариантах осуществления синтетический активатор транскрипции с цинковыми пальцами нацеливается на локус гена, который регулирует образование фетального или зрелого гемоглобина. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают средство для адоптивной клеточной терапии. В некоторых вариантах осуществления функциональную копию гена фетального или зрелого гемоглобина вставляют в геном по меньшей мере одной клетки пациента. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой гемопоэтические стволовые клетки. В некоторых вариантах осуществления клетки являются аутологичными. В некоторых вариантах осуществления клетки являются аллогенными. В некоторых вариантах осуществления функциональную копию гена фетального или зрелого гемоглобина вставляют в геном по меньшей мере одной клетки пациента с помощью вирусного вектора. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор кодирует функциональную копию гена фетального или зрелого гемоглобина. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор представляет собой лентивирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают LentiGlobin BB305. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор представляет собой аденовирусный вектор, вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV) или ретровирусный вектор. В некоторых вариантах осуществления функциональную копию гена фетального или зрелого гемоглобина вставляют в геном по меньшей мере одной клетки пациента с применением геномной инженерии. В некоторых вариантах осуществления геномная инженерия предусматривает гомологичную рекомбинацию. В некоторых вариантах осуществления геномная инженерия предусматривает применение Cas9, TALEN, нуклеазы с "цинковыми пальцами", эндонуклеазу или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления посредством геномной инженерии осуществляют репарацию генетического повреждения в локусе гемоглобина пациента с восстановлением функции этого локуса. В определенных

вариантах осуществления посредством геномной инженерии осуществляют введение функциональной копии гена гемоглобина в другое положение в геноме.

[0431] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают 6R-BH4 (сапроптерин), A-001 (вареспладиб натрия), абатацепт, абризентан, ацетаминофен, ацетилхолин, Aes-103 (BAX-555, 5-гидроксиметил-2-фурфурол (5-HMF)), альбутерол, алемтузумаб, альфа-липоевую кислоту, ацетил-L-карнитин, амбризентан, антитимоцитарный глобулин (ATG), аликсабан, аргинин (например, бутират аргинина, гидрохлорид аргинина; непрерывно или с нагрузочными дозами), аспирин, аторвастатин, азацитадин, азитромицин, бензеразид, BG-45, BMD, BPH-501 (ривогенлеклеуцел), AP1903 (римидуцид), будесонид, бусульфамин, бусульфамин, бутират, канакинумаб, клотримазол, кодеин, когмед, кризанлизумаб, циклофосфамид (CTX), циклоспорин, далтепарин, децитабин, тетрагидроуридин, деферазинокс (ICL670), деферипрон, дефероксамин (DFO), дефибротид, дезлоратидин, десмопрессин, дигидроартемизинин-пиперахин (DP), дифенгидрамин, ингибитор DNMT, докозагексаеновую кислоту, эритропоэтин, гидроксимочевину, этиностат, FBS0701, цитрат фентанила, Ferriprox, флударабин, габапентин, GBT440, GCSF, генную терапию, GMI-1070, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, GSK1024850A (Синфлорикс), средство для профилактики реакции "трансплантат против хозяина" (GVHD), ингибитор HDAC, ингибитор HDAC1/2, HIDA, ICA-17043 в высокой дозе, HQK-1001, гидроморфон, гидроксимочевину, гипометилирующее средство, ICL670, Иларис, иммуноглобулин для внутривенного введения, IMR-687, вакцину (например, вакцина на основе инактивированного вируса гриппа А (H1N1)), INCB059872, цитруллин, сульфат магния, изобутирамид, кетамин, LDV/SOF, LentiGlobin BB305, леветирацетам, L-глутамин, лидокаин, L-NMMA, лозартан, ICA-17043 в низкой дозе, кетамин в низкой дозе, ингибитор LSD1, мацитентан, пидолат магния, TR2/TR4 агонист, агонист DRED (комплекса, распознающего прямые повторы, связанного с конечной стадией эритропоэза), ингибитор BCL11, ингибитор с-MYB, ингибитор GATA1, ингибитор KLF, мефлоксин, артесунат, мелфалан, гидрохлорид мемантина, меперидин, месну (например, Mesnex), метформин, метадон, метотрексат, метилфенидат, метилпреднизолон, преднизон, фуроат мометазона, монтелукаст (например, в комбинации с гидроксимочевинной), морфин, MP4CO, MST-188 (veroloxamer), мофетил микофенолата (MMF), N-ацетилцистеин (NAC), ниацин-ER, NiCord (трансплантат, представляющий собой размноженные ex vivo клетки, полученные из стволовых клеток пуповины), оксид азота (например, посредством ингаляции), нитроглицерин, NKT120 (NKT Therapeutics), NO-CO (например, посредством ингаляции и выдыхания), нубаин (гидрохлорид налбуфина), NVX-508, омега-3 жирные кислоты, тетрагидроуридин, L-цитруллин, оксипуринол, Paludgine, фолиевую кислоту, панобиностат, PDE9i, пенициллин, пентостатин, плериксафор, поллоксамер 188, помалидомид, прасугрел, ингибитор PRMT1, ингибитор PRMT5, прогуанил, пропранолол, PSI697, ингибиторы RAS, r-ATG, рекомбинантный фактор стволовых клеток человека с N-концевым метионилом, риоцигуат, ривароксабан, ривипансел, Sangstat, Sanguinate, SC411, SCD-101, SCD-

Omegatex, SelG1 (кризанлизумаб), севупарин, Siklos (гидроксикарбамид), силденафил, симвастатин, сиролimus, бикарбонат натрия, нитрит натрия, SPD602 (FBS0701, SSP-004184), сульфадоксин и пириметамин, синтетические активаторы транскрипции с цинковыми пальцами, такролимус, трет-бутилгидрохион, tDCS плюс PES, тиотепу, Тимоглобулин, тикагрелор, TLI, треосульфат, Тританрикс-НерВ/Ниб, нефракционированный гепарин, средство для вакцинации (например, Polio Sabin, Превенар, Пневмо 23), veroloxamer, витамин D3, вориностат или зилеутон или любую их комбинацию.

[0432] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают гидроксимочевину. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают L-глутамин. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают гидроксимочевину и L-глутамин. Дополнительные неограничивающие примеры некоторых вариантов осуществления включают варианты осуществления, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают альфа-липоевую кислоту и ацетил-L-карнитин; ВРХ-501 и AP1903; циклоспорин и MMF; децитабин и тетрагидроуридин; эритропозтин и гидроксимочевину; мефлохин и артесунат; метилпреднизолон и преднизон (например, в форме преднизона с постепенно снижаемой дозой); монтелукаст и гидроксимочевину; децитабин и тетрагидроуридин; палудрин и фолиевую кислоту; палудрин, фолиевую кислоту и джобелин; симвастатин и трет-бутилгидрохион и сульфадоксин-пириметамин и амодиахин.

[0433] В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора ЕНМТ2 и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств приводит к панклеточной индукции НбF.

[0434] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств содержат средство, индуцирующее НбF.

[0435] В некоторых вариантах осуществления средство, индуцирующее НбF, не представляет собой средство, обеспечивающее панклеточную индукцию НбF.

[0436] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают средство, обеспечивающее панклеточную индукцию НбF.

[0437] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств не предусматривают средство, обеспечивающее панклеточную индукцию НбF.

[0438] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают гидроксимочевину.

[0439] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор Pan-HDAC.

[0440] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных

терапевтических средств предусматривают энтинонат, воринонат или панобинонат.

[0441] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC.

[0442] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC 1/2. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают Acethylon ACY-957.

[0443] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC 3. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают Acethylon BG-45.

[0444] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор DNMT1. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают децитабин.

[0445] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор декарбоксилазы. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают бензеразид.

[0446] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают иммуномодулятор. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают помалидомид.

[0447] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают индуктор FOXO-3. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают метформин.

[0448] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор фосфодиэстеразы 9. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают PDE9.

[0449] Иллюстративные соединения, ингибирующие ENMT2, подходящие для применения в способах по настоящему изобретению, включают без ограничения соединения, перечисленные в таблицах 1A-1E, 2-4, 4A и 5, а также их таутомеры и соли.

[0450] Соединения из таблиц 1A-1E представляют собой соединения, раскрытые в заявках на патент США №№ 62/323602, 62/348837, 62/402997 и 15/601888, а также заявке согласно PCT № PCT/US2017/027918, полные содержания которых включены в данный документ посредством ссылки.

Таблица 1A

№ соед.	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

№ соед.	Структура
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

№ соед.	Структура
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

№ соед.	Структура
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

№ соед.	Структура
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

№ соед.	Структура
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

№ соед.	Структура
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	

№ соед.	Структура
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

№ соед.	Структура
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

№ соед.	Структура
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

№ соед.	Структура
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

№ соед.	Структура
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

№ соед.	Структура
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

№ соед.	Структура
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	

№ соед.	Структура
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	

№ соед.	Структура
183	
184	
185	
186	
187	
188	
190	
191	
192	
193	
194	
195	

№ соед.	Структура
196	
197	
199	
200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	

№ соед.	Структура
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	

№ соед.	Структура
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	

№ соед.	Структура
230	
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	
238	
239	

№ соед.	Структура
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	

№ соед.	Структура
250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	
258	

№ соед.	Структура
259	
260	
261	
262a	
262b	
263	
264	
265	
266	
267	

№ соед.	Структура
268	
269	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	

№ соед.	Структура
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	
291	
292	

№ соед.	Структура
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	
301	

№ соед.	Структура
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	

№ соед.	Структура
312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	
319	

№ соед.	Структура
320	
321	
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	
329	

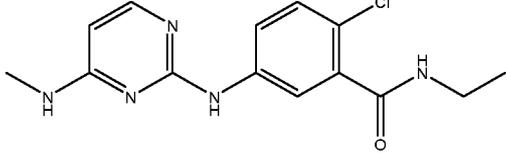
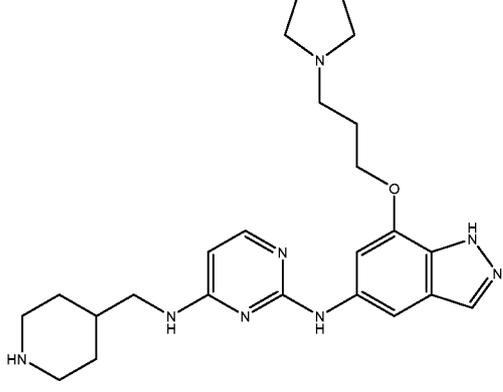
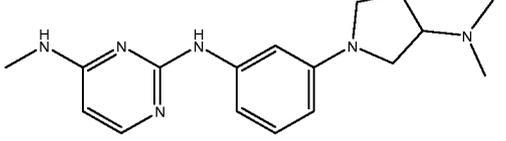
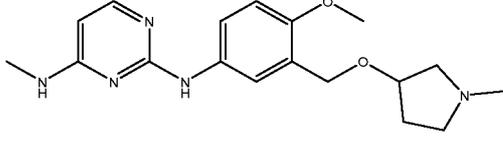
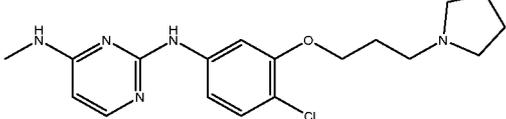
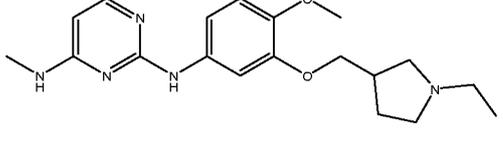
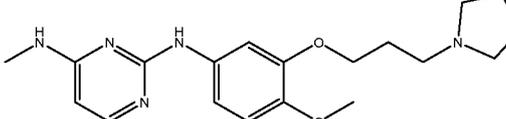
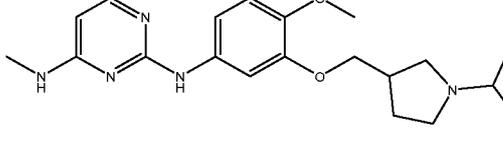
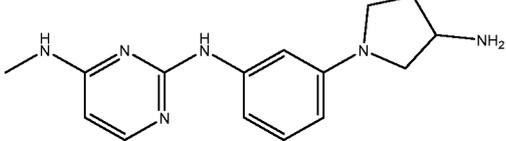
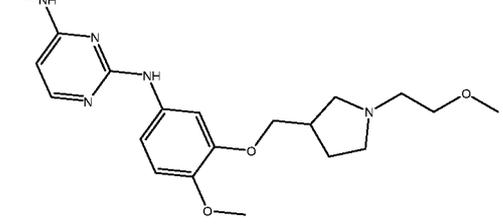
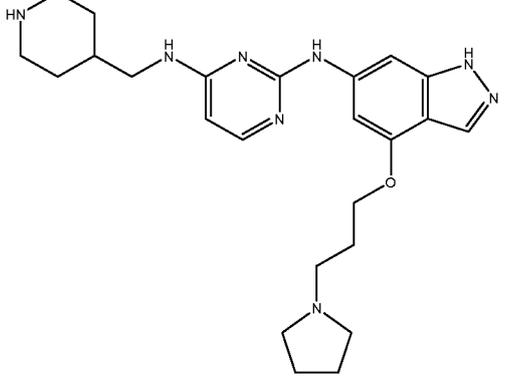
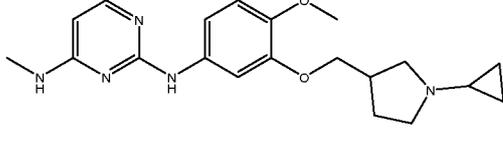
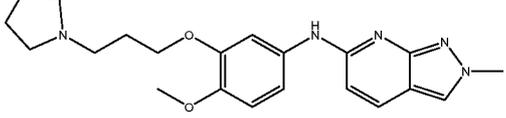
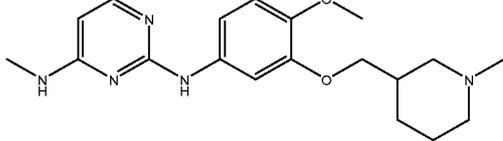
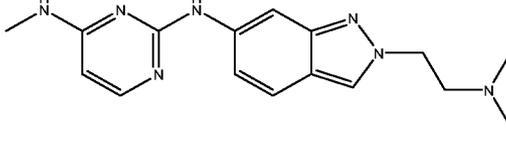
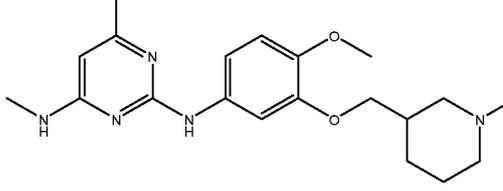
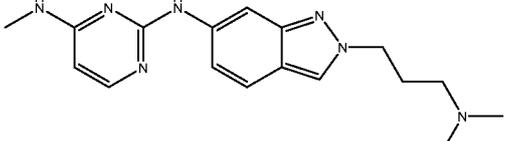
№ соед.	Структура
330	
331	
332	
333	
334	
335	
336	
337	

Таблица 1В

№ соед .	Структура	№ соед .	Структура
338		348	
339		349	
340		350	
341		351	
342		352	
343		353	
344		354	
345		355	
346		356	
347		357	
348		358	

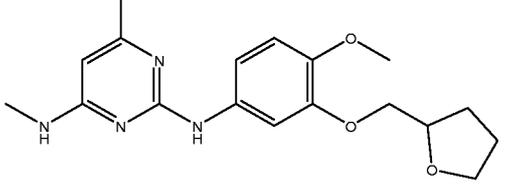
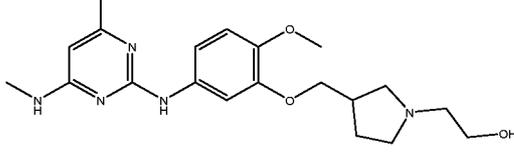
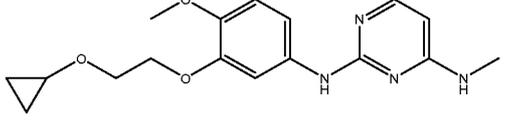
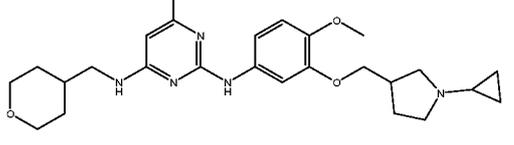
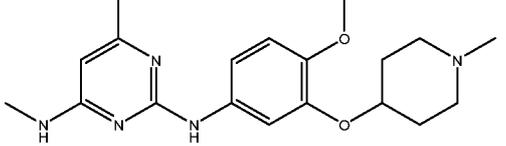
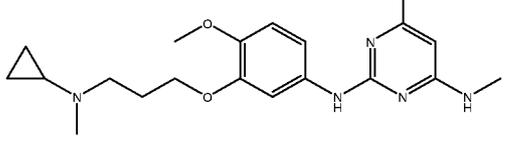
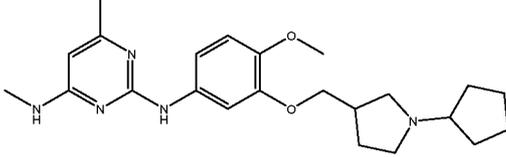
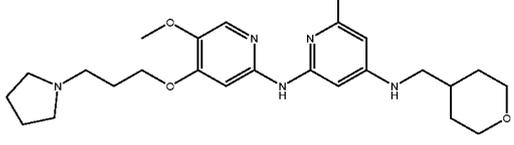
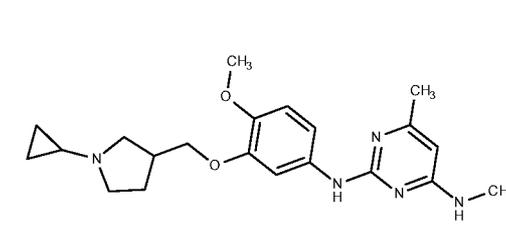
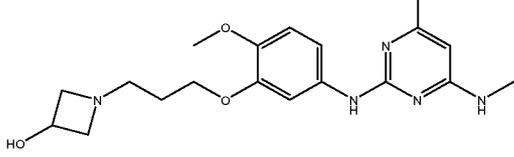
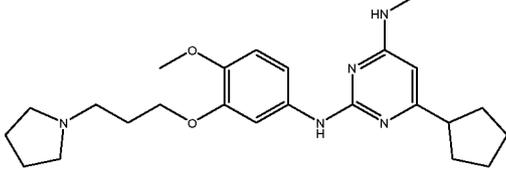
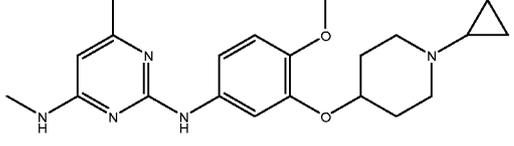
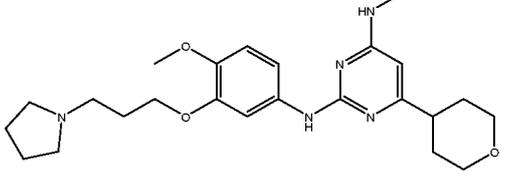
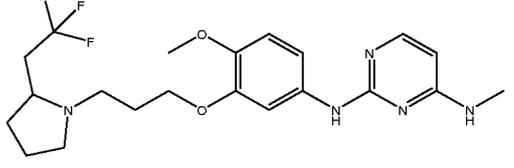
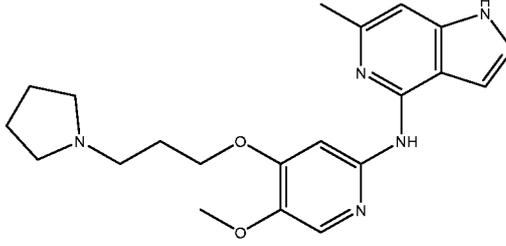
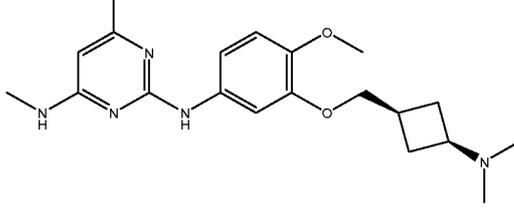
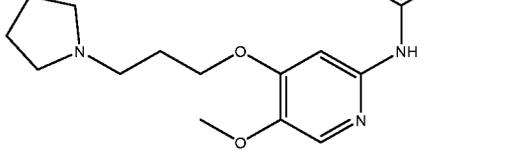
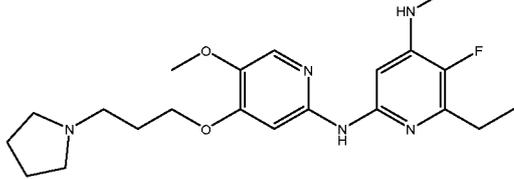
№ соед .	Структура	№ соед .	Структура
359		368	
360		369	
361		370	
362		371	
363		372	
364		373	
365		374	
366		375	
367		376	
367		377	

№ соед .	Структура	№ соед .	Структура
	ery		
378		387	
379		388	
380		389	
381		390	
382		391	
383		392	
384		393	
385		394	
386		395	

№ соед .	Структура	№ соед .	Структура
396		406	
397		407	
398		408	
399		409	
400		410	
401		411	
402		412	
404		413	
405			

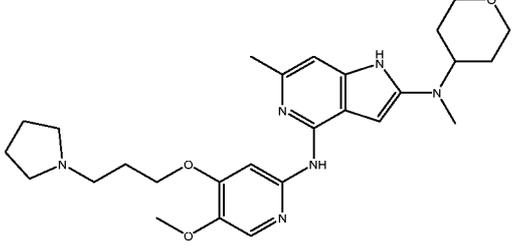
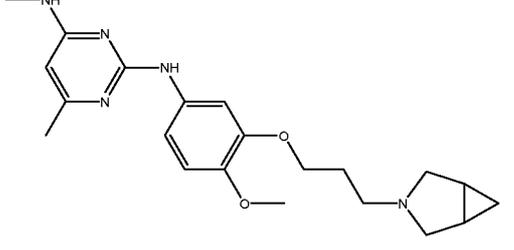
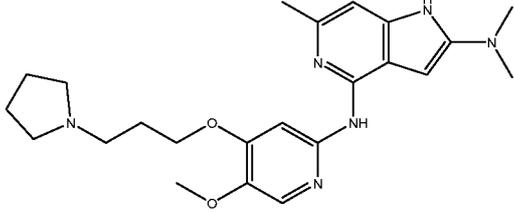
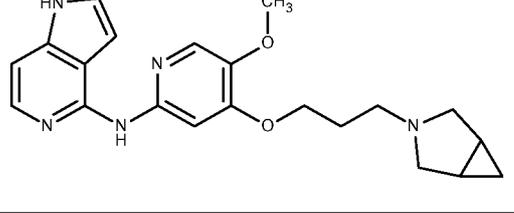
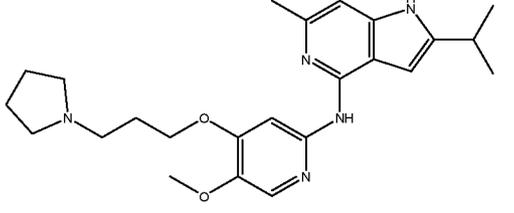
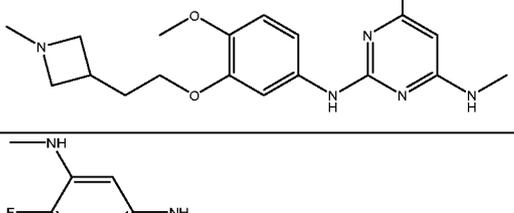
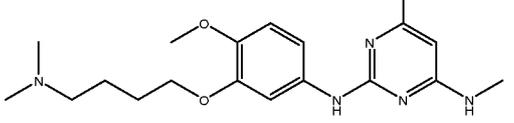
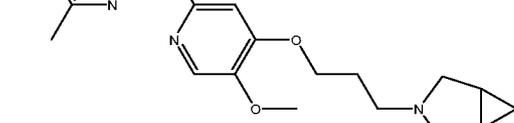
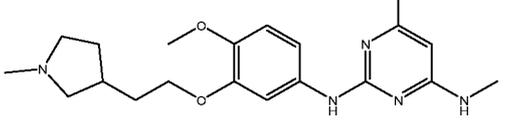
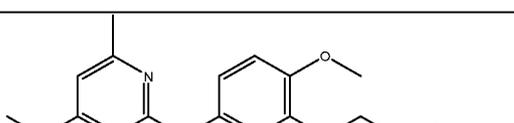
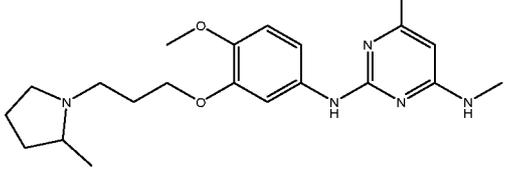
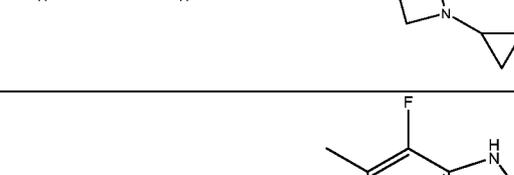
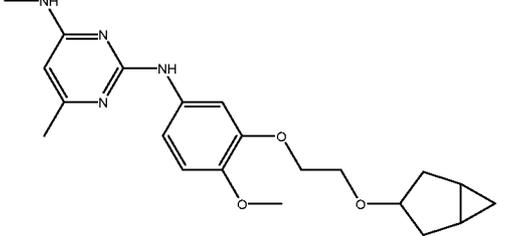
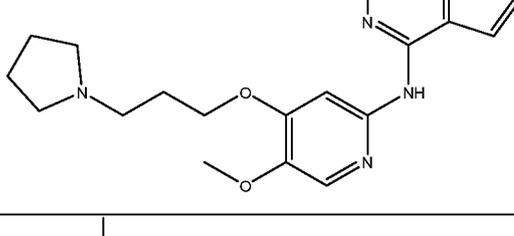
№ соед .	Структура	№ соед .	Структура
414		424	
415		425	
416		426	
417		427	
418		428	
419		429	
420		430	
421		431	
422		432	
423		433	
424		434	

№ соед .	Структура	№ соед .	Структура
435		443	
436		444	
437		445	
438		446	
439		447	
440		448	
441		449	
442		450	
443		451	

№ соед .	Структура	№ соед .	Структура
452		461	
453		462	
455		463	
456		464	
457		465	
458		466	
459		467	
460		468	
460		469	

№ соед .	Структура	№ соед .	Структура
470		476	
471		477	
472		478	
473		479	
474		480	
475		481	
476		482	
477		483	
478		484	

№ соед .	Структура	№ соед .	Структура
485		493	
486		494	
487		494a	
488		495	
489		496	
490		497	
491		498	
492			

№ соед .	Структура	№ соед .	Структура
499		506	
500		507	
501		508	
502		509	
503		510	
504		511	
505		512	

№ соед .	Структура
513	
514	
515	

№ соед .	Структура
516	
517a	
517b	

Таблица 1С

№ соед .	Структура
270	
518	

№ соед .	Структура
519	
520	

№ соед .	Структура
521	
522	
523	
524	
525	

№ соед .	Структура
526	
527	
528	
529	
530	

№ соед .	Структура
531	
532	
533	
534	
535	

№ соед .	Структура
536	
537	
538	
539	

№ соед .	Структура
540	
541	
542	
543	
544	

№ соед .	Структура
545	
546	
547	
548	
549	

№ соед .	Структура
550	
551	
552	
553	
554	

№ соед .	Структура
555	
556	
557	
558	

№ соед .	Структура
559	
560	
561	
562	

№ соед .	Структура
563	
564	
565	
566	
567	

№ соед .	Структура
568	
569	
570	
571	
572	
573	
574	

№ соед .	Структура
575	
576	
577	
578	

№ соед .	Структура
579	
580	
581	
582	
583	
584	

№ соед .	Структура
585	
586	
587	
588	
589	

№ соед .	Структура
590	
591	
592	

№ соед .	Структура
593	
594	
595	
596	
597	

№ соед .	Структура
598	
599	
600	
601	
602	
603	
604	
605	

№ соед .	Структура
606	
607	
608	
609	
610	
611	

№ соед .	Структура
612	
613	
614	
616	
617	
618	

№ соед .	Структура
619	
620	
621	
622	
623	

№ соед .	Структура
624	
625	
626	
627	

№ соед .	Структура
628	
629	
630	
631	
632	
633	

№ соед .	Структура
634	
635	
636	
637	
638	
639	
640	
641	

№ соед .	Структура
642	
643	
644	
645	
646	
647	
648	
649	

№ соед .	Структура
650	
651	
652	
653	
654	
655	

№ соед .	Структура
656	
657	
658	
659	
660	

№ соед .	Структура
661	
662	
663	
664	

№ соед .	Структура
665	
666	
667	
668	
669	

№ соед .	Структура
670	
671	
672	
673	
674	
675	

№ соед .	Структура
676	
677	
678	
679	
680	
681	

№ соед .	Структура
682	
683	
684	
685	
686	

№ соед .	Структура
687	
688	
689	
690	
691	

№ соед .	Структура
692	
693	
694	
695	

№ соед .	Структура
696	
697	
698	
699	
700	

№ соед .	Структура
701	
702	
703	
704	
705	
706	
707	

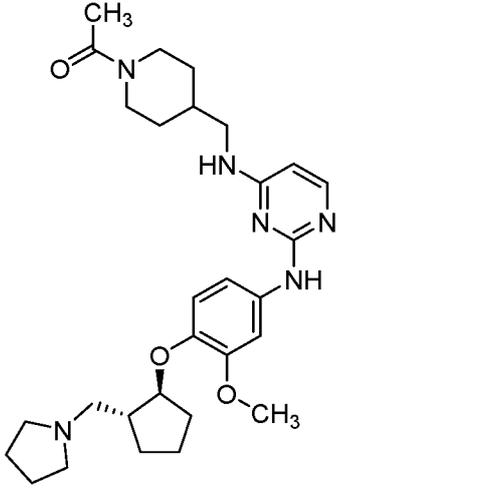
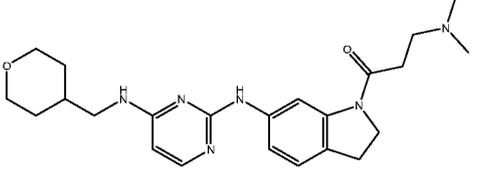
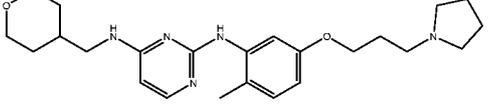
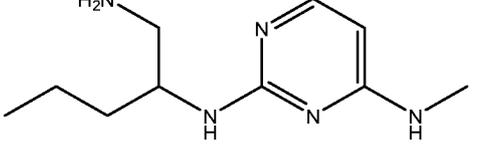
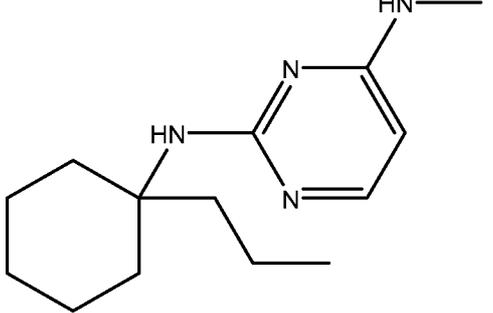
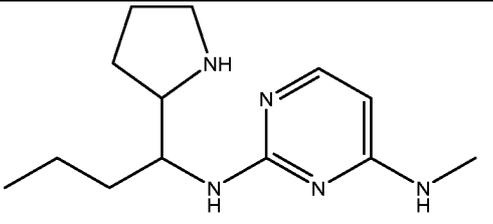
№ соед .	Структура
708	
709	
710	
711	
712	
713	
714	
715	

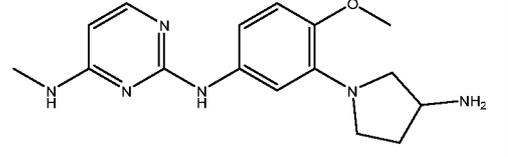
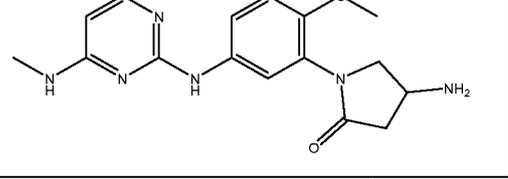
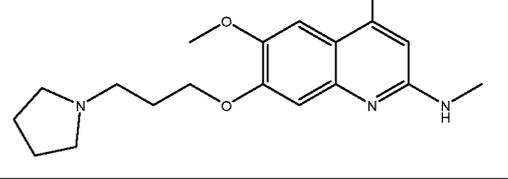
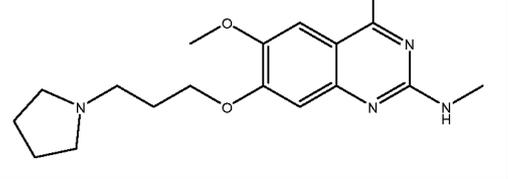
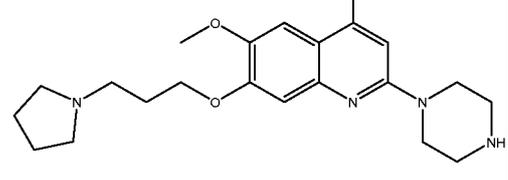
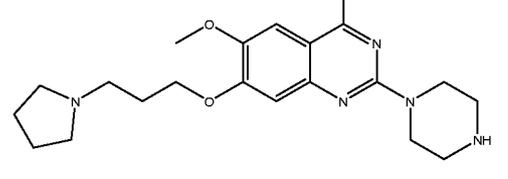
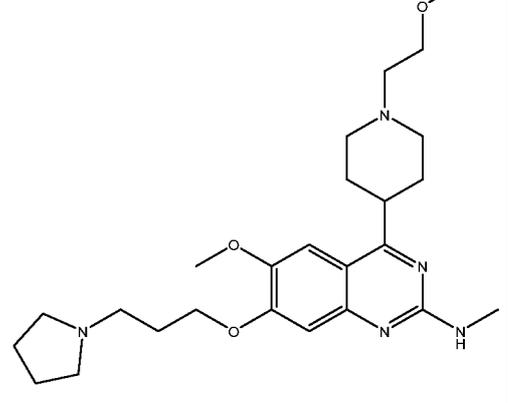
№ соед .	Структура
716	
717	
718	

№ соед .	Структура
719	
720	
721	

№ соед .	Структура
722	
723	
724	

№ соед .	Структура
725	
726	
727	

№ соед .	Структура
728	
729	
730	
731	
732	
733	

№ соед .	Структура
734	
735	
736	
737	
738	
739	
740	

№ соед .	Структура
741	
742	
743	
744	
745	

№ соед .	Структура
746	
747	
748	
749	
750	

№ соед .	Структура
751	
752	
753	
754	

№ соед .	Структура
755	
756	
757	
758	

№ соед.	Структура
788	
789	
790	
791	
792	
793	

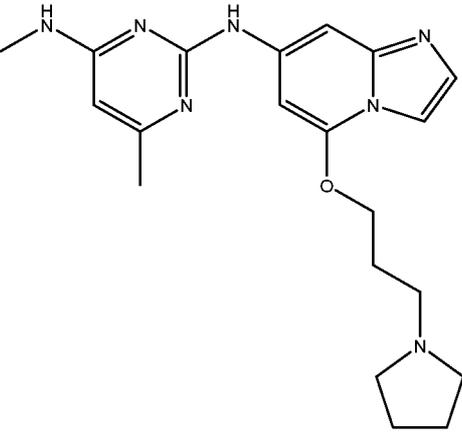
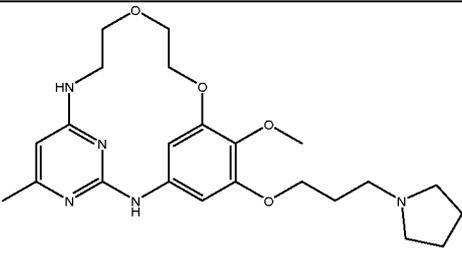
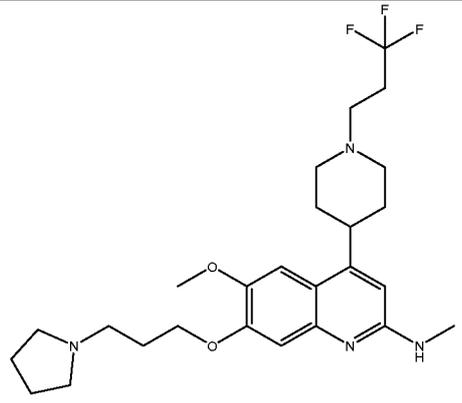
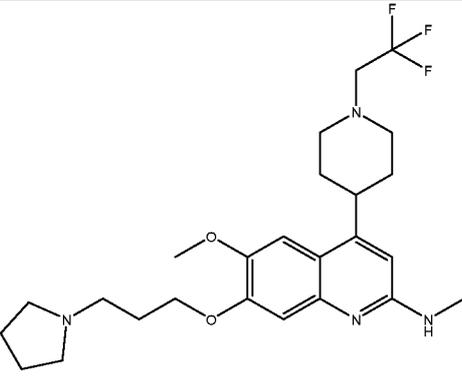
№ соед.	Структура
794	
795	
796	
797	
798	
799	

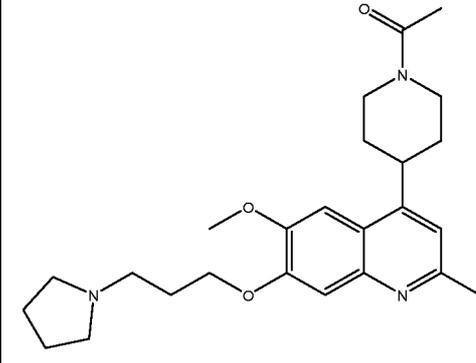
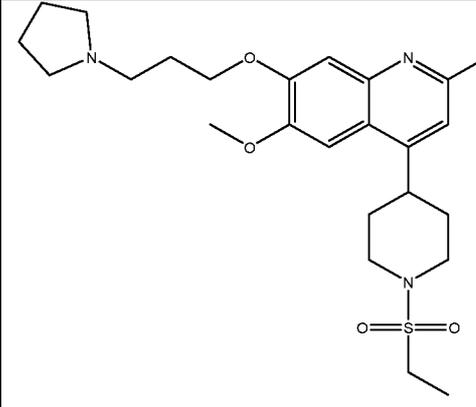
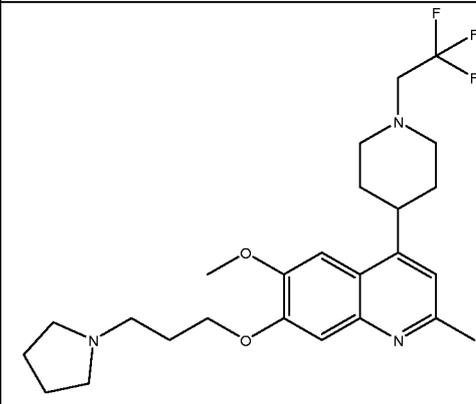
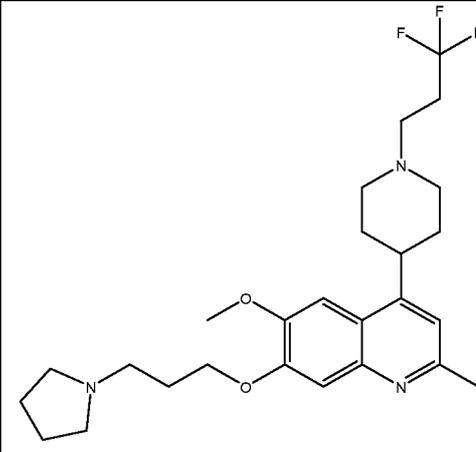
№ соед.	Структура
800	
801	
802	
803	
804	
805	

№ соед.	Структура
806	
807	
808	
809	
810	
811	

№ соед.	Структура
812	
813	
814	
815	
816	
817	
820	

№ соед.	Структура
821	
822	
823	
824	
825	
826	

№ соед.	Структура
827	
828	
832	
833	

№ соед.	Структура
834	
836	
837	
838	

№ соед.	Структура
839	
840	
841	
842	
844	

№ соед.	Структура
845	
846	
847	
848	
849	
850	
851	
852	
853	

№ соед.	Структура
854	
855	
856	
857	
858	
859	
860	

№ соед.	Структура
861	
862	
863	
864	

№ соед.	Структура
865	
866	
867	
868	
869	
870	

№ соед.	Структура
871	
872	
873	
874	
875	
876	
877	
878	

№ соед.	Структура
879	
881	
882	
883	
884	
885	
886	
887	
888	
890	

№ соед.	Структура
891	
892	
893	
894	
895	
896	
897	
898	
899	
900	

№ соед.	Структура
901	
902	
903	
904	
905	
906	
907	
908	
909	

№ соед.	Структура
910	
911	
912	
913	
914	
915	
916	
917	
918	
919	
920	

№ соед.	Структура
921	
922	
927	
928	
929	
930	
931	
932	
933	
934	
935	

№ соед.	Структура
936	
937	
938	
939	
940	
941	
942	
943	
944	
945	
946	

№ соед.	Структура
947	
948	
949	
950	
951	
961	
962	

№ соед.	Структура
963	
964	
965	
966	
967	
968	
969	
970	
971	
972	
974	

№ соед.	Структура
975	
976	
977	
983	
985	
986	
989	
990	
991	

№ соед.	Структура
992	
993	
994	
997	
998	
999	
1000	
1001	
1002	

№ соед.	Структура
1004	
1005	
1006	
1007	
1008	
1009	
1010	
1011	
1012	
1013	
1014	
1015	

№ соед.	Структура
1016	
1017	
1018	
1019	
1020	
1021	
1022	
1023	
1024	
1025	
1026	

№ соед.	Структура
1027	
1028	
1029	
1030	
1031	
1032	
1033	
1034	
1035	
1036	

Таблица 1Е

№ соед.	Структура
1037	
1038	
1039	
1040	
1041	
1042	

№ соед.	Структура
1043	
1044	
1045	
1046	
1047	
1048	
1049	
1050	

№ соед.	Структура
1051	
1052	
1053	
1054	
1055	
1056	
1057	

№ соед.	Структура
1058	
1059	
1060	
1061	
1062	
1063	
1064	

№ соед.	Структура
1065	
1066	
1067	
1068	
1069	
1070	
1071	
1072	

№ соед.	Структура
1073	
1074	
1075	
1076	
1077	
1078	
1079	
1080	

№ соед.	Структура
1081	
1082	
1083	
1084	
1085	
1086	
1087	
1088	

№ соед.	Структура
1089	
1090	
1091	
1092	
1093	
1094	
1095	
1096	
1097	

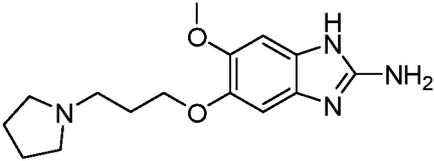
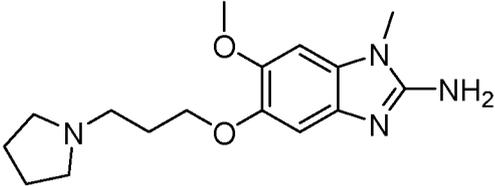
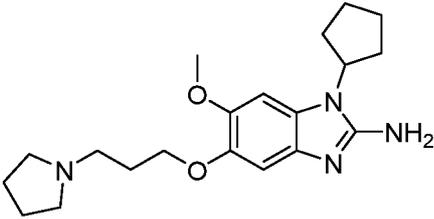
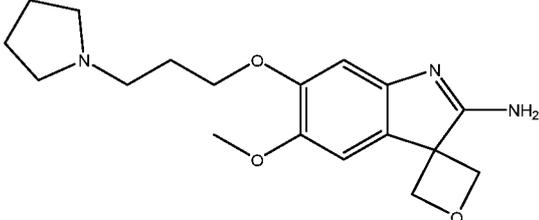
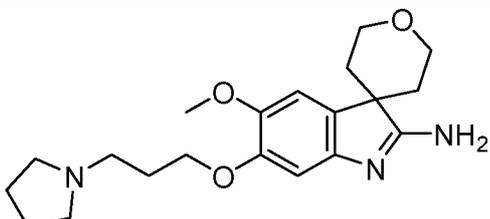
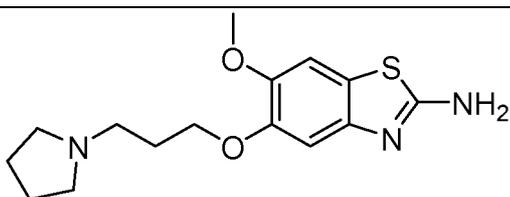
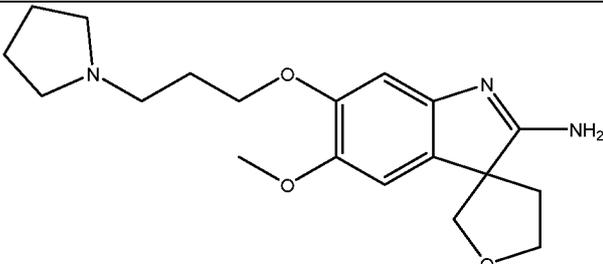
№ соед.	Структура
1098	
1099	
1100	
1101	
1102	
1103	
1104	
1105	

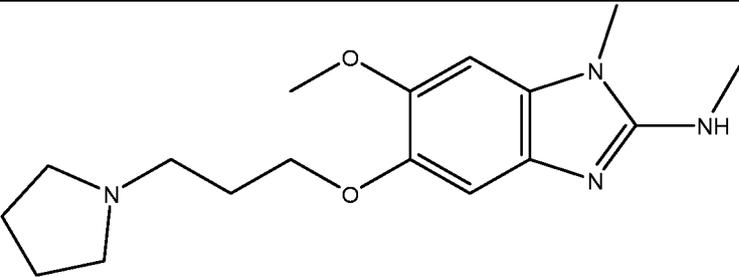
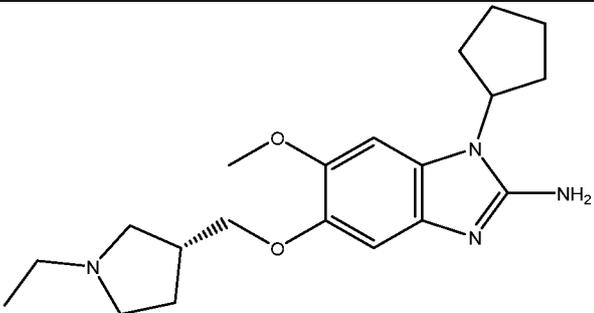
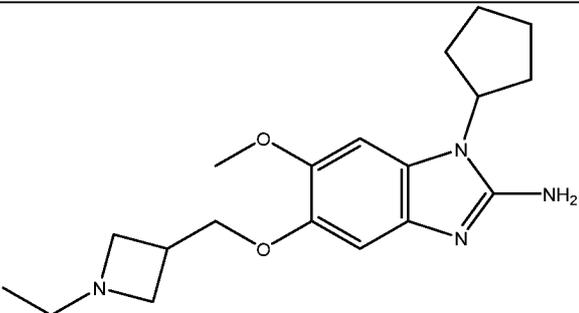
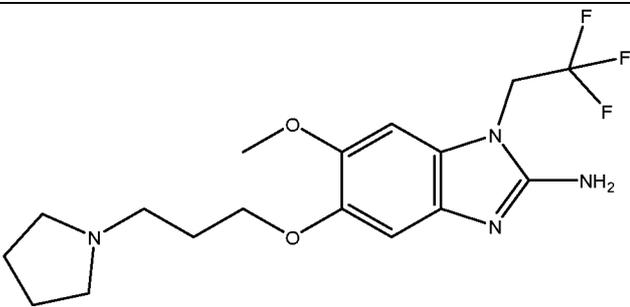
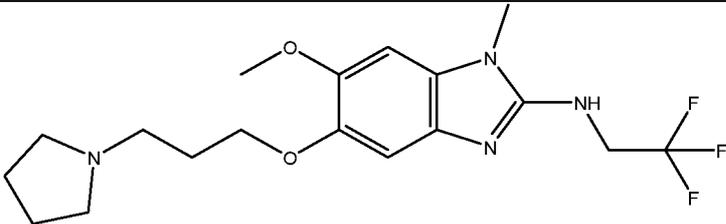
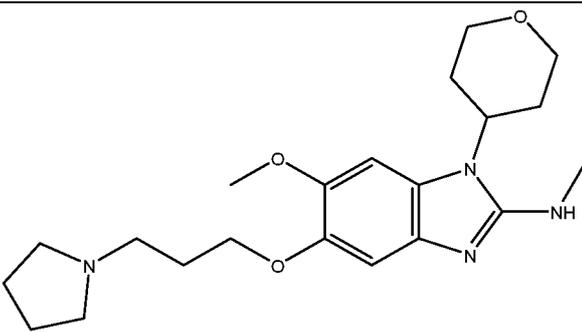
№ соед.	Структура
1106	
1107	
1108	
1109	
1110	

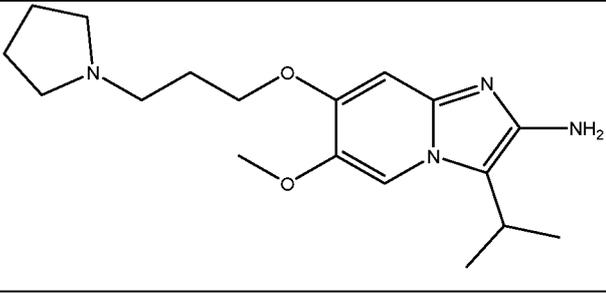
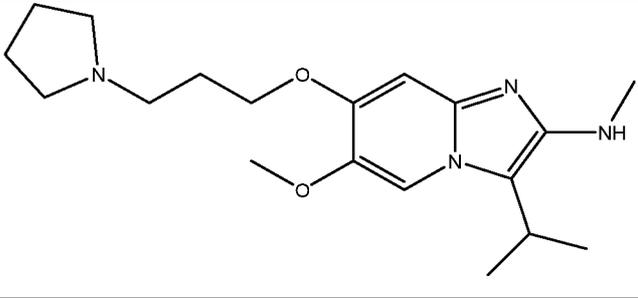
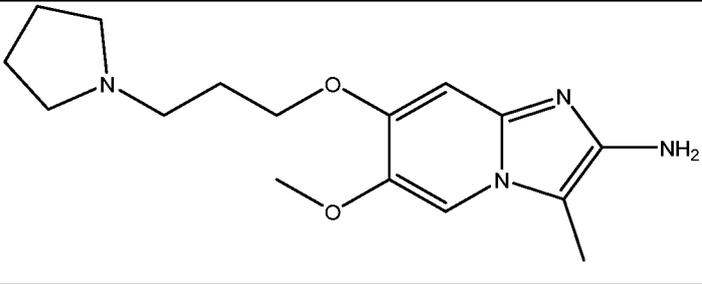
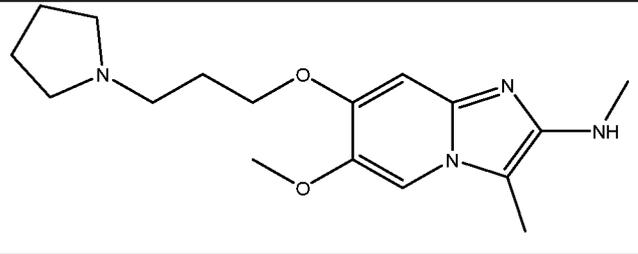
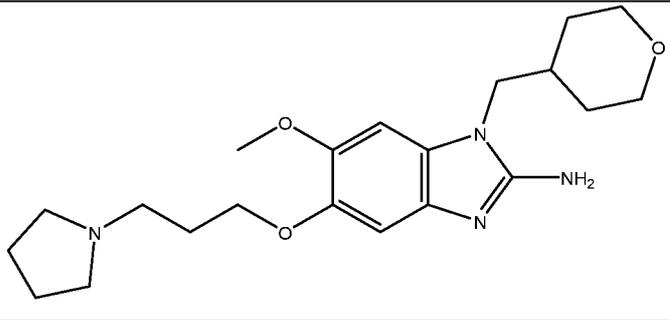
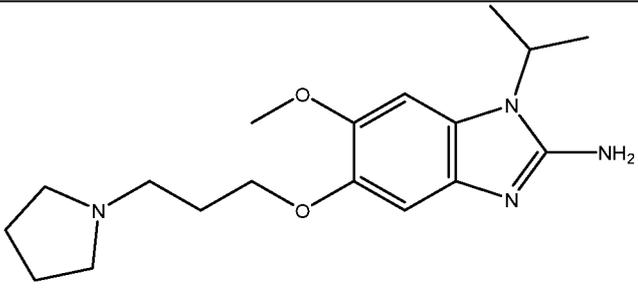
№ соед.	Структура
1111	
1112	
1113	
1114	
1115	
1116	
1117	
1118	

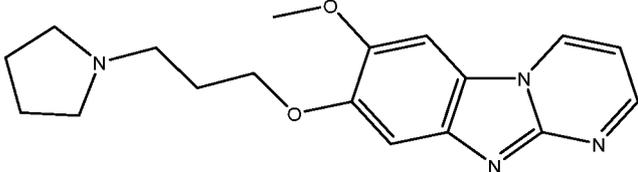
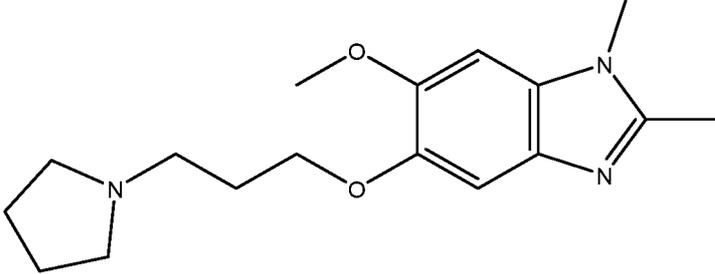
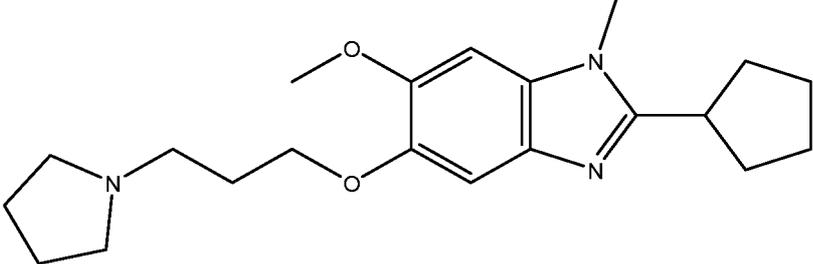
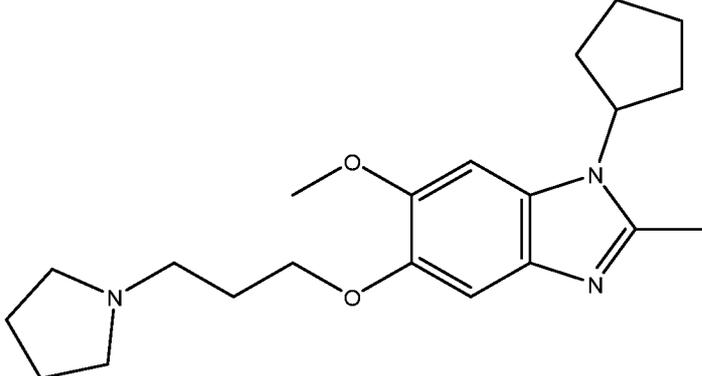
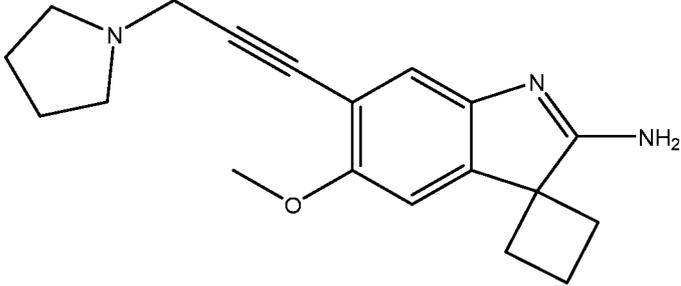
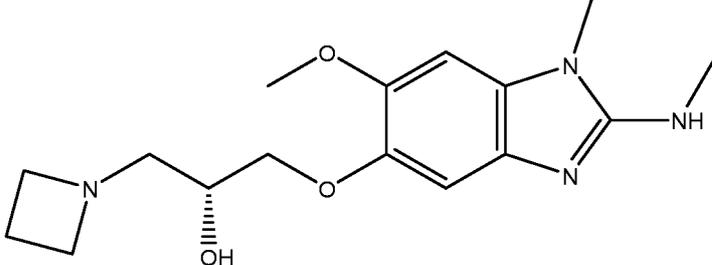
Таблица 2

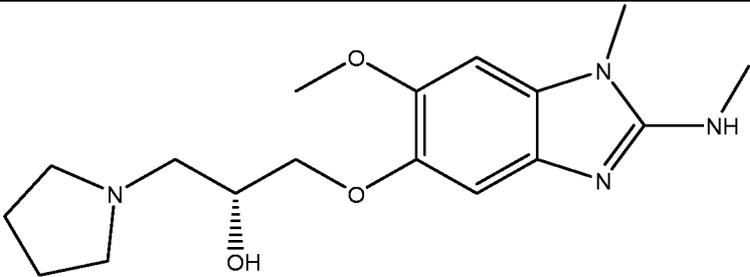
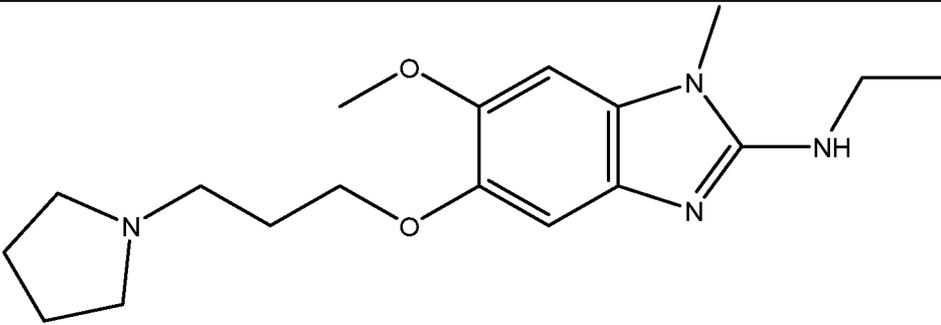
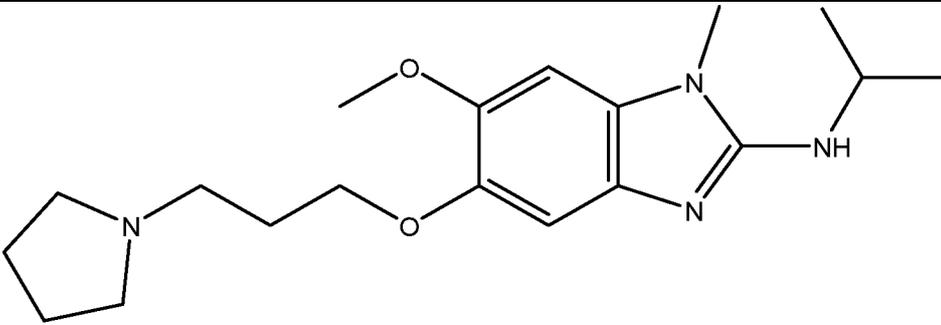
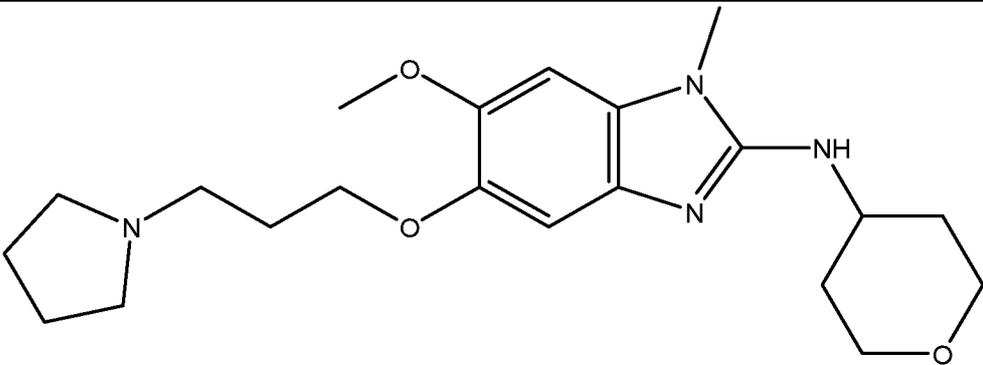
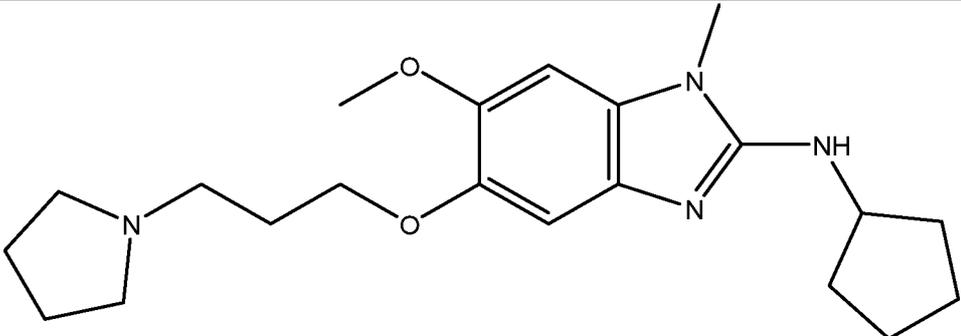
[0451] Соединения из таблицы 2 представляют собой соединения, раскрытые в заявках на патент США №№ 62/402863 и 62/509620, а также заявке согласно РСТ № РСТ/US2017/054468, полные содержания которых включены в данный документ посредством ссылки.

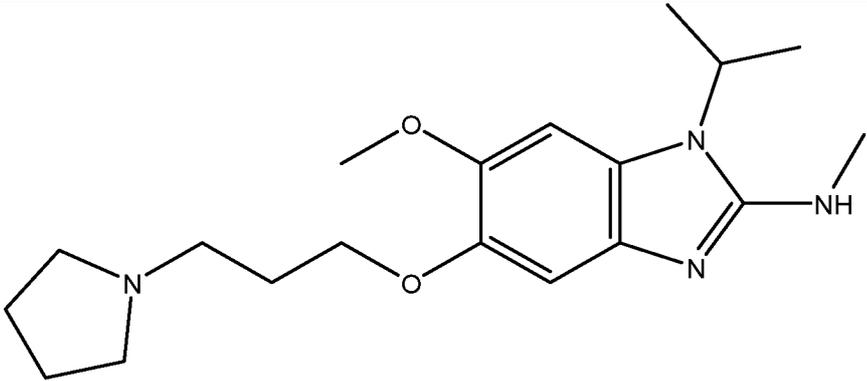
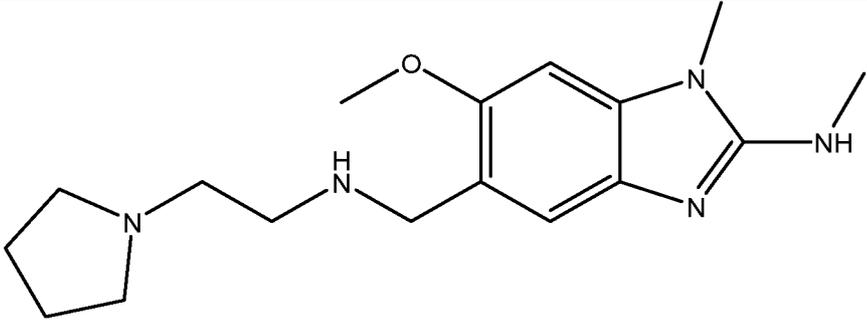
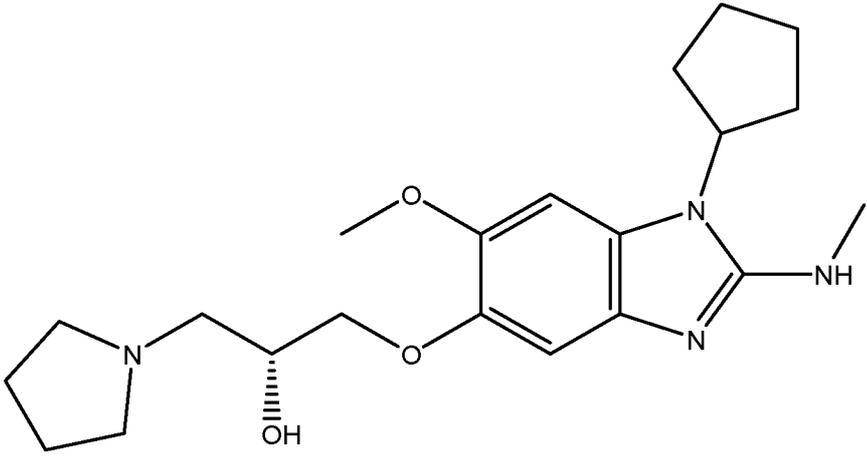
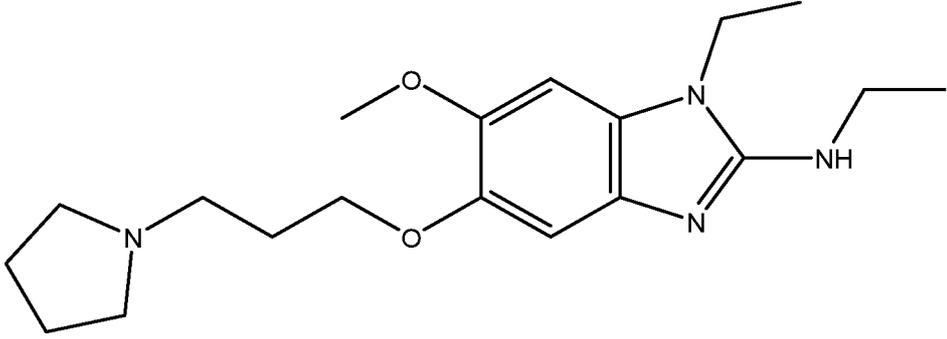
№ соед.	Структура
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	

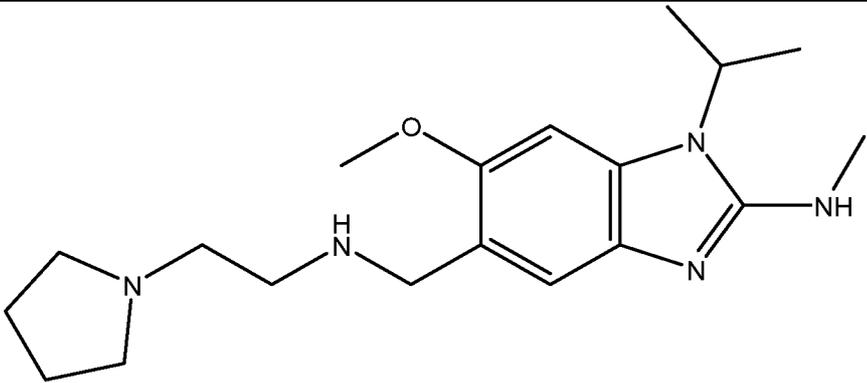
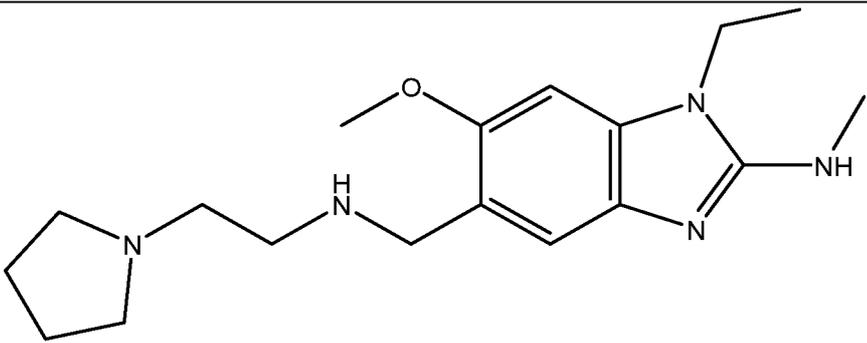
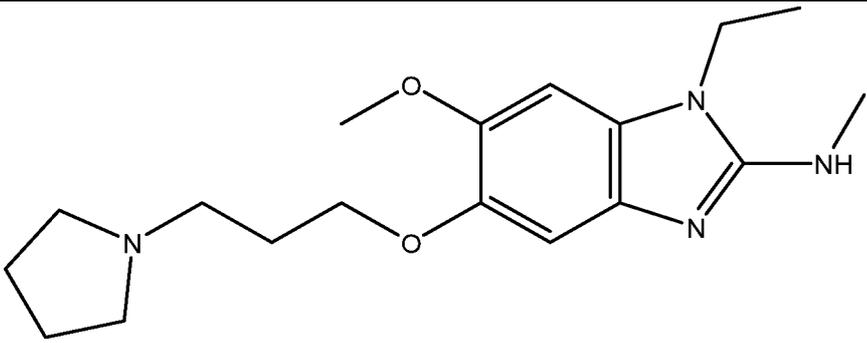
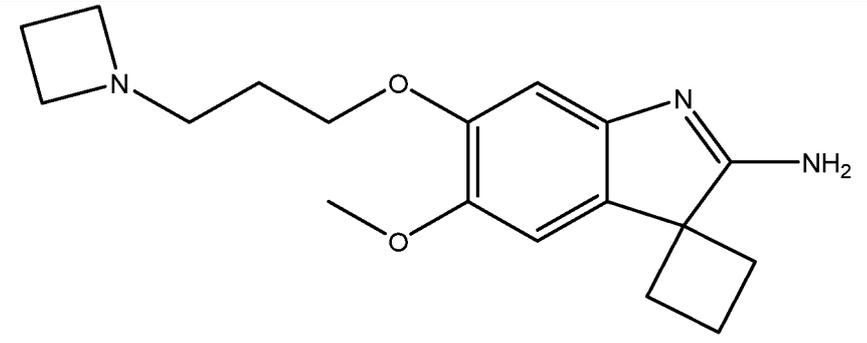
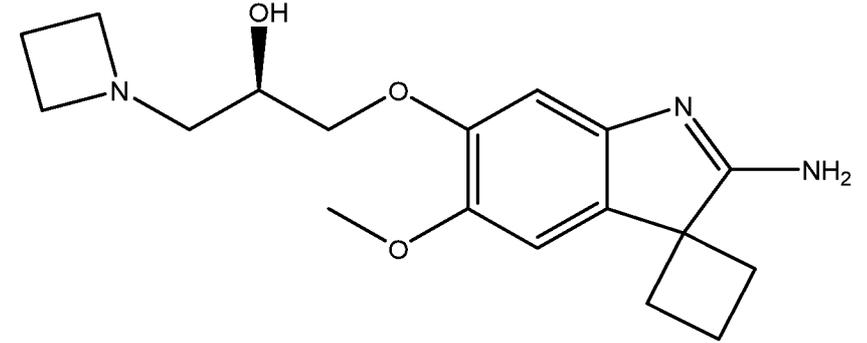
A8	
A9	
A10	
A11	
A12	
A13	

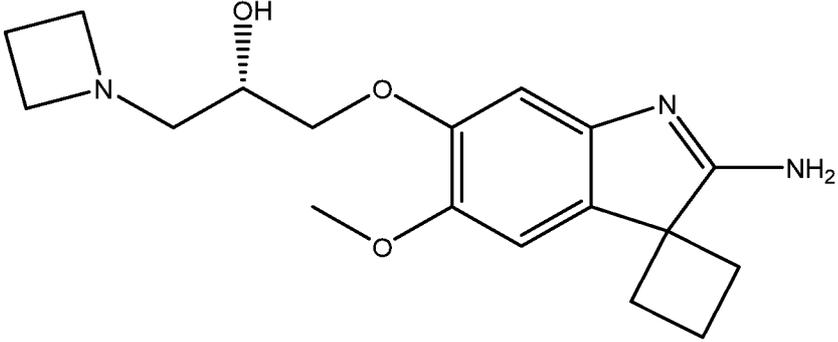
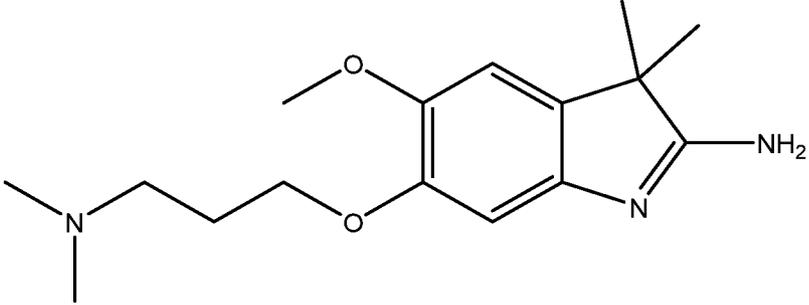
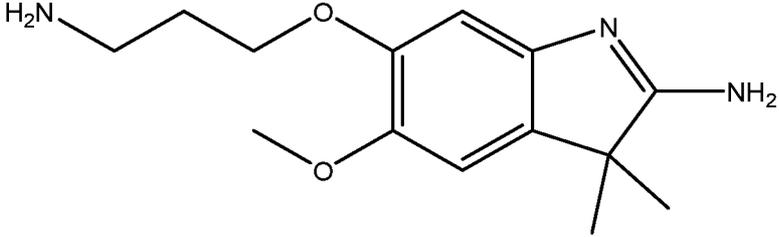
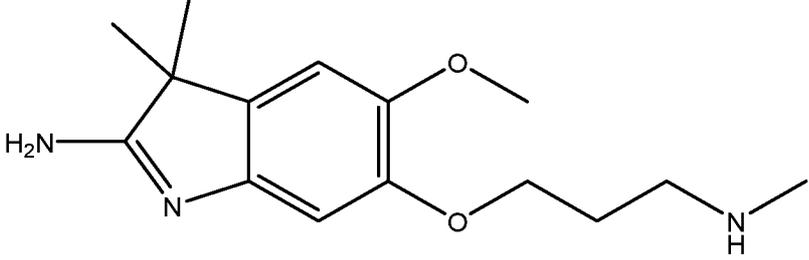
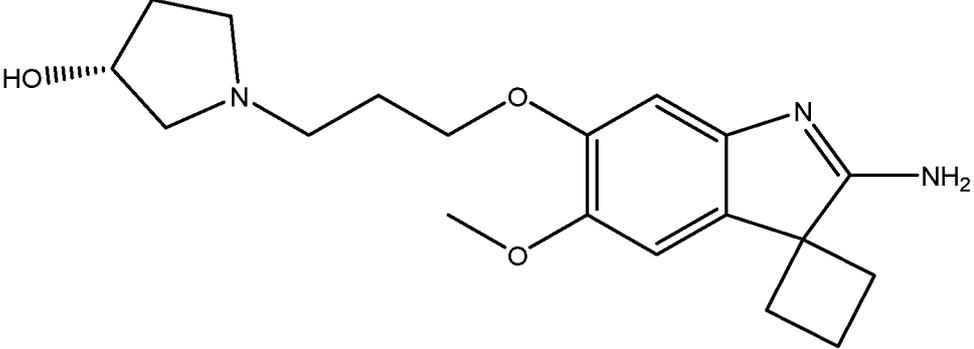
A14	
A15	
A16	
A17	
A18	
A19	

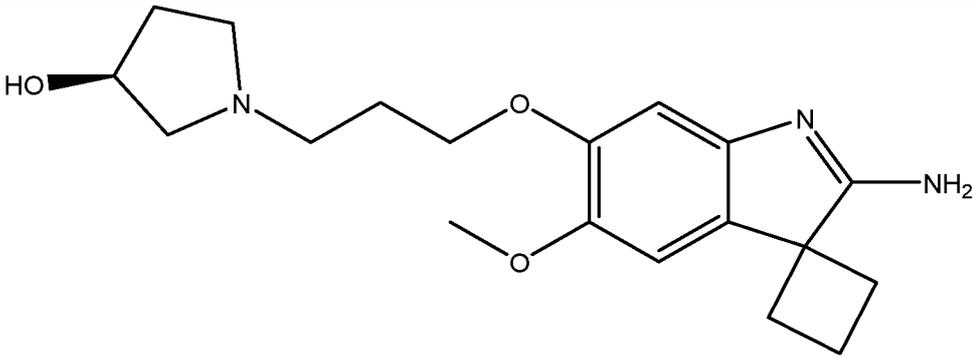
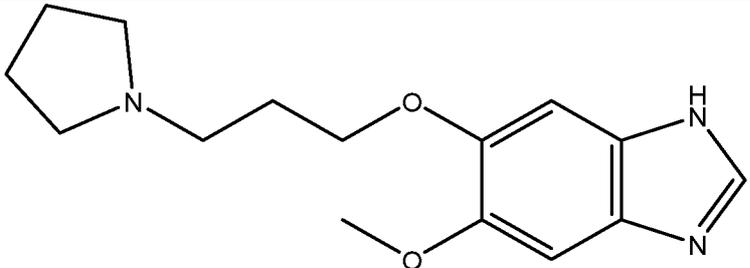
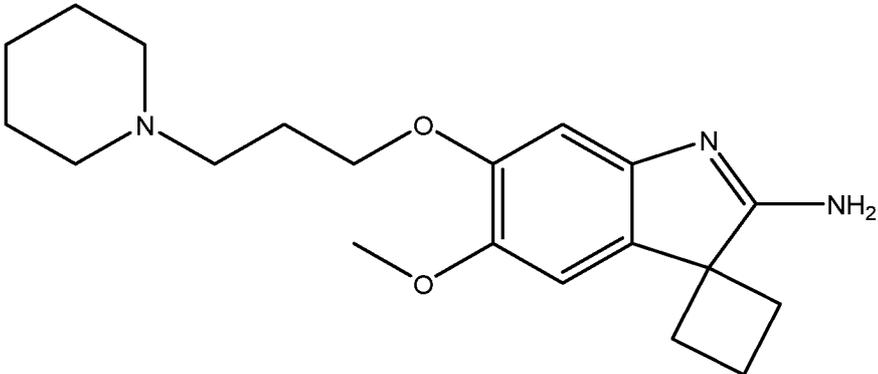
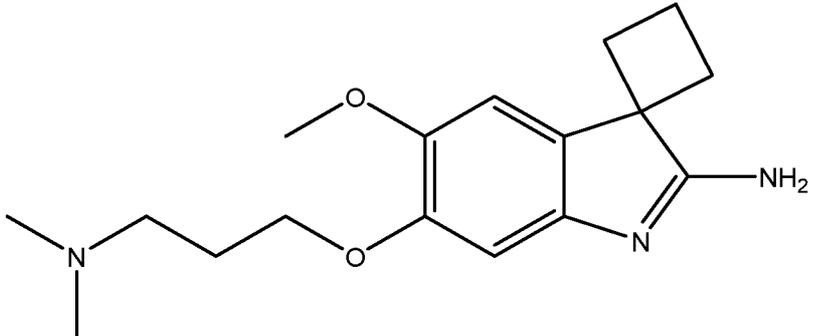
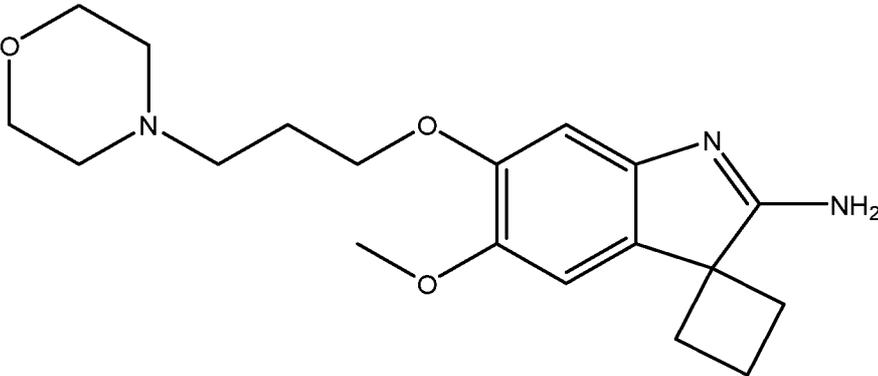
A20	 <chem>COC1=CC=C2N=CN=C12OCCCN3CCCC3</chem>
A21	 <chem>COC1=CC=C2N(C)=CN=C12OCCCN3CCCC3</chem>
A22	 <chem>COC1=CC=C2N(C)C(C1)C3CCCC3OCCCN4CCCC4</chem>
A23	 <chem>COC1=CC=C2N(C)C(C1)C3CCCC3=N2</chem>
A24	 <chem>COC1=CC=C2N(C1)C(N)=N2C3CC3C#CCCN4CCCC4</chem>
A25	 <chem>COC1=CC=C2N(C)C(N)=N2C3CC3C(O)CCCN4CCCC4</chem>

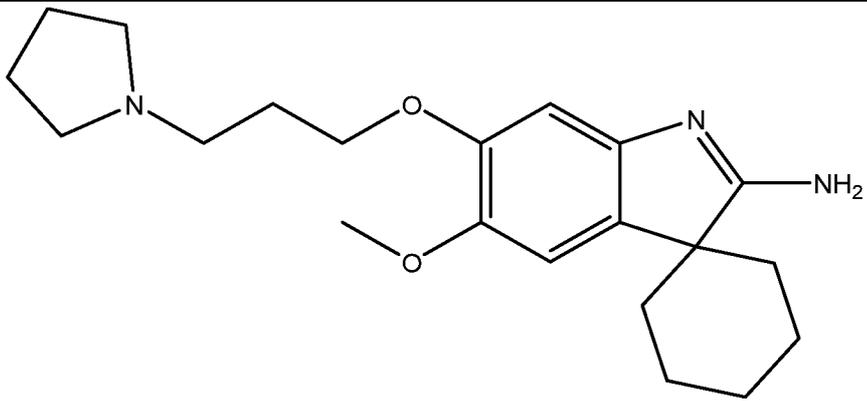
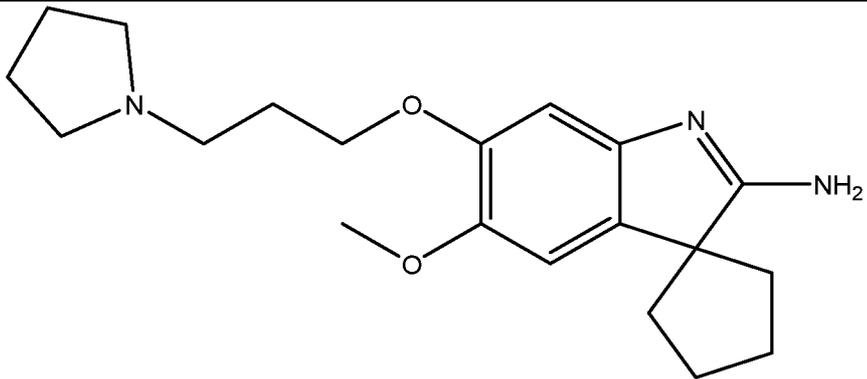
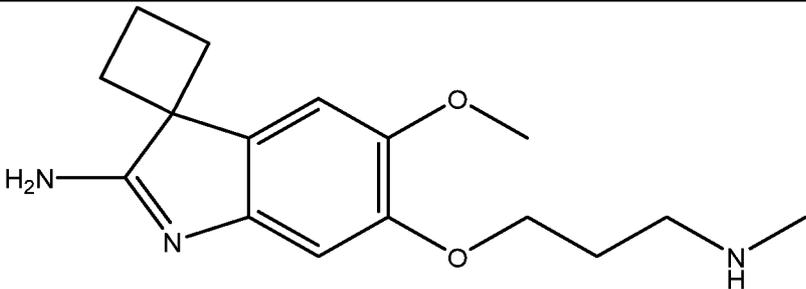
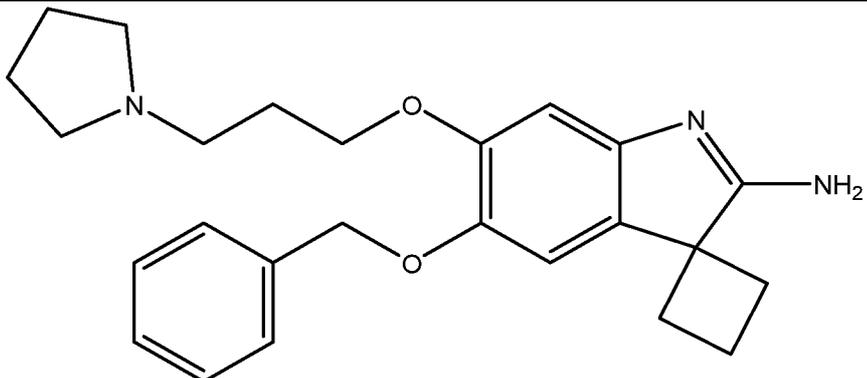
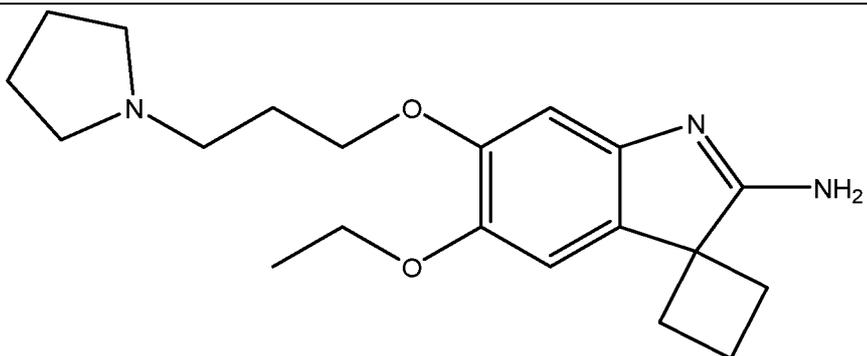
A26	 <chem>CN1C=NC2=C(C=C(C=C2)OC)OCCN3CCCC3O</chem>
A27	 <chem>CCN1C=NC2=C(C=C(C=C2)OC)OCCCN3CCCC3</chem>
A28	 <chem>CC(C)N1C=NC2=C(C=C(C=C2)OC)OCCCN3CCCC3</chem>
A29	 <chem>CN1C=NC2=C(C=C(C=C2)OC)OCCCN3CCCC3N4CCOCC4</chem>
A30	 <chem>CN1C=NC2=C(C=C(C=C2)OC)OCCCN3CCCC3N4CCCC4</chem>

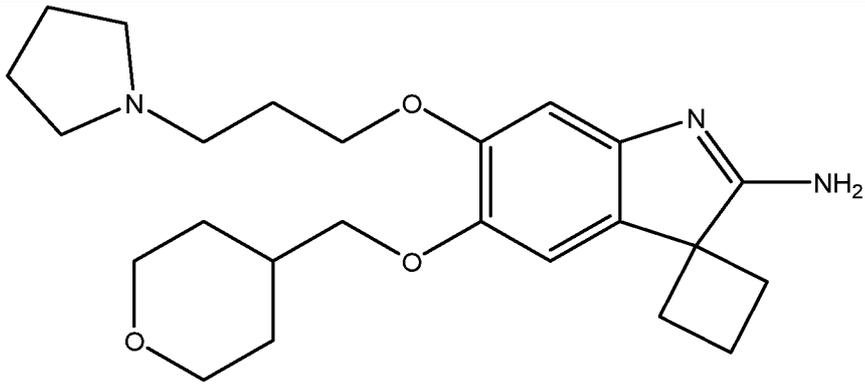
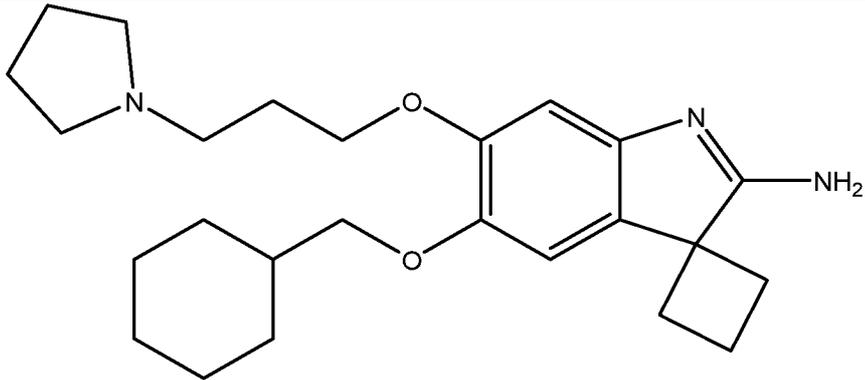
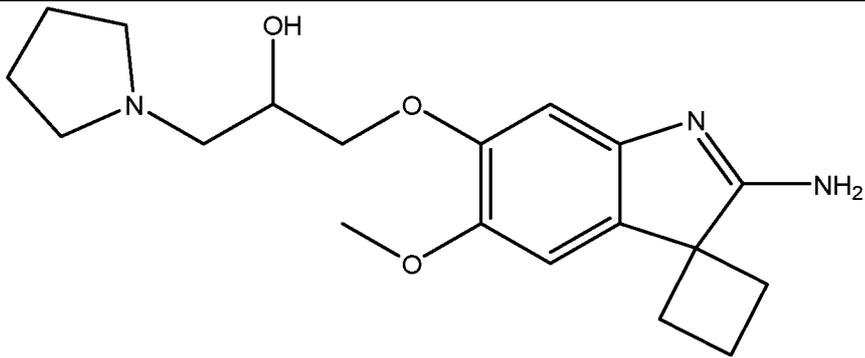
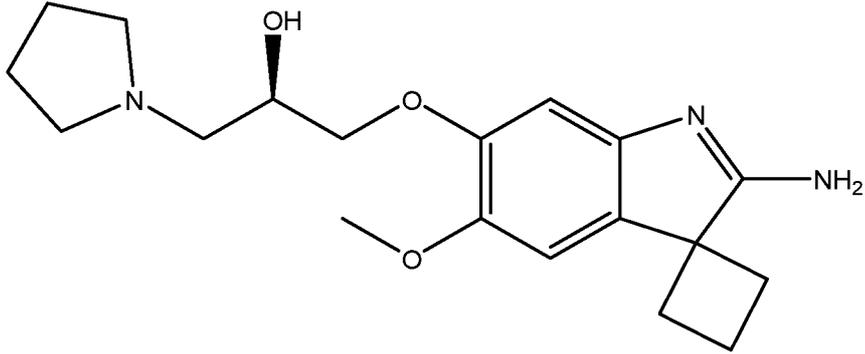
A36	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)c(OCCCN3CCCC3)c2n1</chem>
A37	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)cc2n1NCCCN3CCCC3</chem>
A38	 <chem>CN(C)c1nc2cc(OC)c(OCC(O)CCN3CCCC3)c2n1</chem>
A39	 <chem>CCNc1nc2cc(OC)c(OCCCN3CCCC3)c2n1</chem>

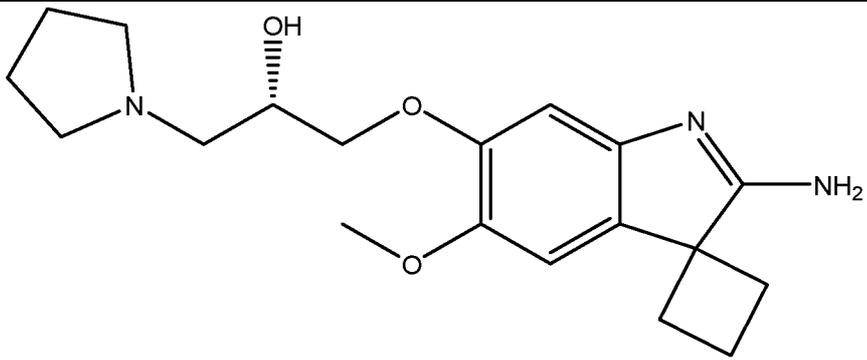
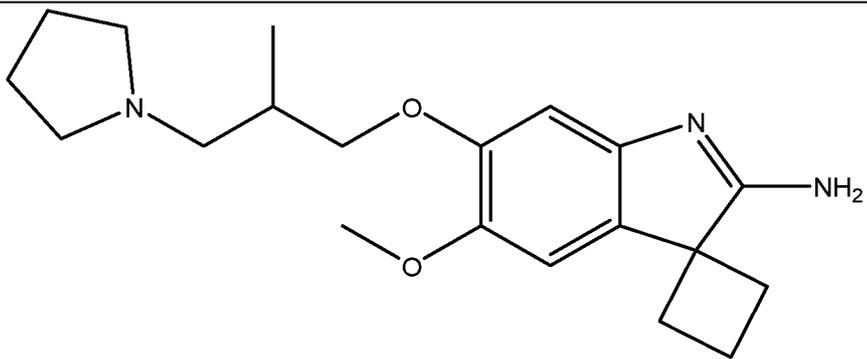
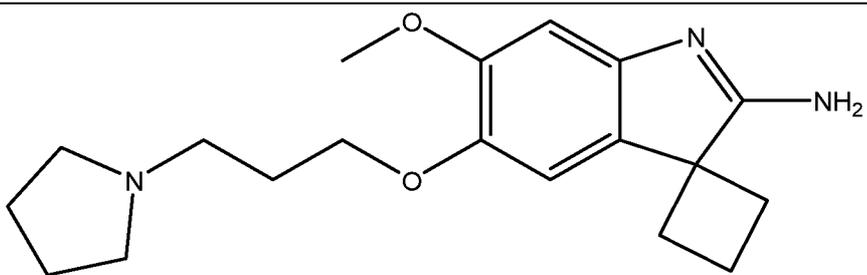
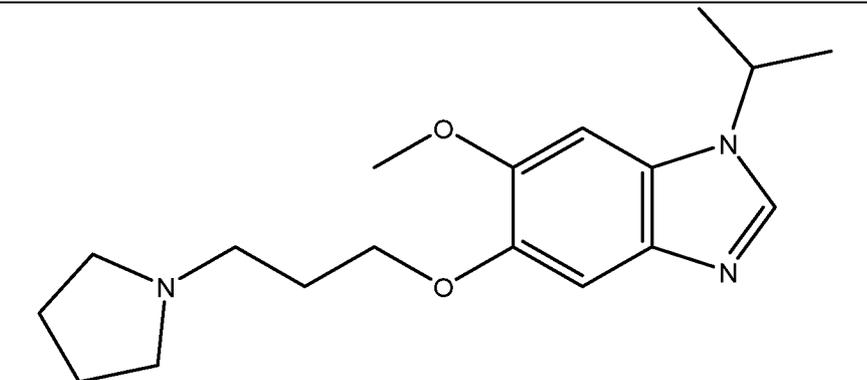
A40	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C=C(C=C2)OCN(CCCN3CCCC3)CC</chem>
A41	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C=C(C=C2)OCN(CCCN3CCCC3)CC</chem>
A42	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C=C(C=C2)OCN(CCCOCCN3CCCC3)C</chem>
A43	 <chem>N1C=NC2=C(C1)C=C(C=C2)OCN(C3CC4CC4)C5=CC=C(C=C5)OCCN6CCCC6</chem>
A44	 <chem>N1C=NC2=C(C1)C=C(C=C2)OCN(C3CC4CC4)C5=CC=C(C=C5)OCC(O)CN6CCCC6</chem>

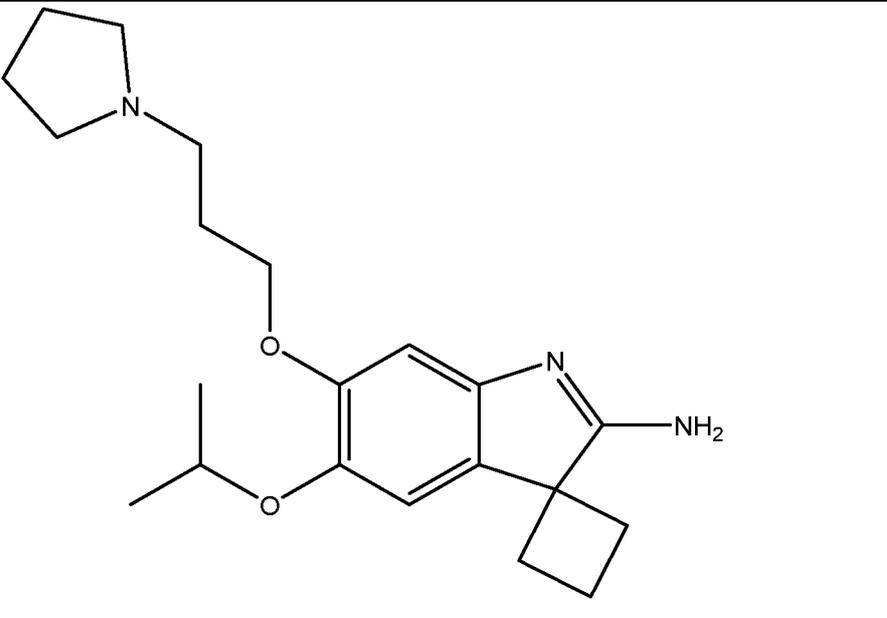
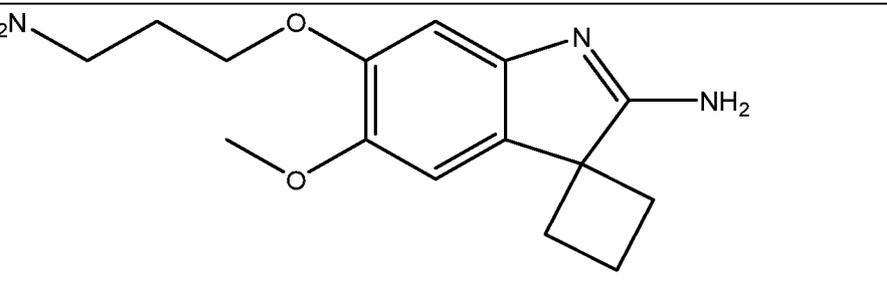
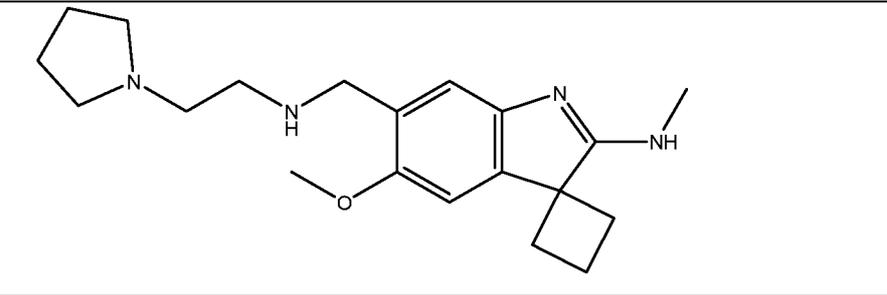
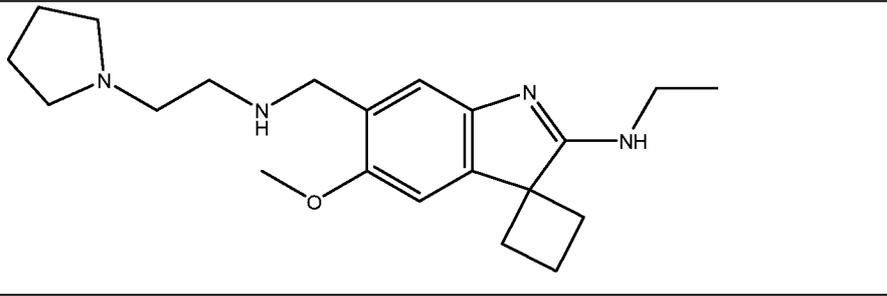
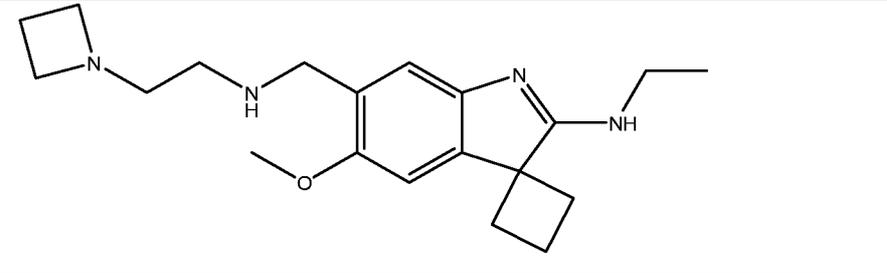
A45	 <chem>C1CCN1C2=CN=C(C3=CC=C(C=C3)OC)C2OCC[C@H](O)CN4CCN4</chem>
A46	 <chem>CN(C)CCCCOC1=CC=C2C(=N1)C=C(C2)OC</chem>
A47	 <chem>NCCCCOC1=CC=C2C(=N1)C=C(C2)OC</chem>
A48	 <chem>CN(C)CCCCOC1=CC=C2C(=N1)C=C(C2)OC</chem>
A49	 <chem>C1CCN1C2=CN=C(C3=CC=C(C=C3)OC)C2OCCCN4CCN(C4)O</chem>

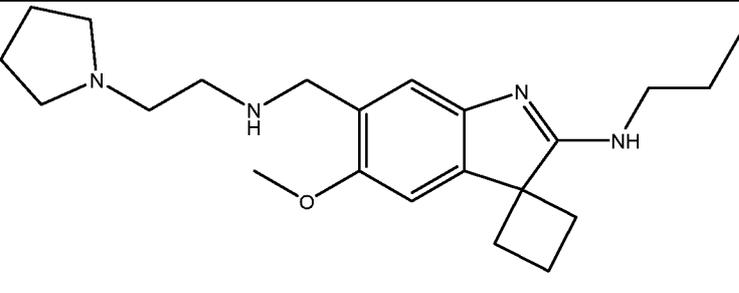
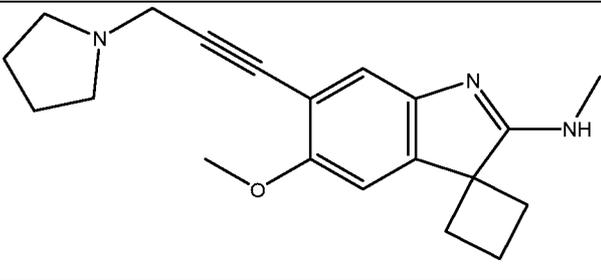
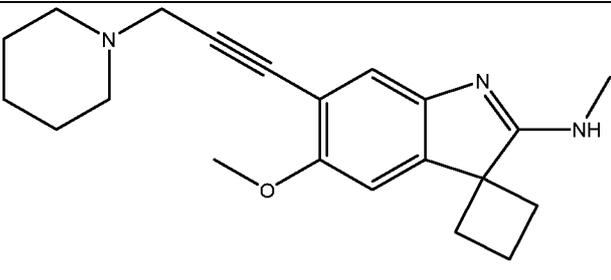
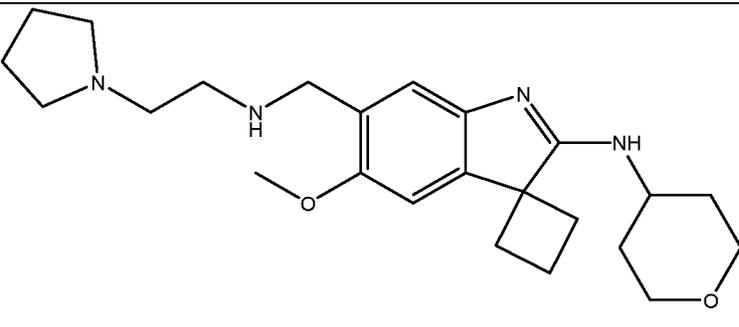
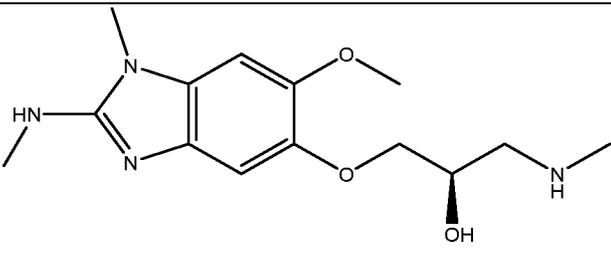
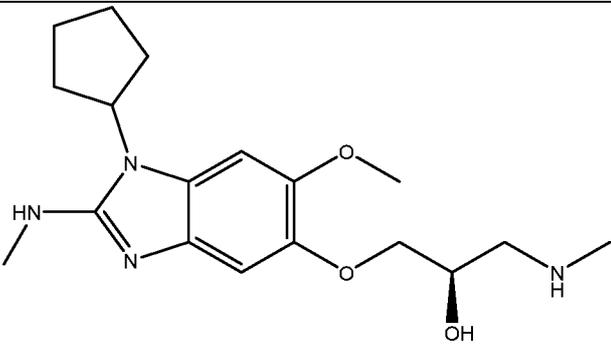
A50	
A51	
A52	
A53	
A54	

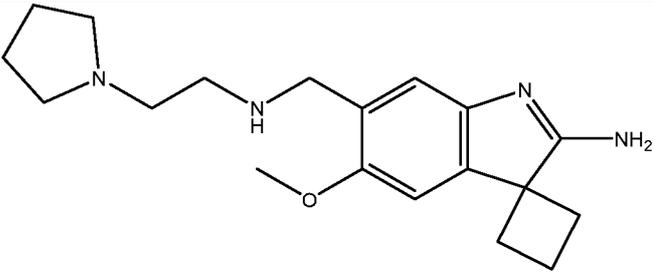
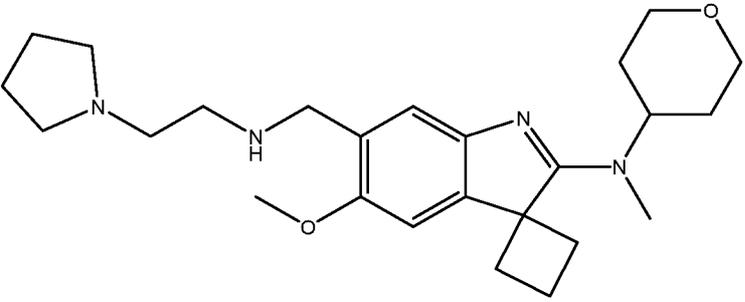
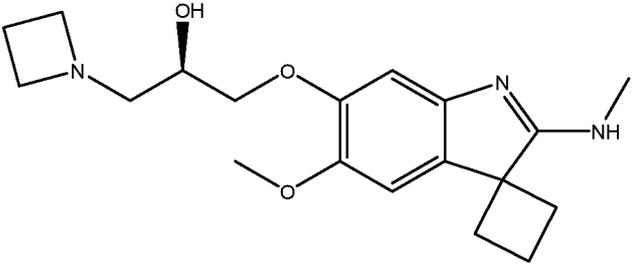
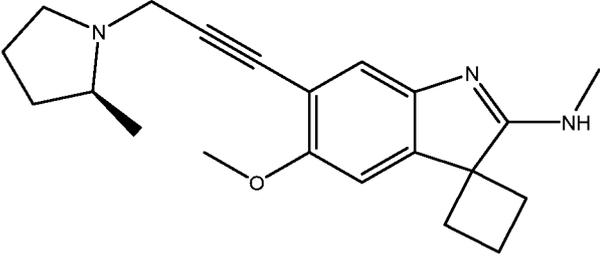
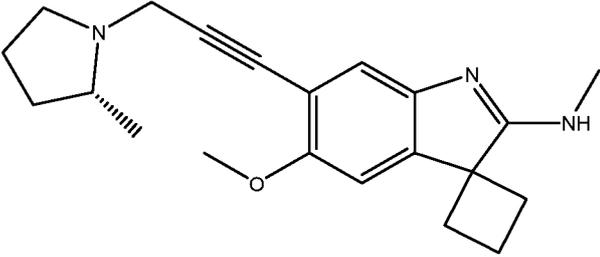
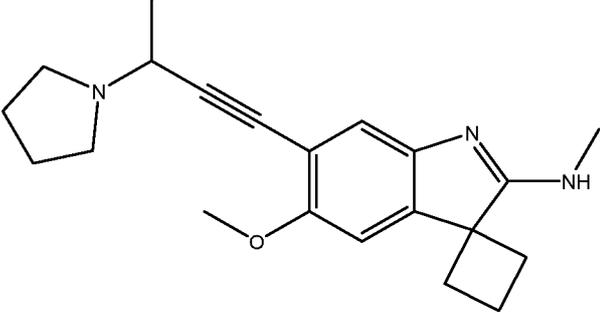
A55	
A56	
A57	
A58	
A59	

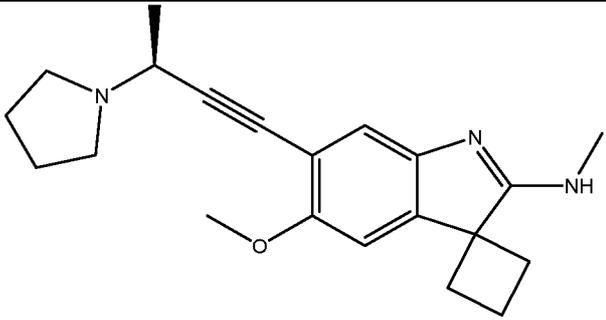
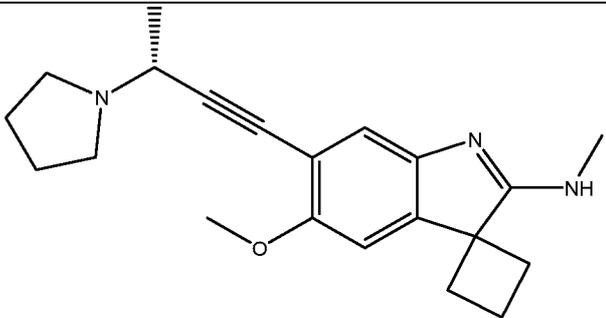
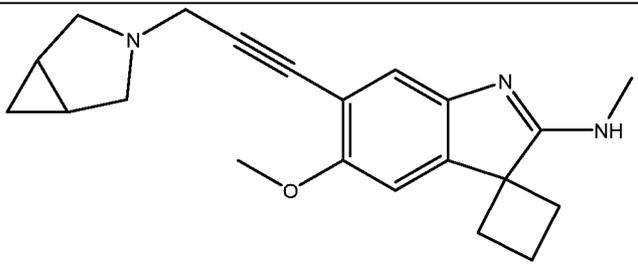
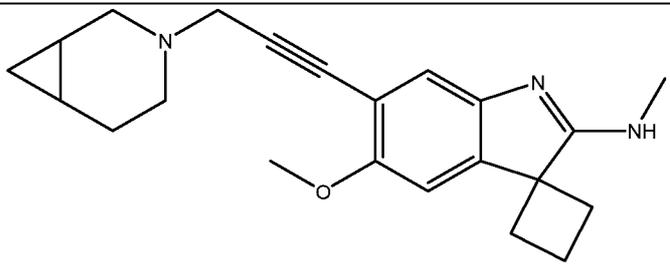
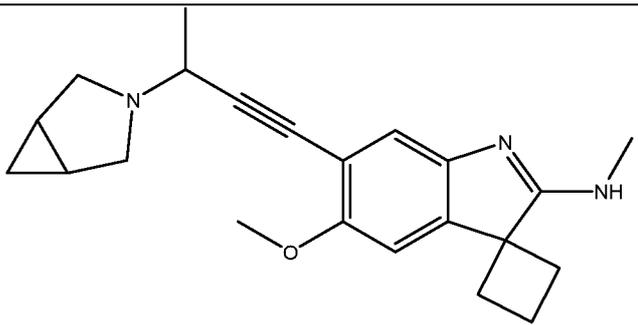
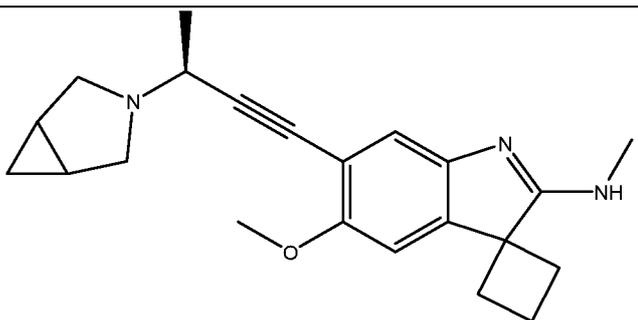
A60	 <chem>CC1(C)C2=C(C=C1)N=C(N)C2=C3C=C(C=C3)OC(CO)C4OCCCC4OCCCC5NCCCC5</chem>
A61	 <chem>CC1(C)C2=C(C=C1)N=C(N)C2=C3C=C(C=C3)OC(CO)C4CCCCC4OCCCC5NCCCC5</chem>
A62	 <chem>CC1(C)C2=C(C=C1)N=C(N)C2=C3C=C(C=C3)OC(C)C(O)CCN4CCCC4</chem>
A63	 <chem>CC1(C)C2=C(C=C1)N=C(N)C2=C3C=C(C=C3)OC(C)C(O)CCN4CCCC4</chem>

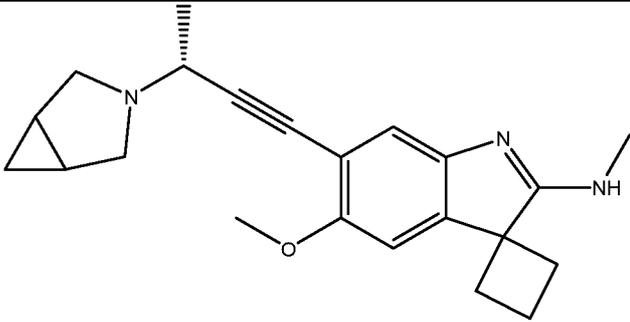
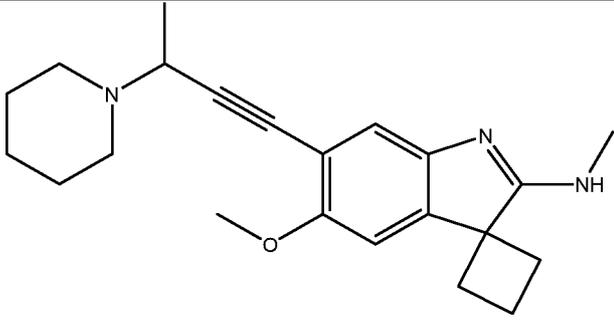
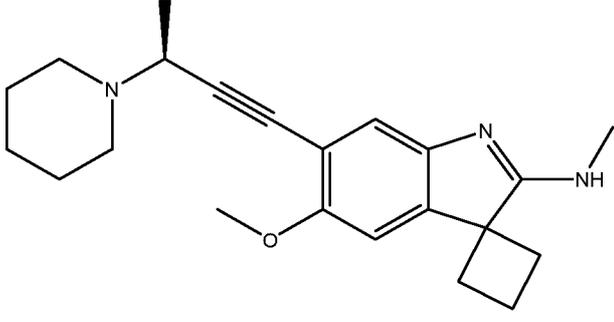
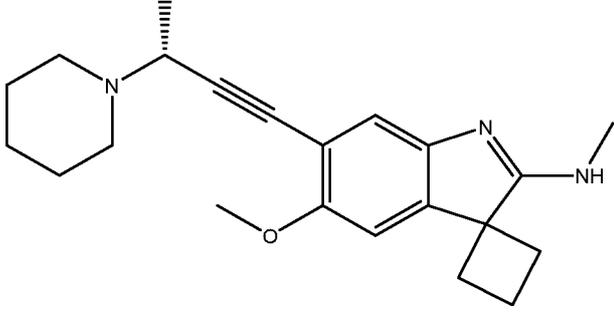
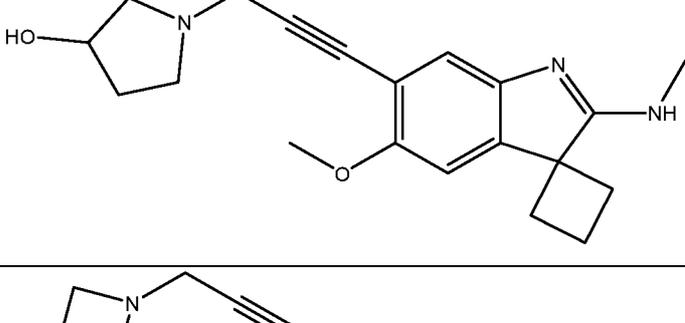
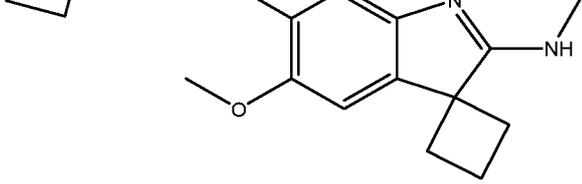
A64	 <chem>CC1=CN=C(N)C12C=CC(OC)=C2C3=CC=CC=C3N4CCCC4C(O)CCN5CCCC5</chem>
A65	 <chem>CC1=CN=C(N)C12C=CC(OC)=C2C3=CC=CC=C3N4CCCC4C(C)CCN5CCCC5</chem>
A66	 <chem>CC1=CN=C(N)C12C=CC(OC)=C2C3=CC=CC=C3N4CCCC4CCCCN5CCCC5</chem>
A67	 <chem>CC1=CN=C(N1)C2=CC(OC)=CC=C2C3=CC=CC=C3N4CCCC4CCCCN5CCCC5</chem>

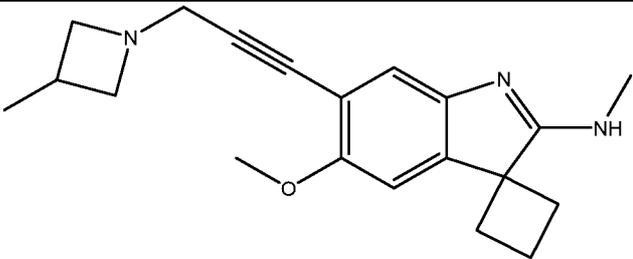
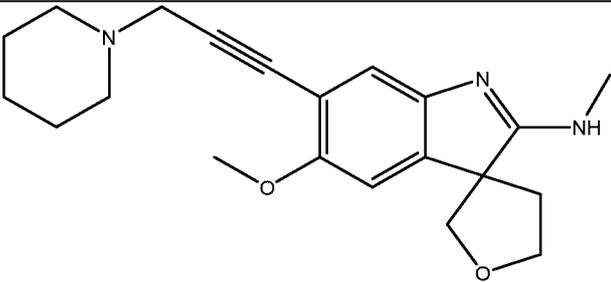
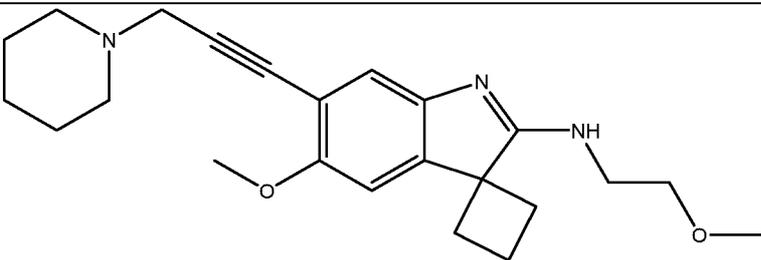
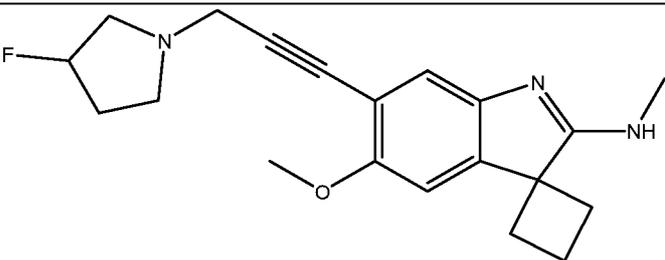
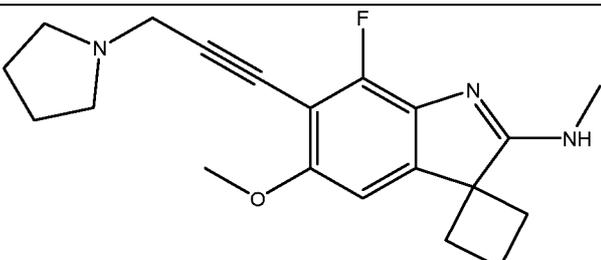
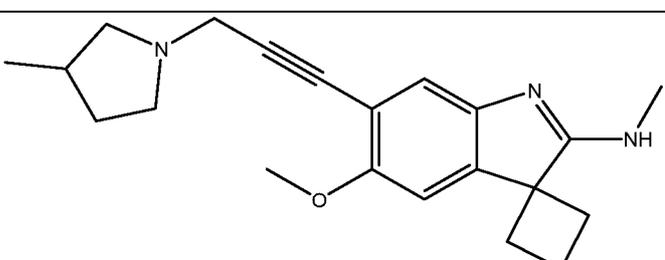
A68	 <chem>CC(C)Oc1ccc2c(c1)c3ccccc3n2C4CC4NC5CCCC5</chem>
A69	 <chem>COc1ccc2c(c1)c3ccccc3n2C4CC4NC5CCCC5</chem>
A70	 <chem>COc1ccc2c(c1)c3ccccc3n2C4CC4NC5CCCC5</chem>
A71	 <chem>CCNC(=N1C2=CC=C(C=C1)C3CC4C=C(C=C3)OC)CCN5CCCC5</chem>
A72	 <chem>CCNC(=N1C2=CC=C(C=C1)C3CC4C=C(C=C3)OC)CCN5CCCC5</chem>

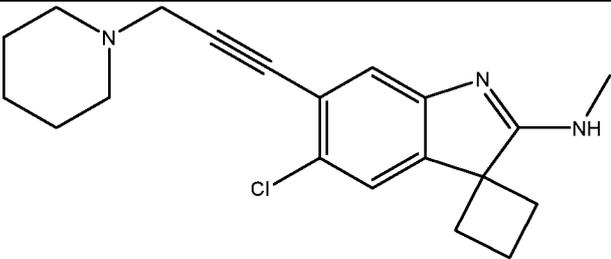
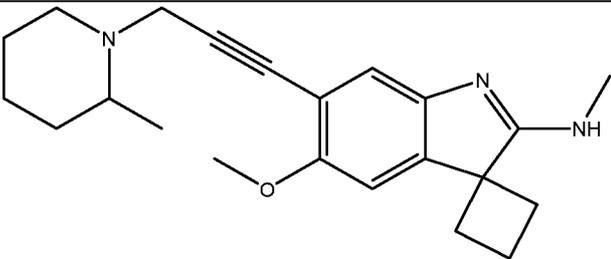
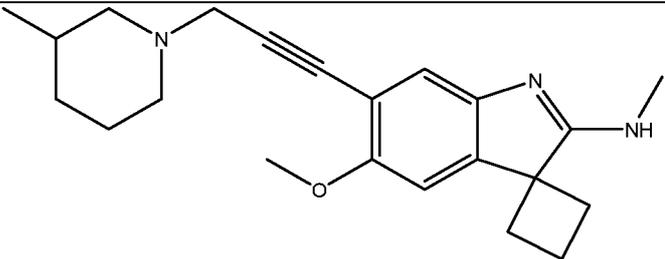
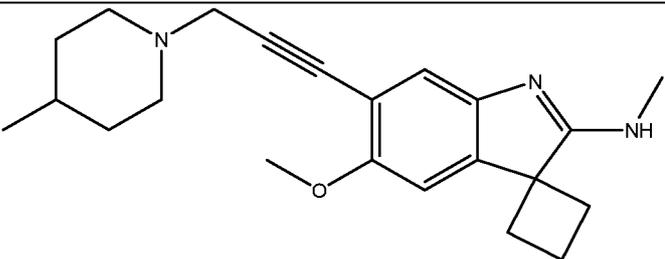
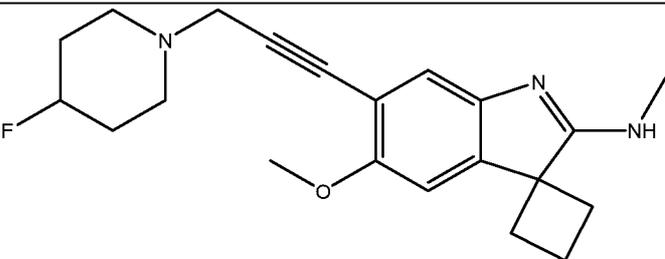
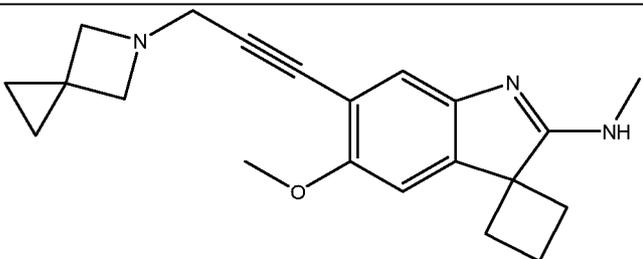
A73	
A74	
A75	
A76	
A77	
A78	

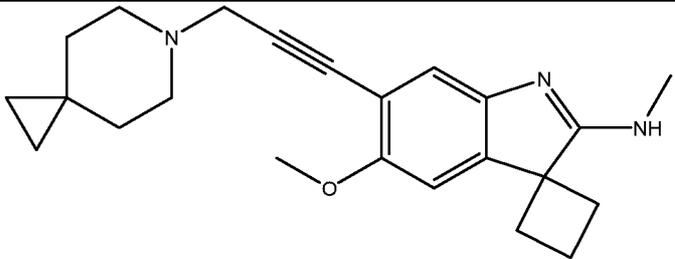
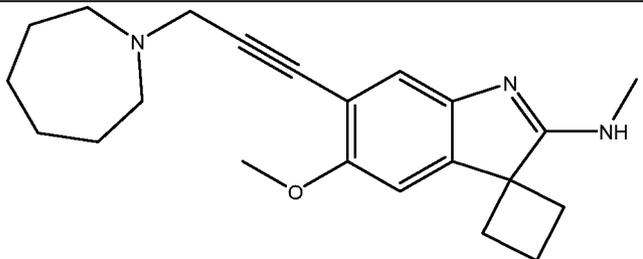
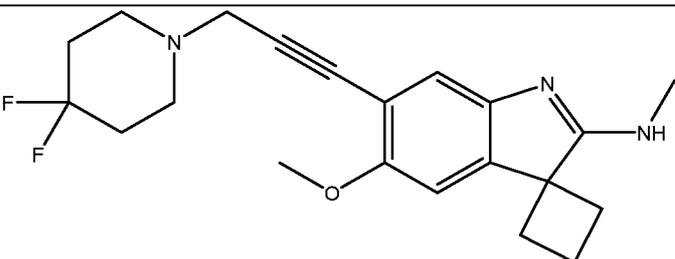
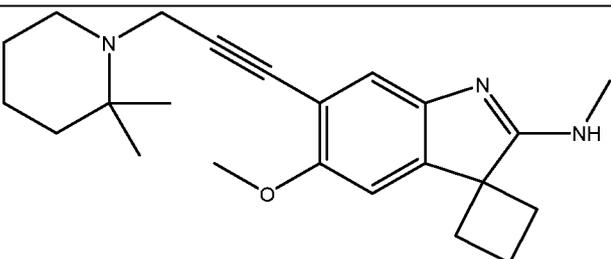
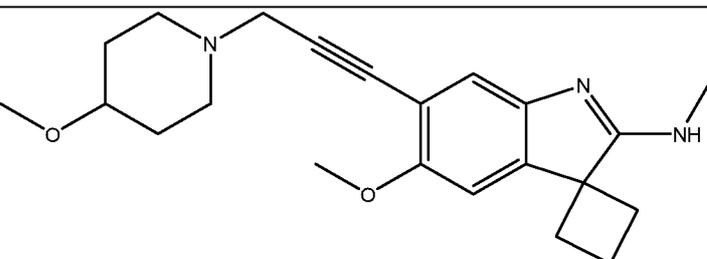
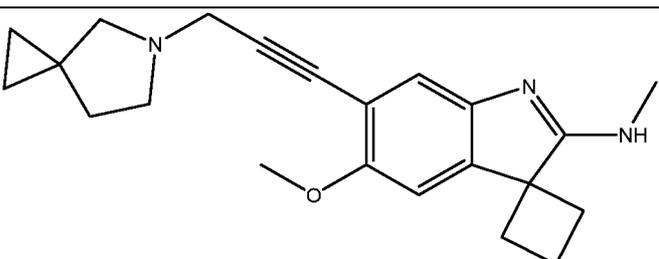
A79	
A80	
A81	
A82	
A83	
A84	

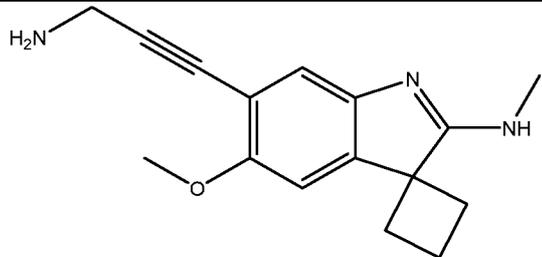
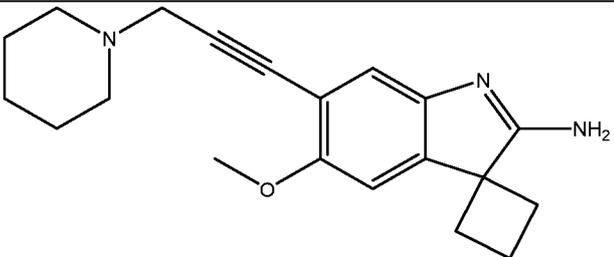
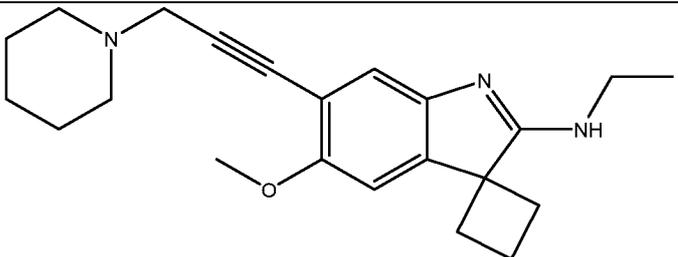
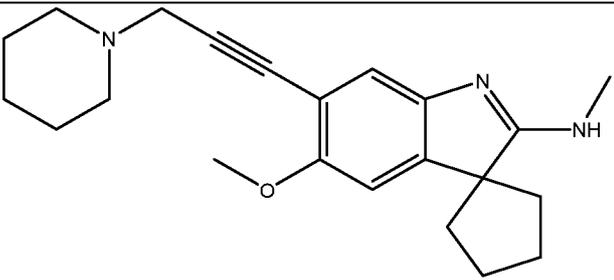
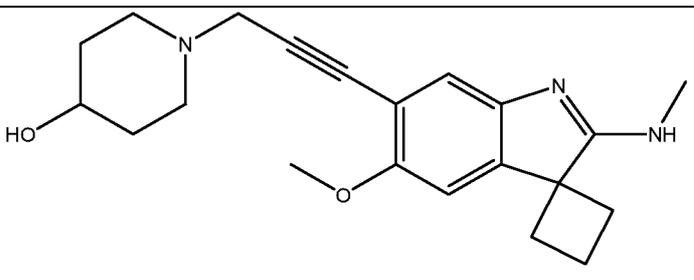
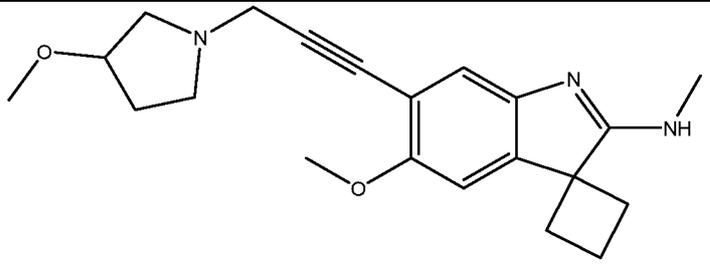
A85	
A86	
A87	
A88	
A89	
A90	

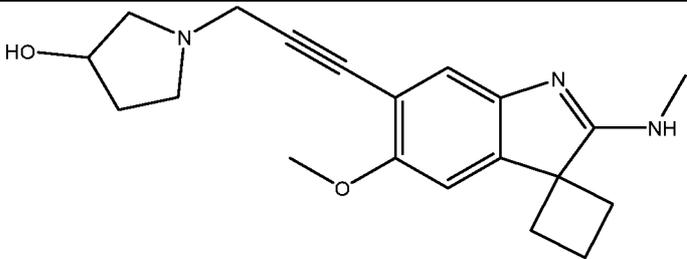
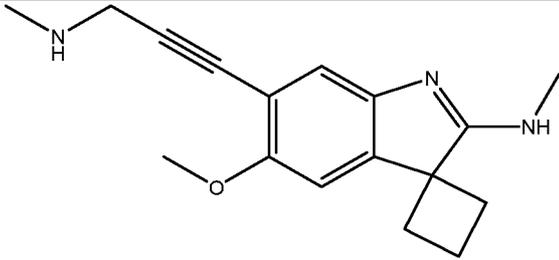
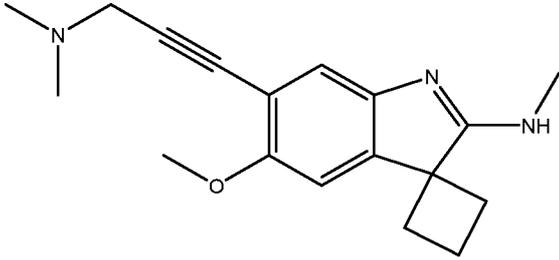
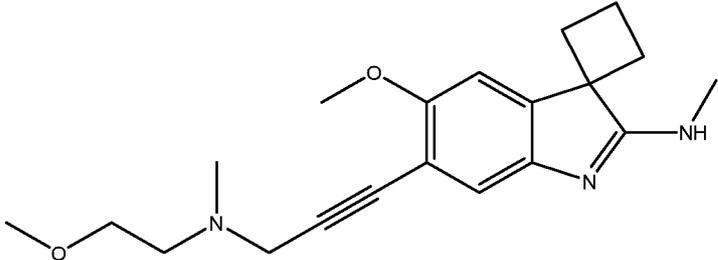
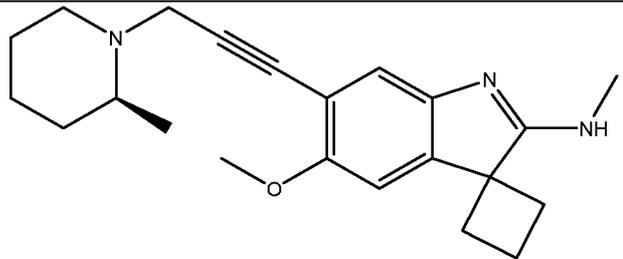
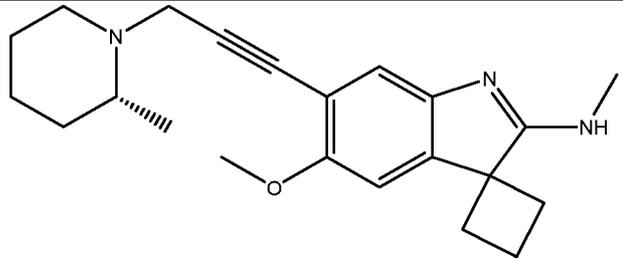
A91	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C(=C(C=C2)OC)C#CC3CC3N4C5CC5C4</chem>
A92	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C(=C(C=C2)OC)C#CC3CCNCC3</chem>
A93	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C(=C(C=C2)OC)C#CC3CCNCC3</chem>
A94	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C(=C(C=C2)OC)C#CC3CCNCC3</chem>
A95	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C(=C(C=C2)OC)C#CC3CCN(C3)O</chem>
A96	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C(=C(C=C2)OC)C#CC3CCN3</chem>

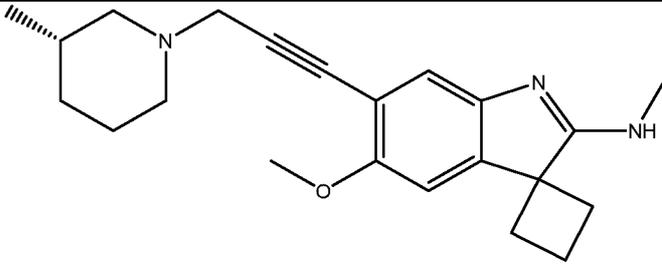
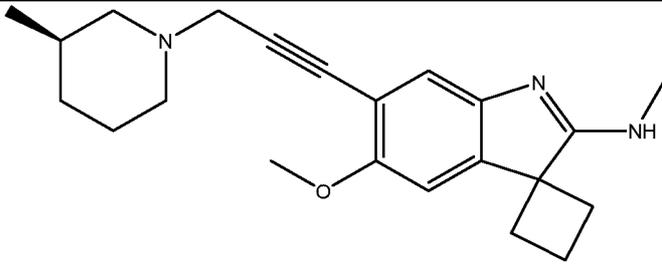
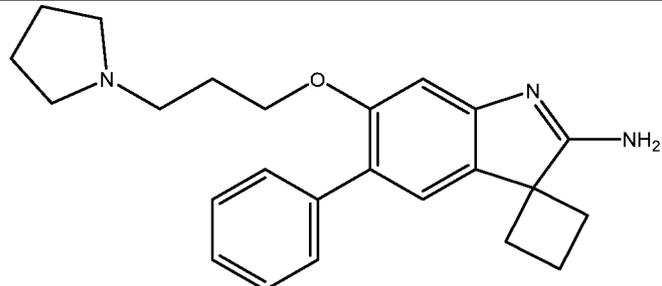
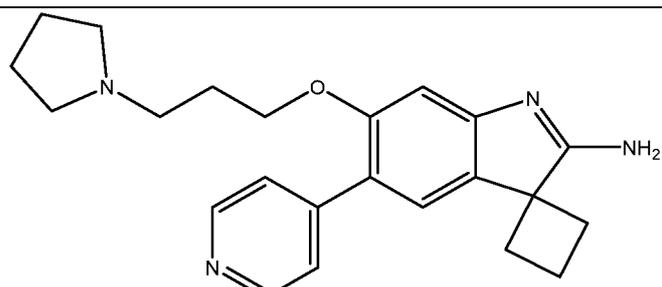
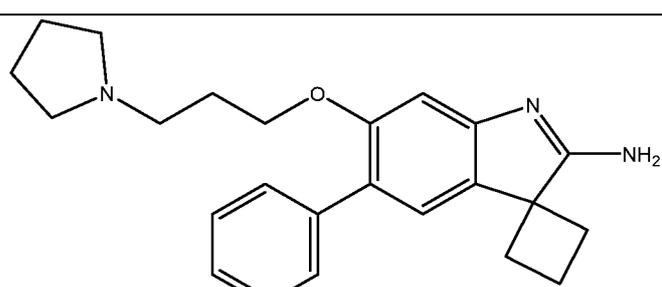
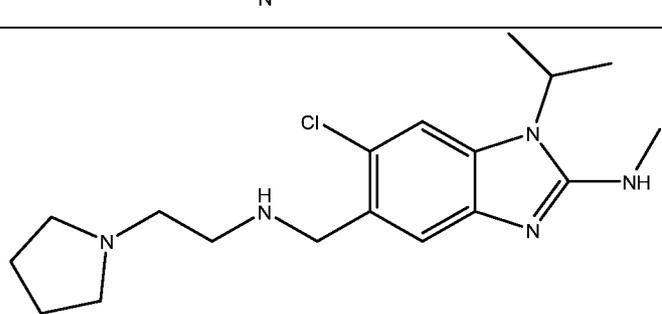
A97	
A98	
A99	
A100	
A101	
A106	

A107	
A110	
A111	
A112	
A113	
A114	

A115	
A116	
A117	
A118	
A119	
A120	

A121	
A122	
A123	
A124	
A125	
A126	

A127	
A128	
A129	
A130	
A131	
A132	

A133	
A134	
A135	
A136	
A137	
A138	

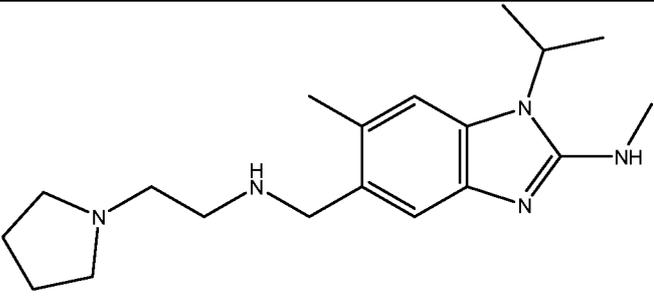
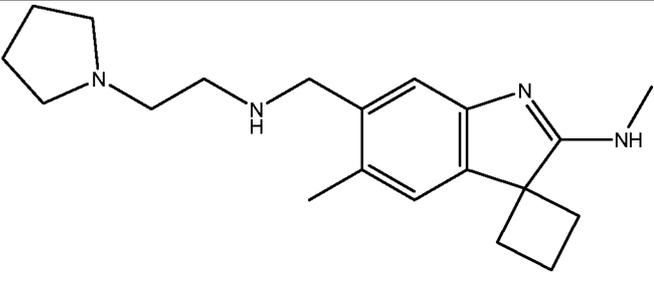
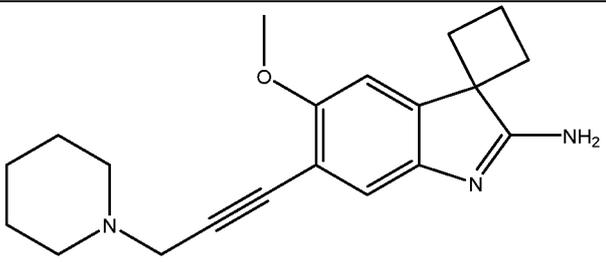
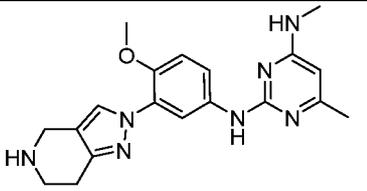
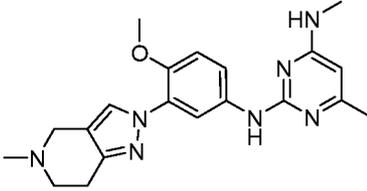
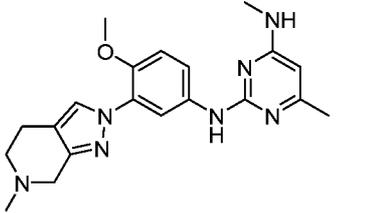
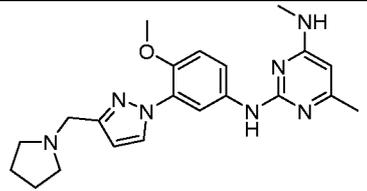
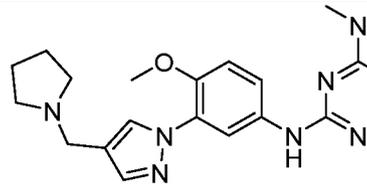
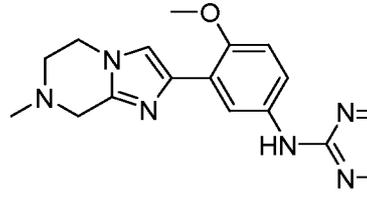
A139	
A140	
A141	

Таблица 3

[0452] Соединения из таблицы 3 представляют собой соединения, раскрытые в заявках на патент США №№ 62/436139 и 62/517840, а также заявке согласно РСТ № РСТ/US20170067192, полные содержания которых включены в данный документ посредством ссылки.

№ соед.	Структура
B1	
B2	
B3	

№ соед.	Структура
B4	
B5	
B6	

№ соед.	Структура
B7	
B8	
B9	
B10	
B11	
B12	
B13	
B14	
B15	

№ соед.	Структура
B16	
B17	
B18	
B19	
B20	
B21	
B22	

№ соед.	Структура
B23	
B24	
B25	
B26	
B27	
B28	
B29	
B30	

№ соед.	Структура
B31	
B32	
B33	
B34	
B35	
B36	
B37	
B38	

№ соед.	Структура
B39	
B40	
B41	
B42	
B43	
B44	
B45	

№ соед.	Структура
B46	
B47	
B48	
B49	
B50	
B51	

№ соед.	Структура
B52	
B53	
B54	
B55	
B56	
B57	

№ соед.	Структура
B58	
B59	
B60	
B61	
B62	
B63	
B64	

№ соед.	Структура
B65	
B66	
B67	
B68	
B69	
B70	
B71	

№ соед.	Структура
B72	
B73	
B74	
B75	
B76	
B77	
B78	

№ соед.	Структура
B79	
B80	
B81	
B82	
B83	
B84	
B85	
B85	

№ соед.	Структура
B86	
B87	
B88	
B89	
B90	
B91	
B92	
B93	

№ соед.	Структура
B94	
B95	
B96	
B97	
B98	

№ соед.	Структура
B99	
B100	
B101	
B102	
B103	
B104	

№ соед.	Структура
B105	
B106	
B107	
B108	
B109	
B110	

№ соед.	Структура
B111	
B112	
B113	
B114	
B115	

№ соед.	Структура
B116	
B117	
B118	
B119	
B120	

№ соед.	Структура
B121	
B122	
B123	
B124	
B125	
B126	

№ соед.	Структура
B127	
B128	
B129	
B130	
B131	

№ соед.	Структура
B132	
B133	
B134	
B135	
B136	
B137	

№ соед.	Структура
B138	
B139	
B140	
B141	
B142	
B143	

№ соед.	Структура
B144	
B145	
B146	
B147	
B148	

№ соед.	Структура
B149	
B150	
B151	
B152	
B153	
B154	

№ соед.	Структура
B155	
B156	
B157	
B158	
B159	
B160	

№ соед.	Структура
B161	
B162	
B163	
B164	
B165	

№ соед.	Структура
B166	
B167	
B168	
B169	
B170	
B171	

№ соед.	Структура
B172	
B173	
B174	
B175	
B176	
B177	
B178	

№ соед.	Структура
B179	
B180	
B181	
B182	
B183	
B184	

№ соед.	Структура
B185	
B186	
B187	
B188	
B191	
B192	

№ соед.	Структура
B193	
B194	
B195	
B196	
B197	

№ соед.	Структура
B198	
B199	
B200	
B201	
B202	

№ соед.	Структура
B203	
B204	
B205	
B206	
B207	
B208	

№ соед.	Структура
B209	
B210	
B211	
B212	
B213	
B214	

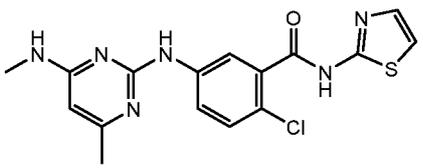
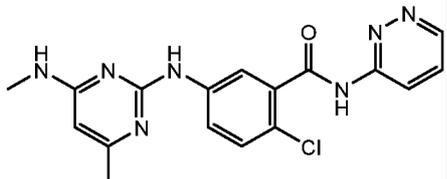
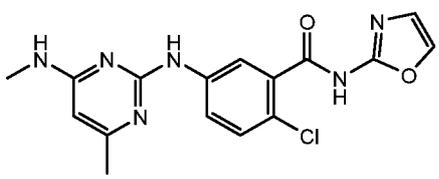
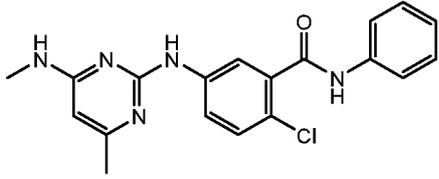
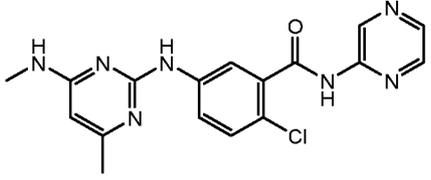
№ соед.	Структура
B215	
B216	
B217	
B218	
B219	
B220	

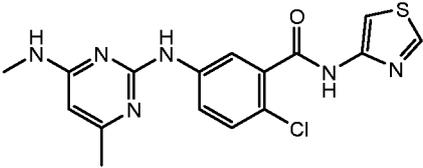
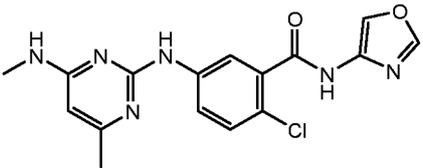
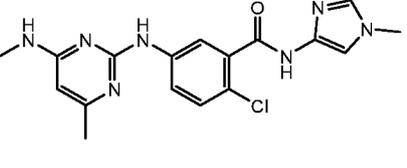
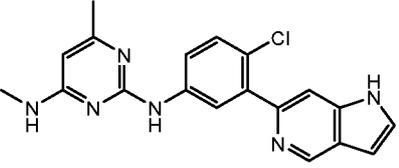
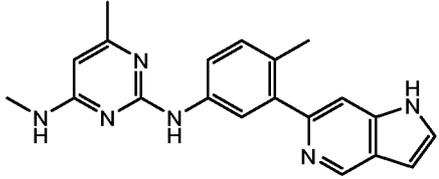
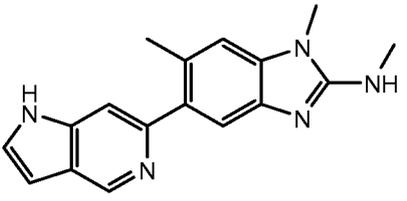
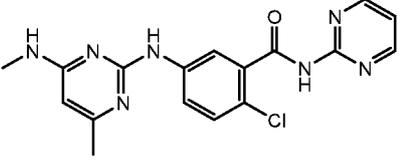
№ соед.	Структура
B221	
B222	
B223	
B224	
B225	
B226	
B227	

№ соед.	Структура
B228	
B229	
B230	
B231	
B232	
B233	

№ соед.	Структура
B234	
B235	
B236	
B237	
B238	
B239	

№ соед.	Структура
B240	
B241	
B242	
B243	
B244	
B245	

№ соед.	Структура
B246	
B247	
B248	
B249	
B250	
B251	

№ соед.	Структура
B252	
B253	
B254	
B255	
B256	
B257	
B258	

№ соед.	Структура
B259	
B260	
B261	
B262	
B269	
B271	

№ соед.	Структура
B274	
B276	
B277	
B278	
B279	
B280	

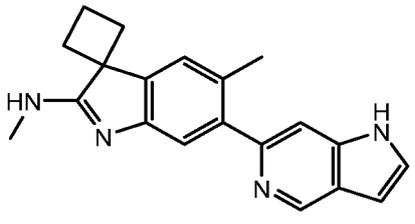
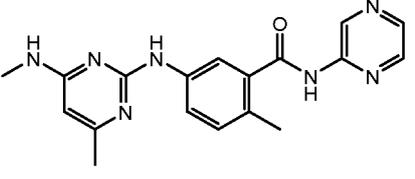
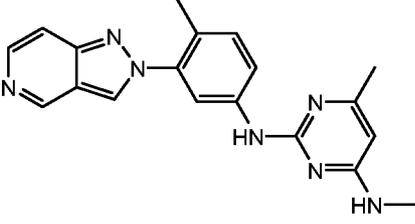
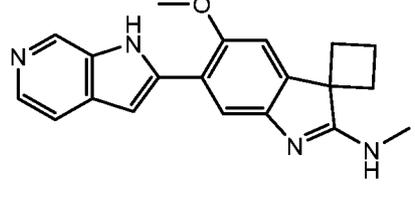
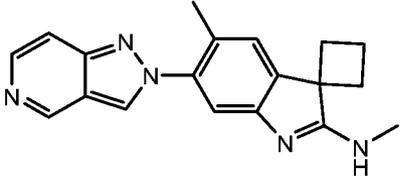
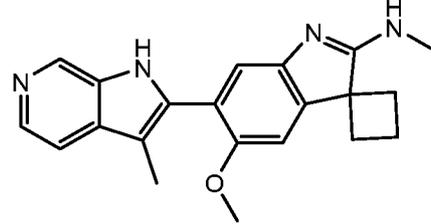
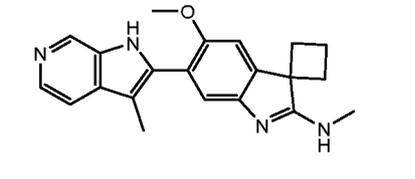
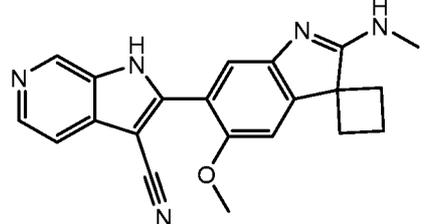
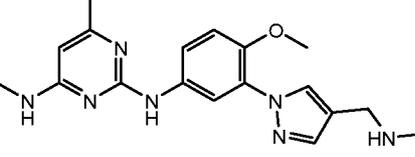
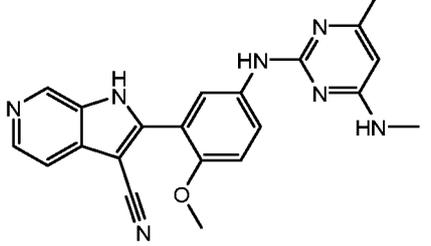
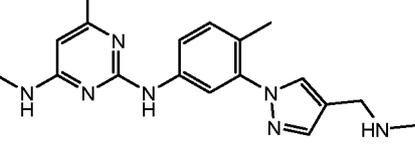
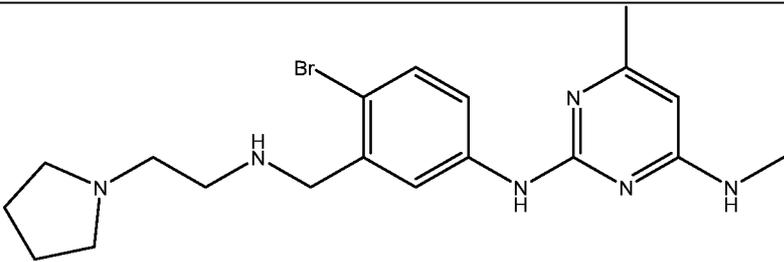
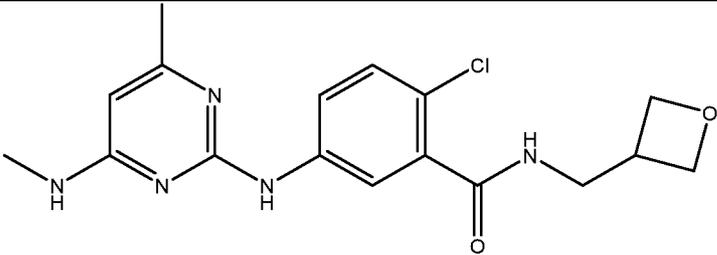
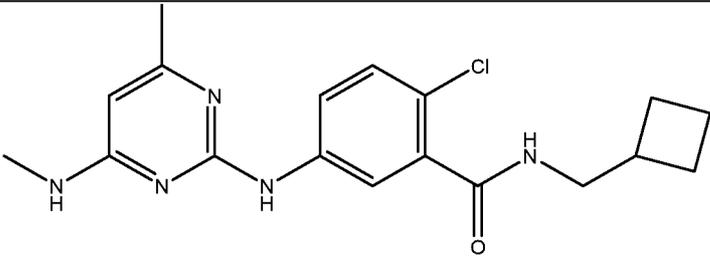
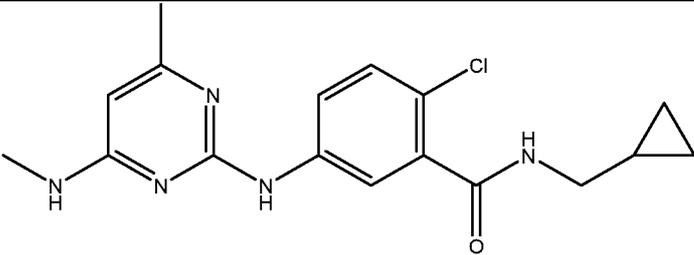
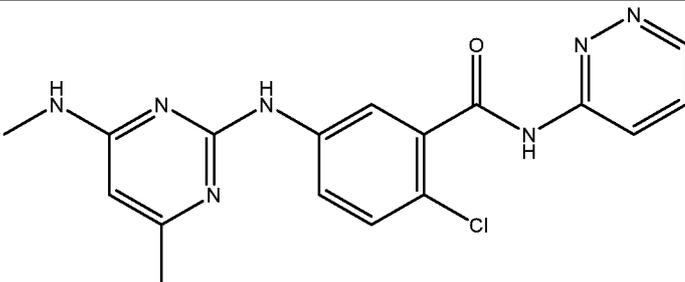
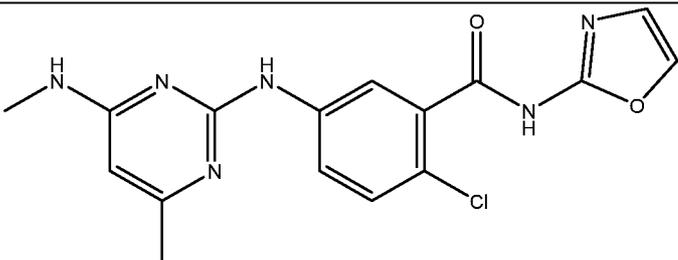
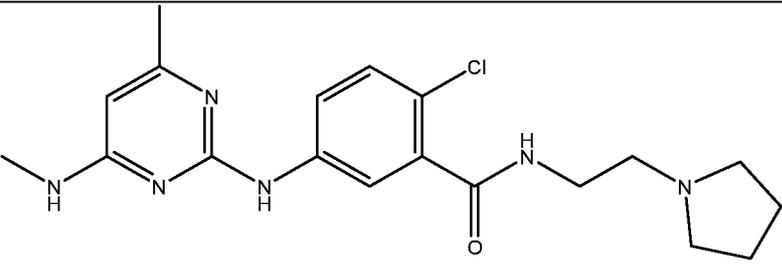
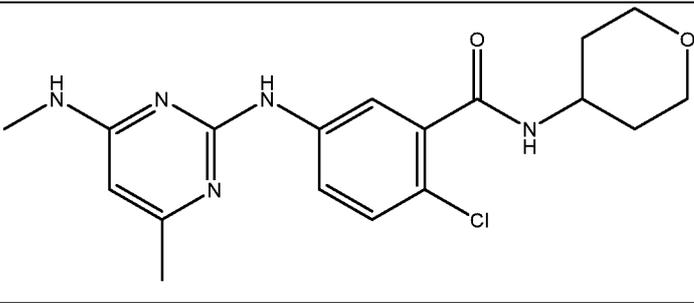
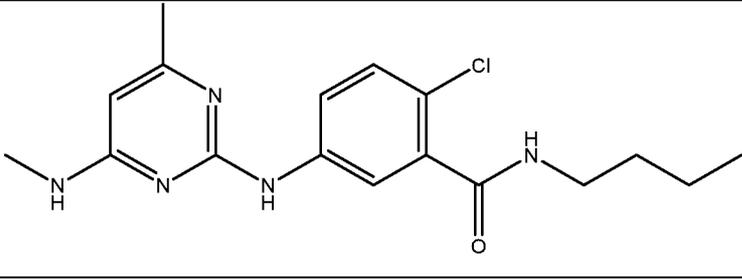
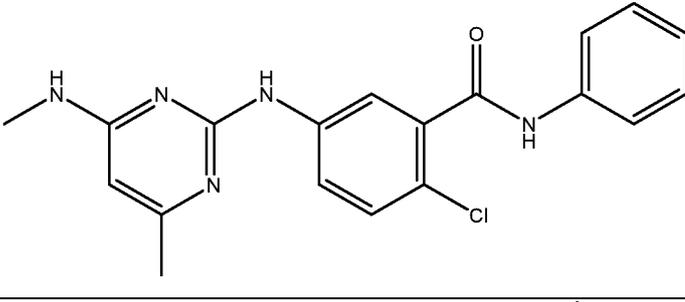
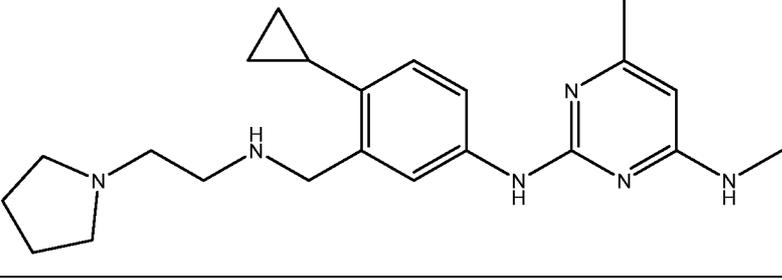
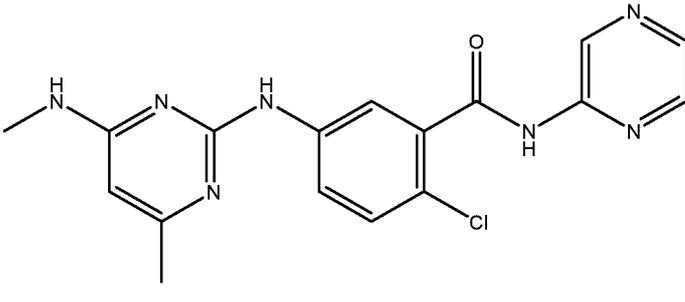
№ соед.	Структура	№ соед.	Структура
B281		B287	
B282		B288	
B283		B289	
B284		B290	
B285		B291	
B286			

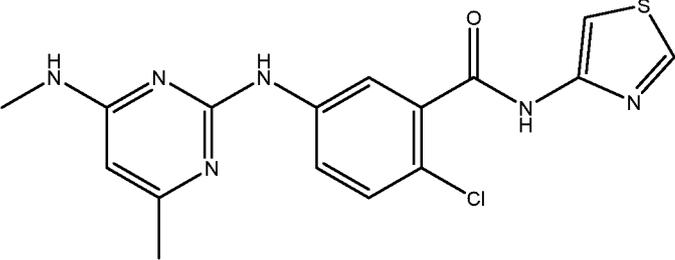
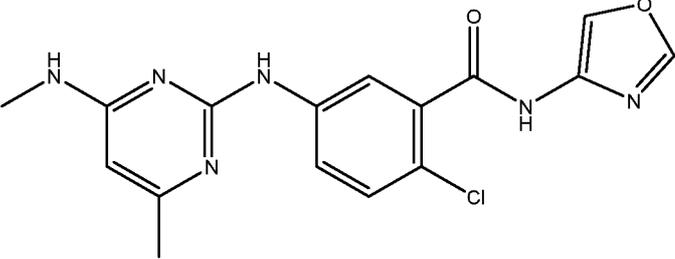
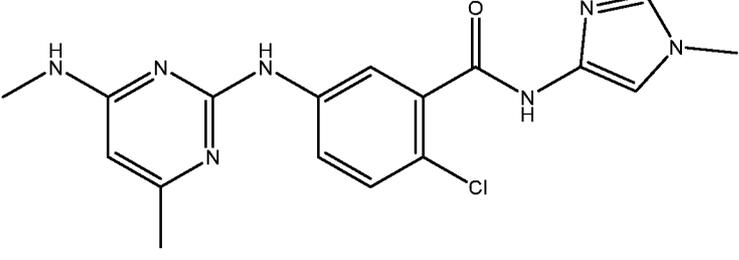
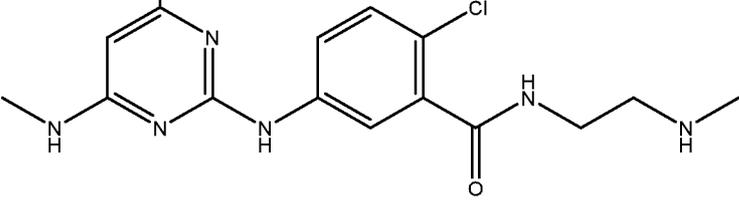
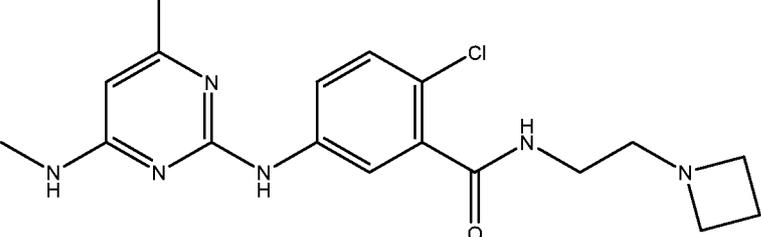
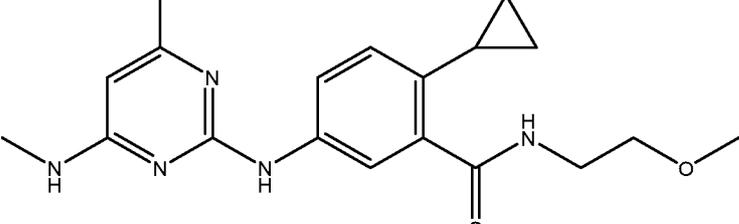
Таблица 4

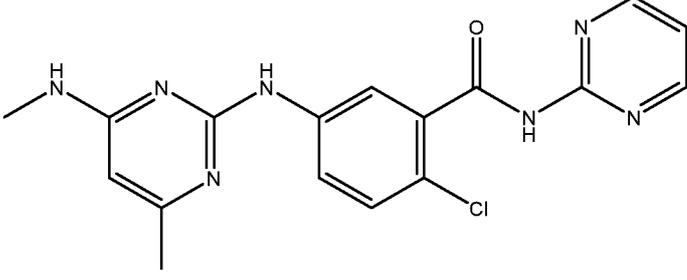
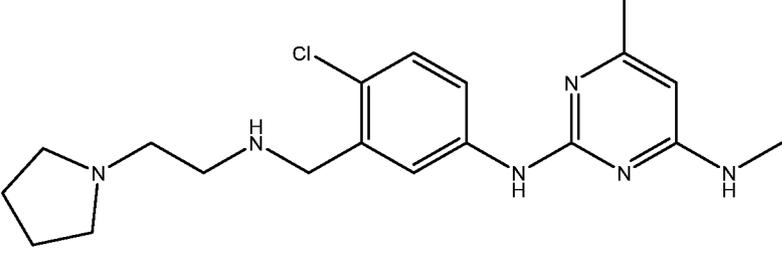
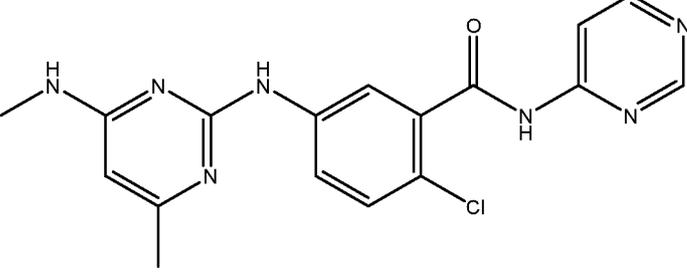
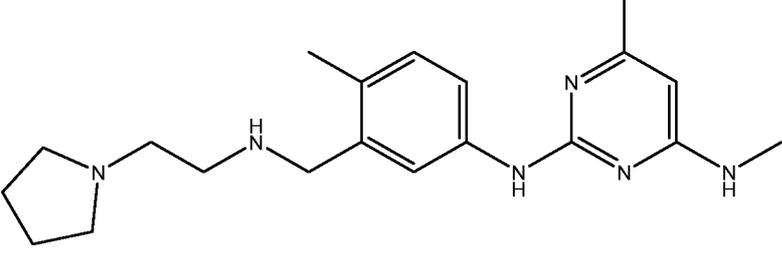
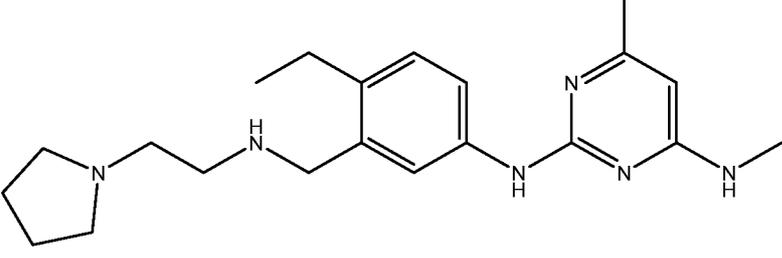
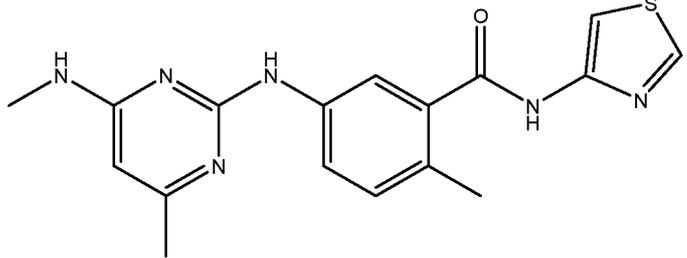
[0453] Соединения из таблицы 4 представляют собой соединения, раскрытые в заявках на патент США №№ 62/573442 и 62/746495, а также заявке согласно РСТ № РСТ/US2018/056333, полные содержания которых включены в данный документ

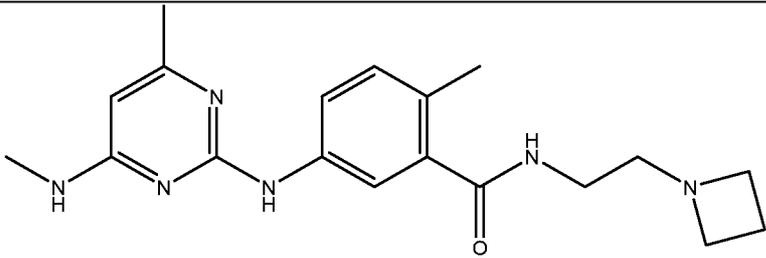
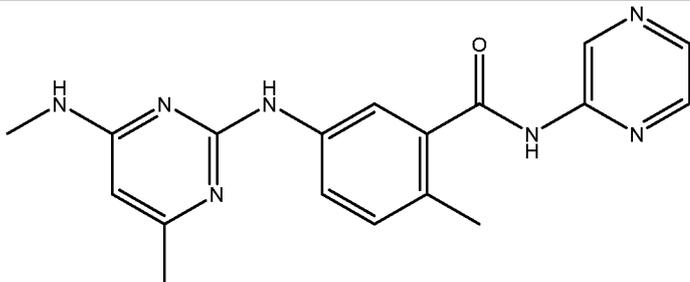
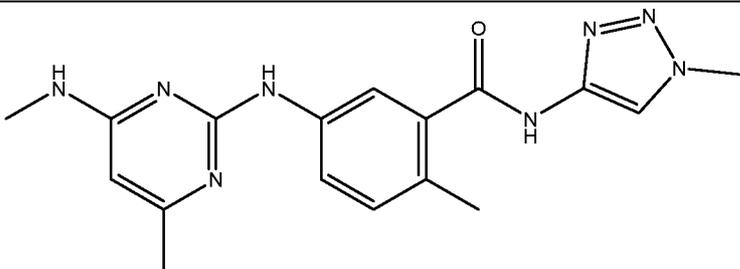
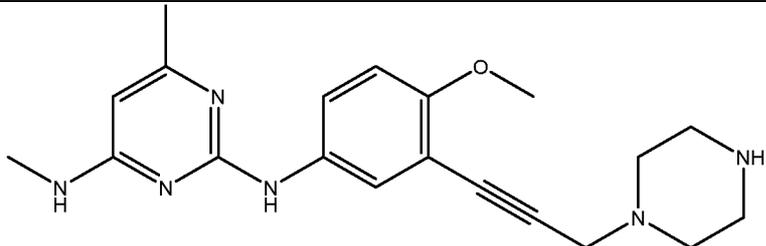
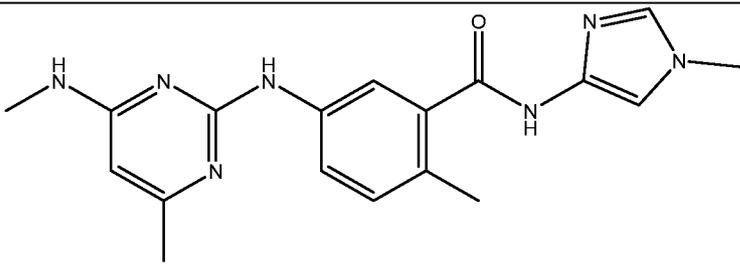
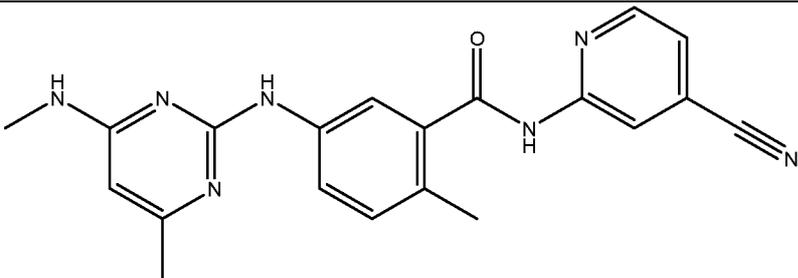
посредством ссылки.

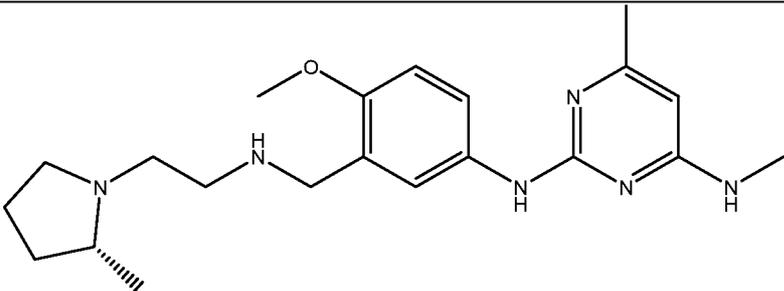
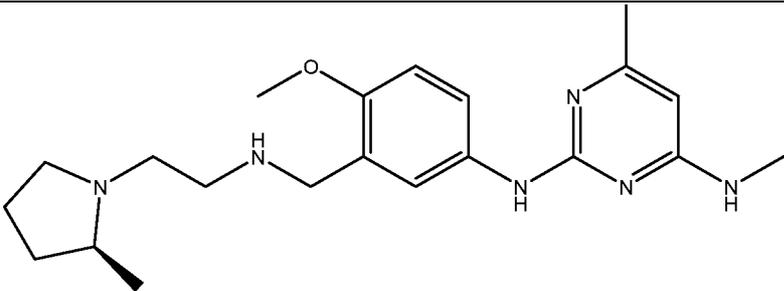
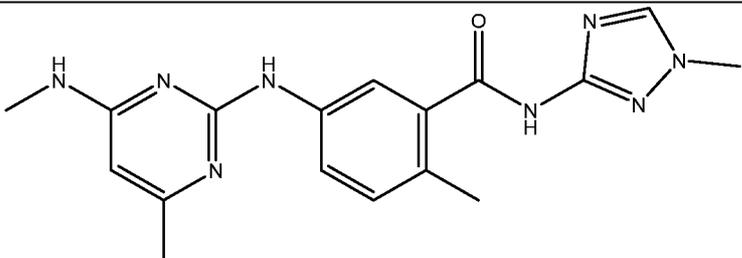
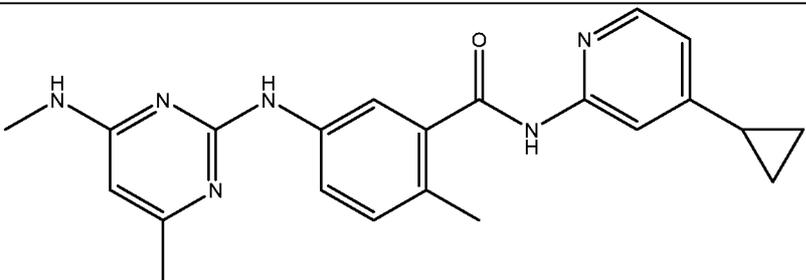
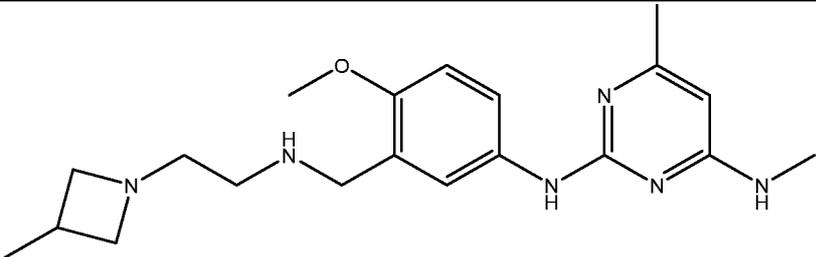
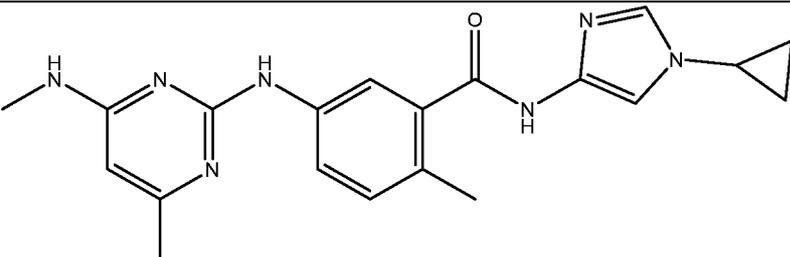
№ соединения	Структура
C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	

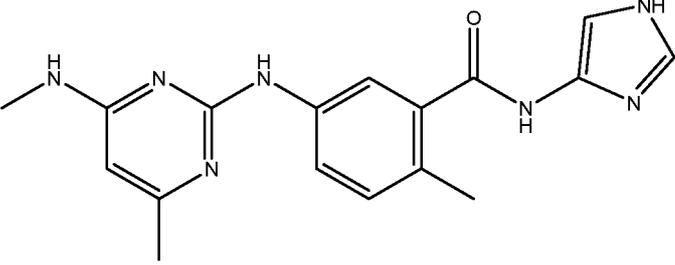
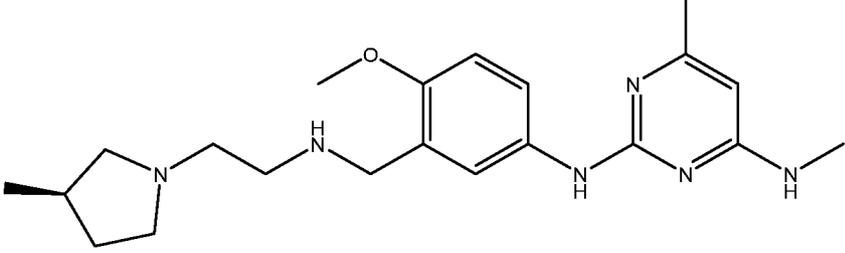
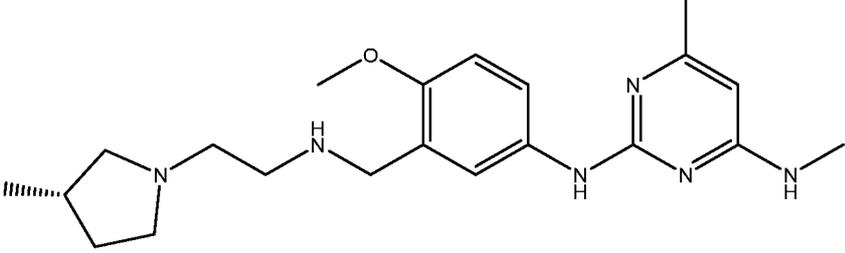
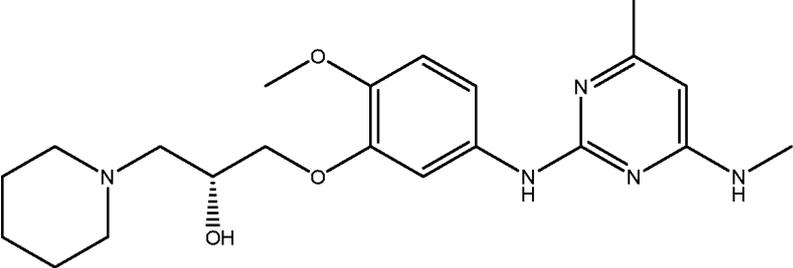
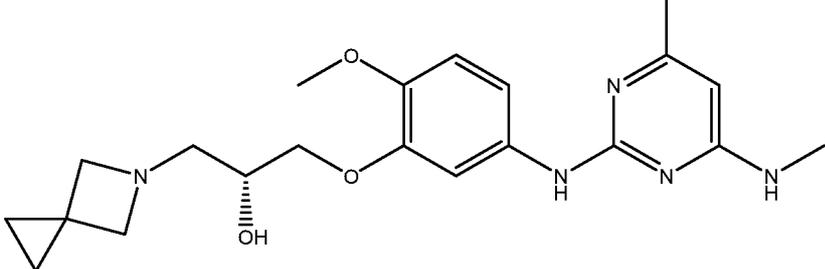
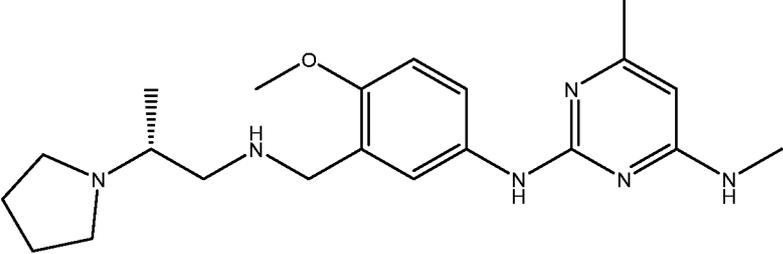
№ соединения	Структура
C7	 <chem>CN1C=NC(=NC1C)Nc2ccc(Cl)c(C(=O)NCCN3CCCC3)c2</chem>
C8	 <chem>CN1C=NC(=NC1C)Nc2ccc(Cl)c(C(=O)Nc3ccoc3)c2</chem>
C9	 <chem>CCCCNC(=O)c1ccc(Cl)c(Nc2cc(C)c(N)nc2)c1</chem>
C10	 <chem>CN1C=NC(=NC1C)Nc2ccc(Cl)c(C(=O)Nc3ccccc3)c2</chem>
C11	 <chem>CN1C=NC(=NC1C)Nc2ccc(C3CC3)c(NCCCN4CCCC4)c2</chem>
C12	 <chem>CN1C=NC(=NC1C)Nc2ccc(Cl)c(C(=O)Nc3ccnnc3)c2</chem>

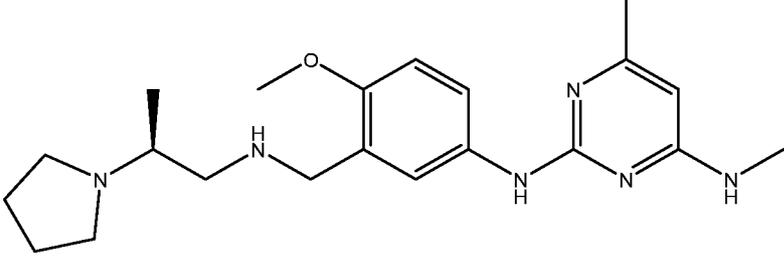
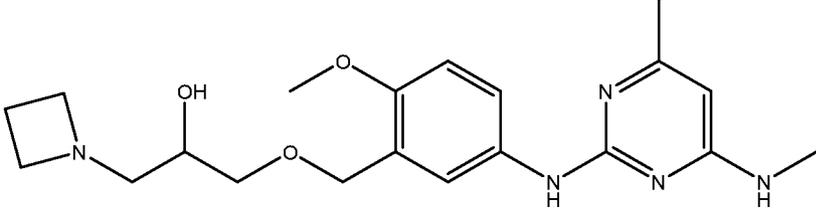
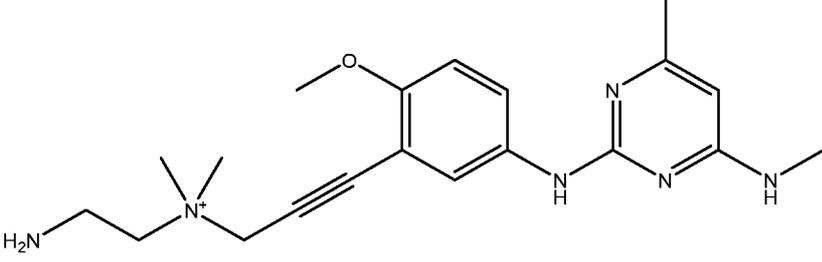
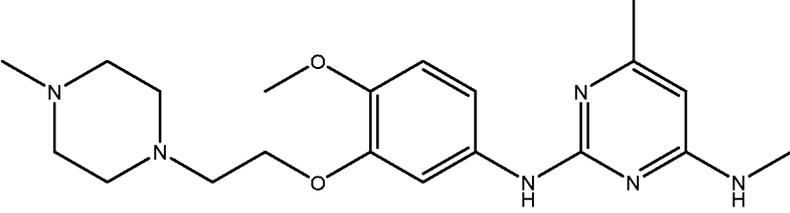
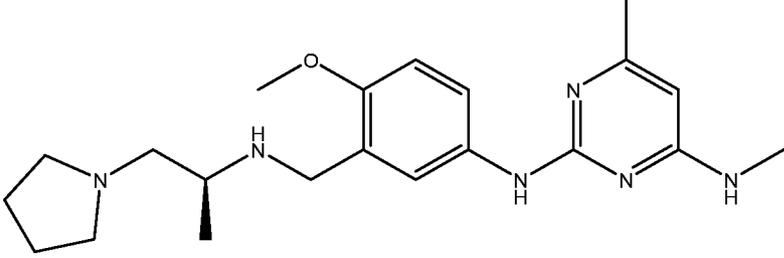
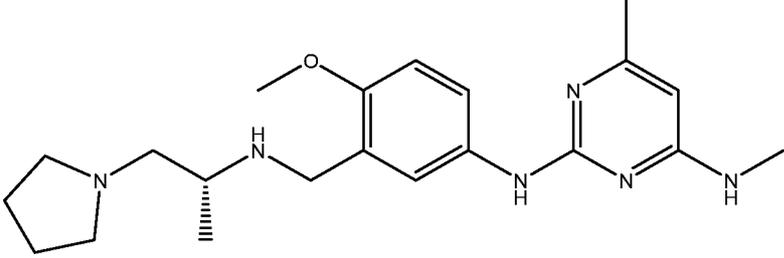
№ соединения	Структура
C13	 <chem>CN1C=NC(=N1)Nc2ccc(Cl)c2C(=O)Nc3ccsc3</chem>
C14	 <chem>CN1C=NC(=N1)Nc2ccc(Cl)c2C(=O)Nc3ccoc3</chem>
C15	 <chem>CN1C=NC(=N1)Nc2ccc(Cl)c2C(=O)Nc3cnc(C)n3</chem>
C16	 <chem>CN1C=NC(=N1)Nc2ccc(Cl)c2C(=O)NCCN</chem>
C17	 <chem>CN1C=NC(=N1)Nc2ccc(Cl)c2C(=O)NCCN3CCCC3</chem>
C18	 <chem>CN1C=NC(=N1)Nc2ccc(Cl)c2C(=O)NCCOC3OC3</chem>

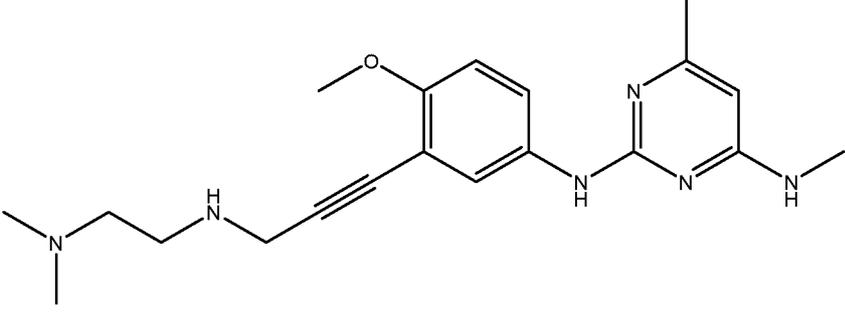
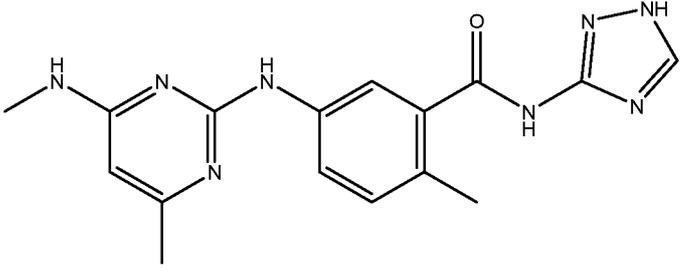
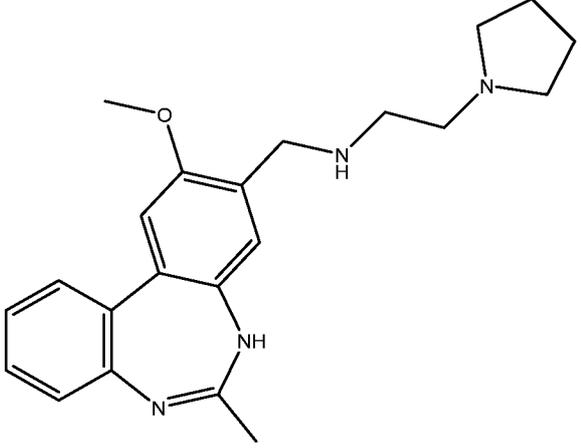
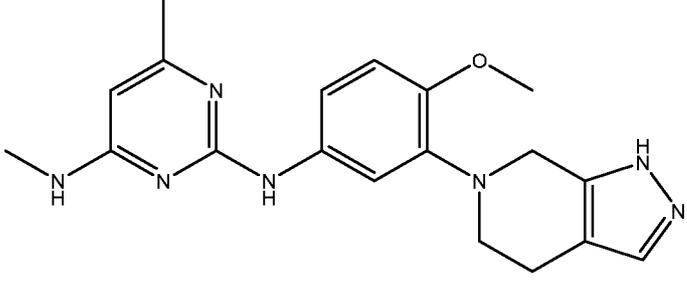
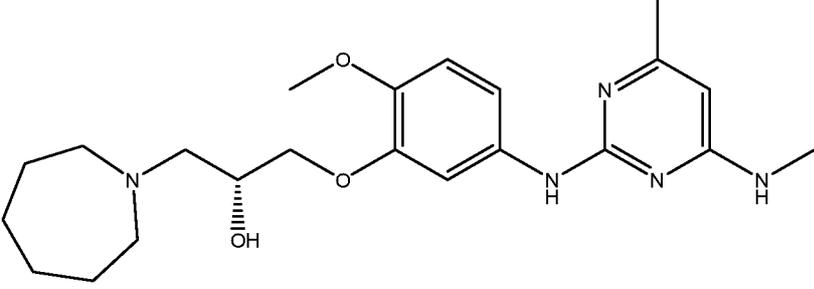
№ соединения	Структура
C19	 <chem>CN1C=NC(Nc2ccc(C)c(Cl)c2)C=C1C(=O)Nc3c[nH]c3</chem>
C20	 <chem>CN1C=NC(Nc2ccc(C)c(Cl)c2)C=C1CNCCNC3CCCN3</chem>
C21	 <chem>CN1C=NC(Nc2ccc(C)c(Cl)c2)C=C1C(=O)Nc3c[nH]cn3</chem>
C22	 <chem>CN1C=NC(Nc2ccc(C)c(C)c2)C=C1CNCCNC3CCCN3</chem>
C23	 <chem>CN1C=NC(Nc2ccc(C)c(C)c2)C=C1CNCCNC3CCCN3</chem>
C24	 <chem>CN1C=NC(Nc2ccc(C)c(C)c2)C=C1C(=O)Nc3c[nH]s3</chem>

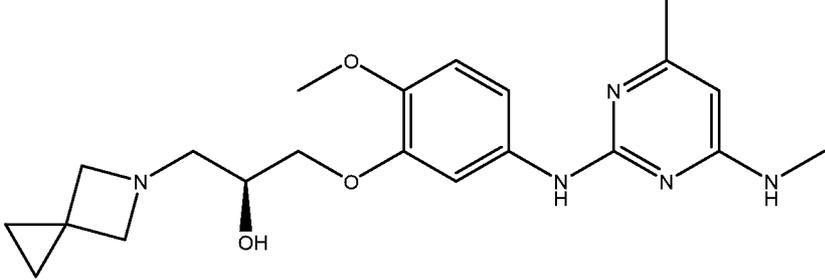
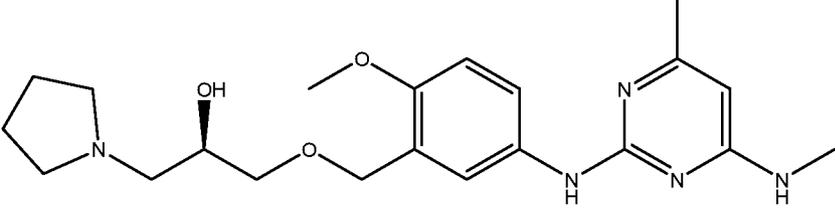
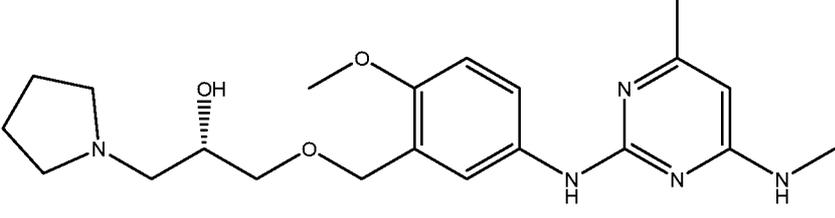
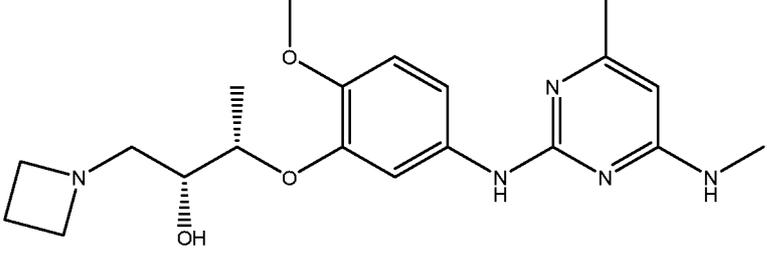
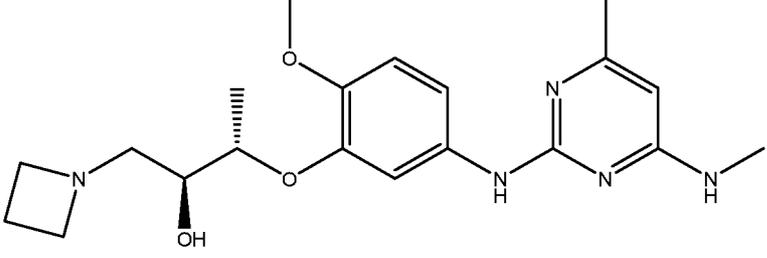
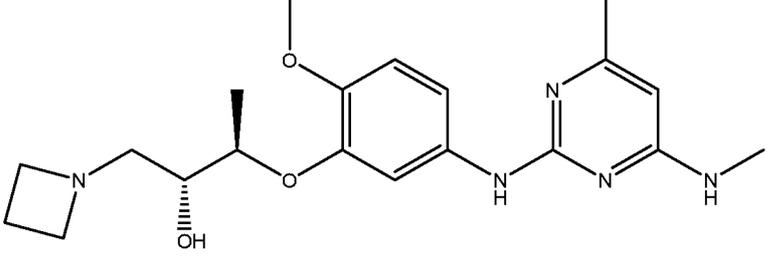
№ соединения	Структура
C25	 <chem>CN1C=NC(=NC1C)Nc2ccc(C)c(C(=O)NCCN3CC3)c2</chem>
C26	 <chem>CN1C=NC(=NC1C)Nc2ccc(C)c(C(=O)Nc3ccnnc3)c2</chem>
C27	 <chem>CN1C=NC(=NC1C)Nc2ccc(C)c(C(=O)Nc3c[nH]n3C)c2</chem>
C28	 <chem>CN1C=NC(=NC1C)Nc2ccc(C)c(OC)c2C#CCN3CCNCC3</chem>
C29	 <chem>CN1C=NC(=NC1C)Nc2ccc(C)c(C(=O)Nc3c[nH]n3C)c2</chem>
C30	 <chem>CN1C=NC(=NC1C)Nc2ccc(C)c(C(=O)Nc3cc(C#N)cn3)c2</chem>

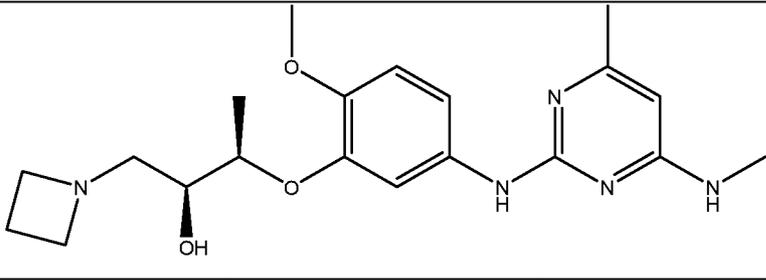
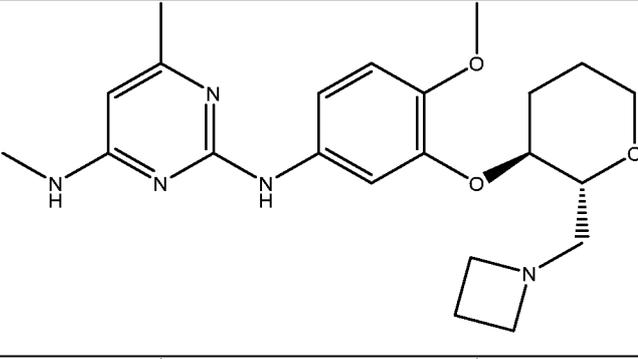
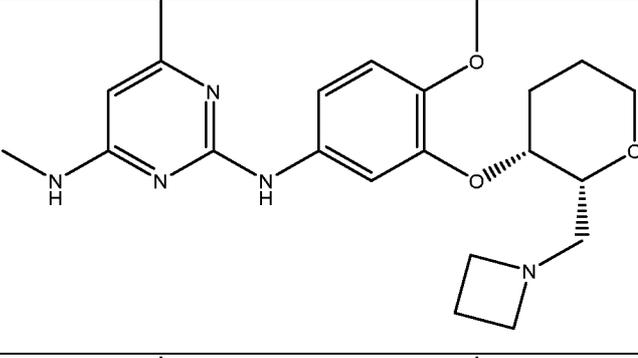
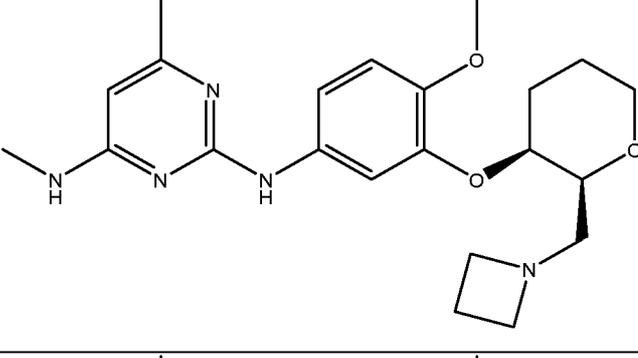
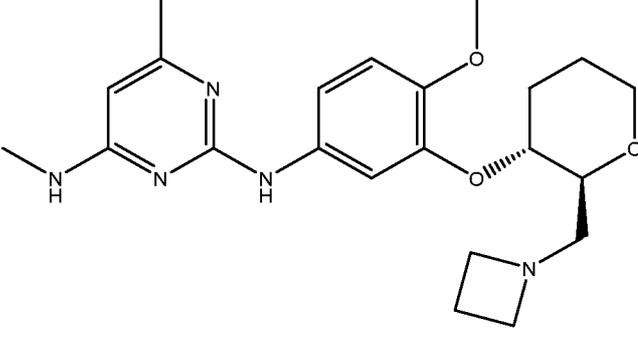
№ соединения	Структура
C31	
C32	
C33	
C34	
C35	
C36	

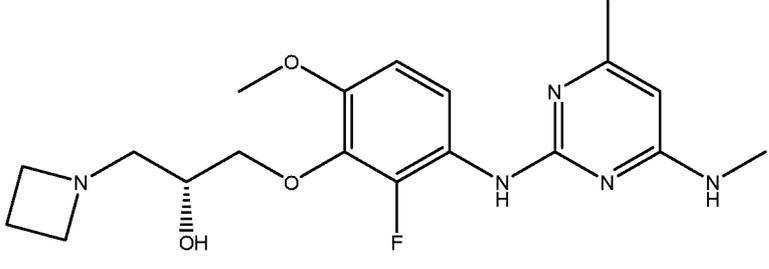
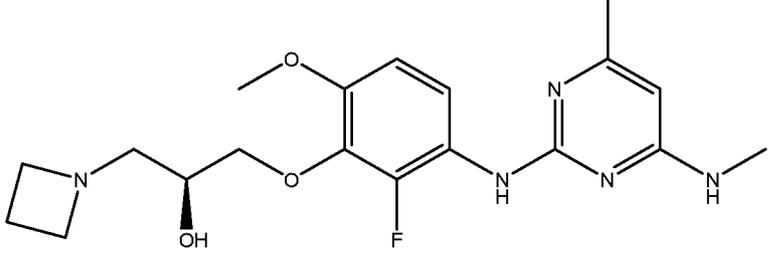
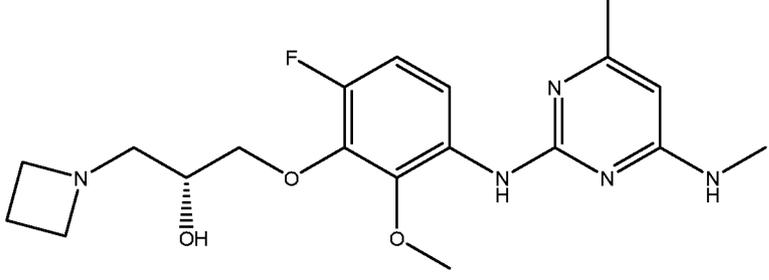
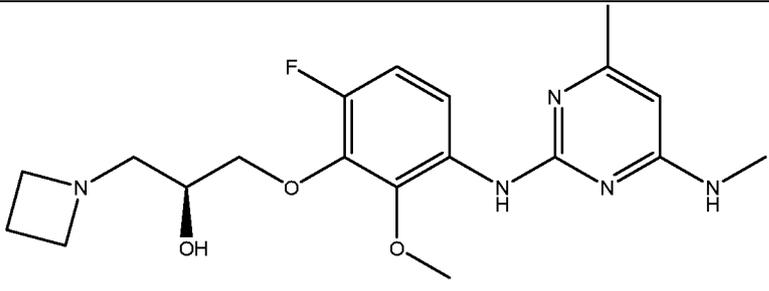
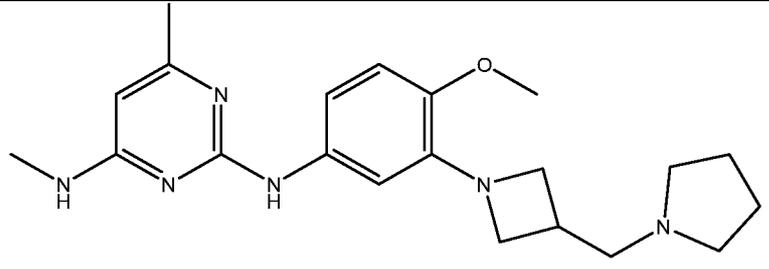
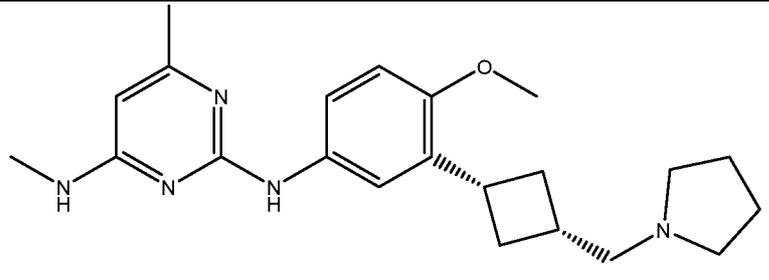
№ соединения	Структура
C37	
C38	
C39	
C40	
C41	
C42	

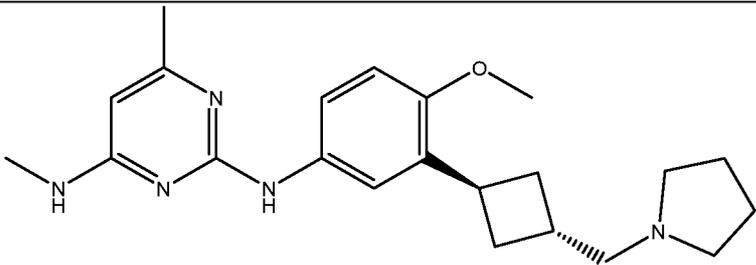
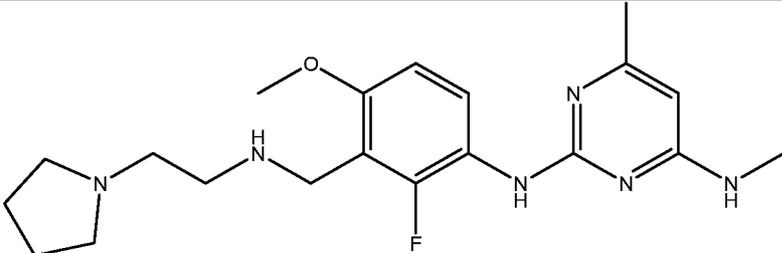
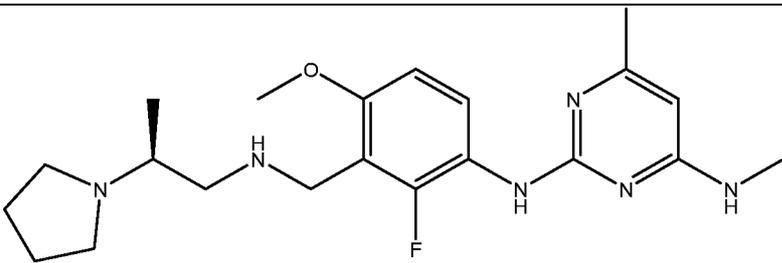
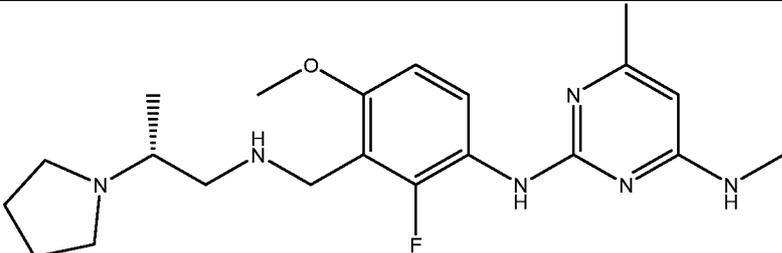
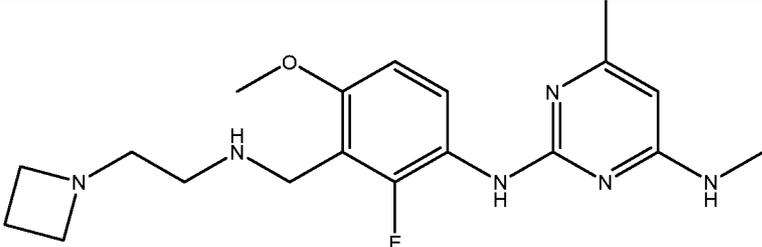
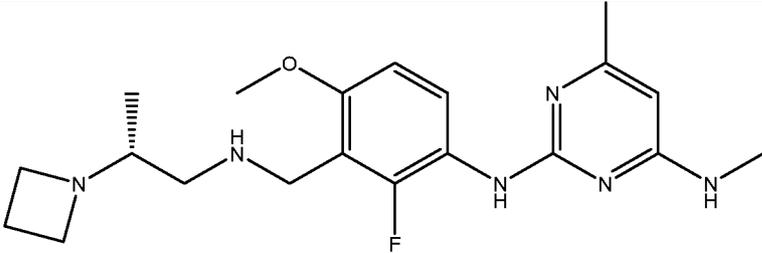
№ соединения	Структура
C43	 <chem>Cc1cc(NC)nc1NCc2ccc(OC)cc2NC[C@H](C)N3CCCC3</chem>
C44	 <chem>Cc1cc(NC)nc1NCc2ccc(OC)cc2OCC[C@H](O)N3CCCN3</chem>
C45	 <chem>Cc1cc(NC)nc1NCc2ccc(OC)cc2C#CC[N+](C)(C)CCN</chem>
C46	 <chem>Cc1cc(NC)nc1NCc2ccc(OC)cc2OCCN3CCN(C)CC3</chem>
C47	 <chem>Cc1cc(NC)nc1NCc2ccc(OC)cc2NC[C@@H](C)N3CCCC3</chem>
C48	 <chem>Cc1cc(NC)nc1NCc2ccc(OC)cc2NC[C@@H](C)N3CCCC3</chem>

№ соединения	Структура
C49	 <chem>CN(C)CCNCC#CC1=CC=C(OC)C=C1NC2=NC=C(N)N=C2C</chem>
C50	 <chem>CN1C=NC=C1NC2=CC=C(C)C=C2C(=O)N3C=CN=C3</chem>
C51	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C12C3=CC=C(OC)C=C3CCNCC4CCCC4</chem>
C52	 <chem>CN1C=NC=C1NC2=CC=C(OC)C=C2N3CCCCC3C4=CN=CN4</chem>
C53	 <chem>CN1C=NC=C1NC2=CC=C(OC)C=C2N3CCN(CC3)C[C@@H](O)CO</chem>

№ соединения	Структура
C54	
C55	
C56	
C57	
C58	
C59	

№ соединения	Структура
С60	 <p>Chemical structure of compound С60: A 4-methoxyphenyl ring is connected via an ether linkage to a 2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino group. The 4-methoxyphenyl ring is also connected via an ether linkage to a chiral carbon atom. This carbon atom is also bonded to a hydroxyl group (OH) and a propyl chain. The propyl chain is terminated by a pyrrolidine ring.</p>
С61	 <p>Chemical structure of compound С61: A 2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino group is connected via an amine linkage to a 4-methoxyphenyl ring. The 4-methoxyphenyl ring is also connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring has a methyl group at the 2-position and a propyl chain at the 3-position. The propyl chain is terminated by a pyrrolidine ring.</p>
С62	 <p>Chemical structure of compound С62: A 2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino group is connected via an amine linkage to a 4-methoxyphenyl ring. The 4-methoxyphenyl ring is also connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring has a methyl group at the 2-position and a propyl chain at the 3-position. The propyl chain is terminated by a pyrrolidine ring.</p>
С63	 <p>Chemical structure of compound С63: A 2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino group is connected via an amine linkage to a 4-methoxyphenyl ring. The 4-methoxyphenyl ring is also connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring has a methyl group at the 2-position and a propyl chain at the 3-position. The propyl chain is terminated by a pyrrolidine ring.</p>
С64	 <p>Chemical structure of compound С64: A 2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino group is connected via an amine linkage to a 4-methoxyphenyl ring. The 4-methoxyphenyl ring is also connected via an ether linkage to a piperidine ring. The piperidine ring has a methyl group at the 2-position and a propyl chain at the 3-position. The propyl chain is terminated by a pyrrolidine ring.</p>

№ соединения	Структура
C65	
C66	
C67	
C68	
C69	
C70	

№ соединения	Структура
C71	
C72	
C73	
C74	
C75	
C76	

№ соединения	Структура
C77	<p>Chemical structure of C77: A pyrimidine ring substituted with a methyl group at position 4, a dimethylamino group at position 6, and a 2-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)amino group at position 5. The pyrimidine ring is connected via its 2-position to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methoxy group at position 1, a fluorine atom at position 3, and a 2-(2-(azetidin-1-yl)ethyl)amino group at position 4.</p>
C78	<p>Chemical structure of C78: A pyridine ring substituted with a methyl group at position 6 and a 4-(2-(4-methoxy-6-methyl-2-pyridinyl)phenyl)butyl group at position 2. The pyridine ring is connected via its 2-position to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methoxy group at position 1, a fluorine atom at position 3, and a 2-(4-(2-(4-methoxy-6-methyl-2-pyridinyl)phenyl)butyl)pyrrolidine group at position 4.</p>
C79	<p>Chemical structure of C79: A pyridine ring substituted with a methyl group at position 6 and a 4-(2-(4-methoxy-6-methyl-2-pyridinyl)phenyl)butyl group at position 2. The pyridine ring is connected via its 2-position to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methoxy group at position 1, a methoxy group at position 3, and a 2-(4-(2-(4-methoxy-6-methyl-2-pyridinyl)phenyl)butyl)pyrrolidine group at position 4.</p>
C79S	<p>Chemical structure of C79S: A pyridine ring substituted with a methyl group at position 6 and a 4-(2-(4-methoxy-6-methyl-2-pyridinyl)phenyl)butyl group at position 2. The pyridine ring is connected via its 2-position to a benzene ring. The benzene ring is substituted with a methoxy group at position 1, a methoxy group at position 3, and a 2-(4-(2-(4-methoxy-6-methyl-2-pyridinyl)phenyl)butyl)pyrrolidine group at position 4.</p>

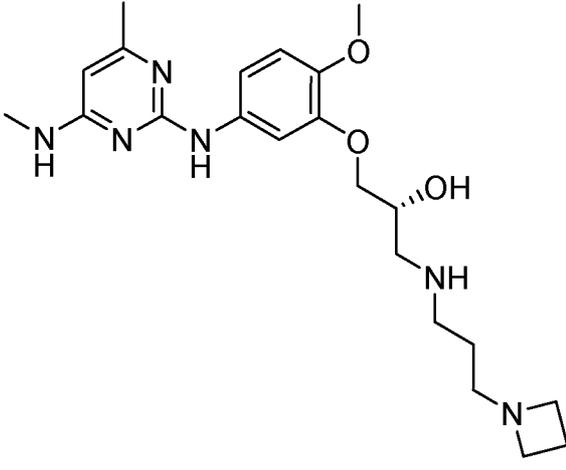
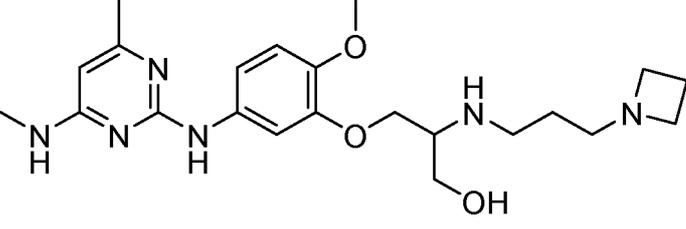
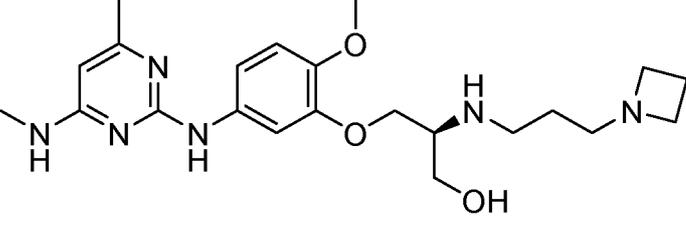
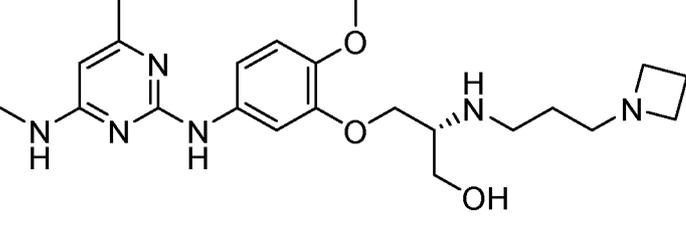
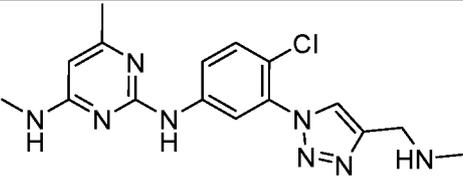
№ соединения	Структура
C79R	
C80	
C80S	
C80R	

Таблица 4А

[0454] Соединения из таблицы 4А представляют собой соединения, раскрытые в заявках на патент США №№ 62/681804, 62/746252 и 62/746495, а также в заявке согласно РСТ № РСТ/US2018/056333, полные содержания которых включены в данный документ посредством ссылки.

№ соед .	Структура
CA1	

№ соед .	Структура
CA2	
CA2 S	
CA2 R	
CA3	
CA4	
CA4 S	
CA4 R	

№ соед .	Структура
CA5	
CA6	
CA7	
CA8	
CA9	
CA1 0	
CA1 1	

№ соед .	Структура
CA1 2	
CA1 3	
CA1 4	
CA1 5	
CA1 6	
CA1 7	

№ соед .	Структура
CA1 8	
CA1 9	
CA2 0	
CA2 1	
CA2 2	
CA2 3	
CA2 4	

№ соед .	Структура
CA2 5	
CA2 6	
CA2 7	
CA2 7R	
CA2 7S	

№ соед .	Структура
CA2 8	
CA2 8R	
CA2 8S	
CA2 9	
CA3 0	

№ соед .	Структура
CA3 1	
CA3 1S	
CA3 1R	
CA3 2	
CA3 3	
CA3 3S	

№ соед .	Структура
CA3 3R	
CA3 4	
CA3 5	
CA3 5S	
CA3 5R	
CA3 6	

№ соед .	Структура
CA3 7	
CA3 8	
CA3 9	
CA3 9S	
CA3 9R	
CA4 0	

№ соед .	Структура
CA4 0S	
CA4 0R	
CA4 1	
CA4 1S	
CA4 1R	
CA4 2	
CA4 3	

№ соед .	Структура
CA4 3S	
CA4 3R	
CA4 4	
CA4 5	
CA4 6	
CA4 6S	
CA4 6R	

№ соед .	Структура
CA4 7	
CA4 8	
CA4 9	
CA5 0	
CA5 1	
CA5 2	

№ соед .	Структура
CA5 2S	
CA5 2R	
CA5 3	
CA5 3S	
CA5 3R	

№ соед .	Структура
CA5 4	
CA5 5	
CA5 6	
CA5 7	
CA5 8	

№ соед .	Структура
CA5 9	
CA5 9S	
CA5 9R	
CA6 0	
CA6 1	

№ соед .	Структура
CA6 2	
CA6 3	
CA6 4	
CA6 5	
CA6 6	
CA6 7	

№ соед .	Структура
CA6 8	
CA6 9	
CA7 0	
CA7 1	
CA7 2	

№ соед .	Структура
CA7 2S	
CA7 2R	
CA7 3	
CA7 3S	
CA7 3R	
CA7 4	

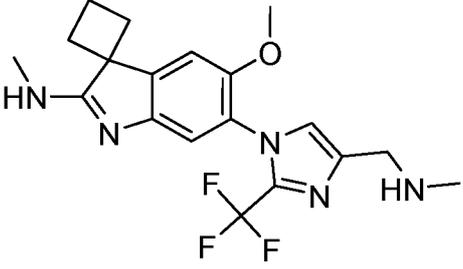
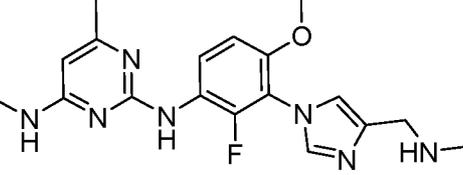
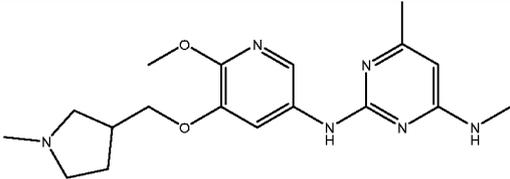
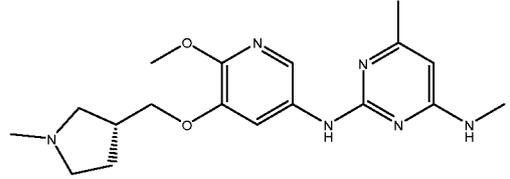
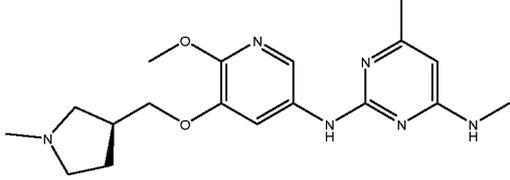
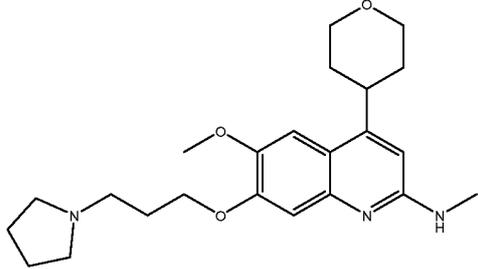
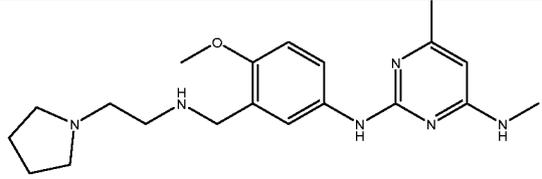
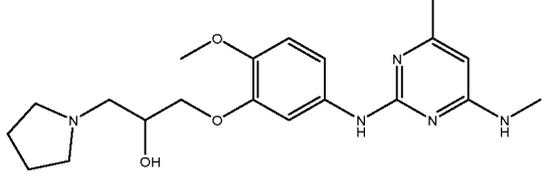
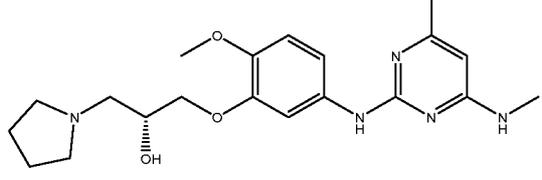
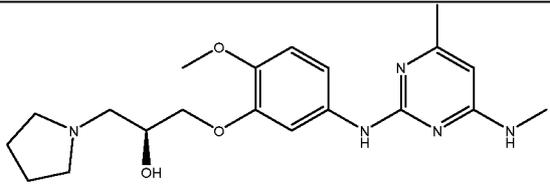
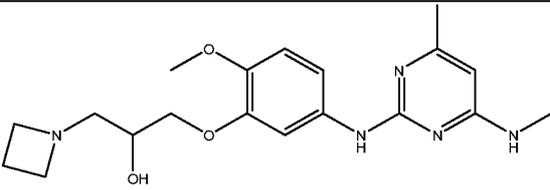
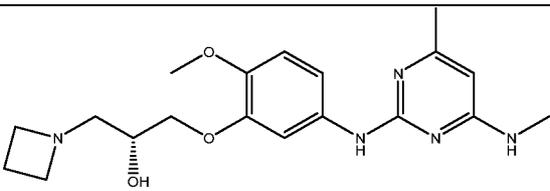
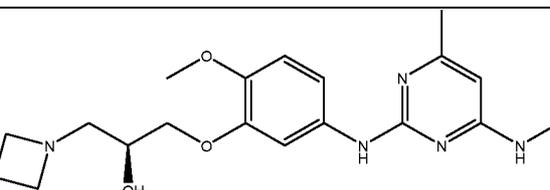
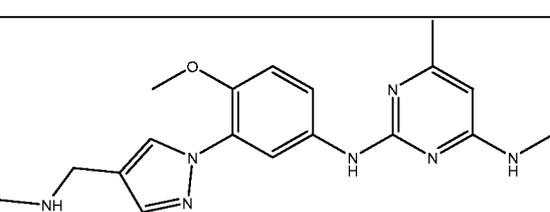
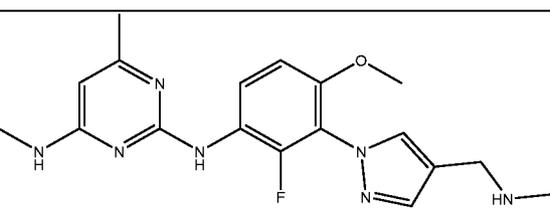
№ соед .	Структура
CA7 5	 <p>Chemical structure of compound CA7 5: A central benzene ring is substituted at the 1, 3, and 4 positions. At position 1, there is a 1-methyl-1H-imidazole ring. At position 3, there is a 2-methoxyphenyl group. At position 4, there is a 1-(2-(difluoromethyl)-1H-imidazol-2-yl)ethylamine group.</p>
CA7 6	 <p>Chemical structure of compound CA7 6: A central benzene ring is substituted at the 1, 3, and 4 positions. At position 1, there is a 2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)amino group. At position 3, there is a 2-fluorophenyl group. At position 4, there is a 1-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)amino group.</p>

Таблица 5

[0455] Соединения из таблицы 5 представляют собой соединения, раскрытые в заявке на патент США № 62/573917, а также заявке согласно PCT № PCT/US2018/056428, полные содержания которых включены в данный документ посредством ссылки.

№ соединения	Структура
D1	
D1R	
D1S	
D2	
D3	
D4	
D4R	

№ соединения	Структура
D4S	
D5	
D5R	
D5S	
D6	
D7	

[0456] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение, выбранное из соединений №№ А75, СА51, СА70, D1R, D2, D3, D4R, D5R, D6 и D7, их таутомеров, их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемых солей таутомеров.

[0457] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение, выбранное из соединений №№ А75, СА51, СА70, D1R, D2, D3, D4R, D5R, D6 и D7 и их фармацевтически приемлемых солей.

[0458] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение, выбранное из соединений №№ А75, СА51, СА70, D1R, D2, D3, D4R, D5R, D6 и D7.

[0459] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № А75 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0460] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № А75.

[0461] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № СА51 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0462] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № СА51.

[0463] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № СА70 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0464] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № СА70.

[0465] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D1R или его фармацевтически приемлемую соль.

[0466] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D1R.

[0467] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D2 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0468] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D2.

[0469] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0470] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D3.

[0471] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D4R или его фармацевтически приемлемую соль.

[0472] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D4R.

[0473] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D5R или его фармацевтически приемлемую соль.

[0474] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D5R.

[0475] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D6 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0476] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D6.

[0477] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D7 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0478] В некоторых вариантах осуществления ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D7.

[0479] Подразумевается, что используемый в данном документе "алкил", "C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- или C₆алкил" или "C₁-C₆алкил" включает насыщенные алифатические

углеводородные группы с прямой (линейной) цепью длиной C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ и насыщенные алифатические углеводородные группы с длиной разветвленной цепи C₃, C₄, C₅ или C₆. Например, подразумевается, что C1-Cбалкил включает C1-, C2-, C3-, C4-, C5- и Cбалкильные группы. Примеры алкила включают фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, такие как, без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил или н-гексил.

[0480] В определенных вариантах осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью содержит шесть или меньше атомов углерода (например, C₁-C₆ в случае прямой цепи, C₃-C₆ в случае разветвленной цепи), а в другом варианте осуществления алкил с прямой или разветвленной цепью содержит четыре или меньше атомов углерода.

[0481] Используемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической углеводородной одно- или многокольцевой (например, конденсированной, мостиковой или спирокольцевой) системе с 3-30 атомами углерода (например, C₃-C₁₂, C₃-C₁₀ или C₃-C₈). Примеры циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил и адамантил.

[0482] Термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенной, частично ненасыщенной или ненасыщенной неароматической 3-8-членной моноциклической, 7-12-членной бициклической (конденсированной, мостиковой или спирокольцевой) или 11-14-членной трициклической (конденсированной, мостиковой или спирокольцевой) кольцевой системе, содержащей один или несколько гетероатомов (таких как O, N, S, P или Se), например, 1, или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, если не указано иное. Примеры гетероциклоалкильных групп включают без ограничения пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, тетрагидрофуранил, изоиндолинил, индолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, триазолидинил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиэтанил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пиранил, морфолинил, тетрагидротиопиранил, 1,4-дiazепанил, 1,4-оксазепанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 1,4-диоксаспиро[4.5]деканил, 1-оксаспиро[4.5]деканил, 1-азаспиро[4.5]деканил, 3'H-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран]-ил, 7'H-спиро[циклогексан-1,5'-фуоро[3,4-b]пиридин]-ил, 3'H-спиро[циклогексан-1,1'-фуоро[3,4-c]пиридин]-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразолил, 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-метил-2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-метил-2-азаспиро[3.5]нонанил, 2-азаспиро[4.5]деканил, 2-метил-2-азаспиро[4.5]деканил, 2-окса-

азаспиро[3.4]октанил, 2-окса-азаспиро[3.4]октан-6-ил и т. п. В случае полициклических неароматических колец неароматическим должно быть только одно из колец (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил или 2,3-дигидроиндол).

[0483] Термин "необязательно замещенный алкил" относится к незамещенному алкилу или алкилу с обозначенными заместителями, заменяющими один или несколько атомов водорода при одном или нескольких атомах углерода в углеводородном каркасе. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероцикл, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[0484] Подразумевается, что используемый в данном документе "алкильный линкер" или "алкиленовый линкер" включает насыщенные двухвалентные алифатические углеводородные группы с длиной прямой (линейной) цепи C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆ и насыщенные алифатические углеводородные группы с длиной разветвленной цепи C₃, C₄, C₅ или C₆. Например, подразумевается, что C₁-C₆алкиленовый линкер включает C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- и C₆алкиленовые линкерные группы. Примеры алкиленового линкера включают фрагменты, содержащие от одного до шести атомов углерода, такие как без ограничения метил (-CH₂-), этил

[0485] (-CH₂CH₂-), н-пропил (-CH₂CH₂CH₂-), изопропил (-CH(CH₃)CH₂-), н-бутил (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), втор-бутил (-CH(CH₃)CH₂CH₂-), изобутил (-C(CH₃)₂CH₂-), н-пентил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), втор-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂-) или н-гексил (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-).

[0486] "Алкенил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению вышеописанным алкилам, но содержащие по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин "алкенил" включает алкенильные группы с прямой цепью (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил) и разветвленные алкенильные группы.

[0487] В определенных вариантах осуществления алкенильная группа с прямой или разветвленной цепью содержит шесть или меньше атомов углерода в своем каркасе (например, C₂-C₆ в случае прямой цепи, C₃-C₆ в случае разветвленной цепи). Термин "C₂-C₆" включает алкенильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин "C₃-C₆" включает алкенильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода.

[0488] Термин "необязательно замещенный алкенил" относится к незамещенному алкенилу или алкенилу с обозначенными заместителями, заменяющими один или

несколько атомов водорода при одном или нескольких атомах углерода в углеводородном каркасе. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[0489] "Алкинил" включает ненасыщенные алифатические группы, аналогичные по длине и возможному замещению вышеописанным алкилам, но содержащие по меньшей мере одну тройную связь. Например, "алкинил" включает алкинильные группы с прямой цепью (например, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил) и разветвленные алкинильные группы. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа с прямой или разветвленной цепью содержит шесть или меньше атомов углерода в своем каркасе (например, C₂-C₆ в случае прямой цепи, C₃-C₆ в случае разветвленной цепи). Термин "C₂-C₆" включает алкинильные группы, содержащие от двух до шести атомов углерода. Термин "C₃-C₆" включает алкинильные группы, содержащие от трех до шести атомов углерода. Подразумевается, что используемый в данном документе "C₂-C₆алкениленовый линкер" или "C₂-C₆алкиниленовый линкер" включает двухвалентные ненасыщенные алифатические углеводородные группы с длиной цепи (линейной или разветвленной) C₂, C₃, C₄, C₅ или C₆. Например, подразумевается, что C₂-C₆алкениленовый линкер включает C₂-, C₃-, C₄-, C₅- и C₆алкениленовые линкерные группы.

[0490] Термин "необязательно замещенный алкинил" относится к незамещенному алкинилу или алкинилу с обозначенными заместителями, заменяющими один или несколько атомов водорода при одном или нескольких атомах углерода в углеводородном каркасе. Такие заместители могут включать, например, алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклил, алкиларил или ароматический или гетероароматический фрагмент.

[0491] Другие необязательно замещенные фрагменты (такие как необязательно замещенный циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил) включают как незамещенные фрагменты, так и фрагменты, содержащие один или несколько обозначенных заместителей. Например, замещенный гетероциклоалкил включает гетероциклоалкил, замещенный одной или несколькими алкильными группами, такой как 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил и 2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридинил.

[0492] "Арил" включает группы с определенной степенью ароматичности, в том числе "конъюгированные", или полициклические системы с одним или несколькими ароматическими кольцами, кольцевые структуры которых не содержат какого бы то ни было гетероатома. Примеры включают фенил, нафталинил и т. д.

[0493] "Гетероарильные" группы представляют собой арильные группы, как определено выше, за исключением того, что в их кольцевой структуре содержится от одного до четырех гетероатомов, и могут также называться "арильными гетероциклами" или "гетероароматическими соединениями". Подразумевается, что используемый в данном документе термин "гетероарил" включает стабильное 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и одного или нескольких гетероатомов, например, 1, или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5, или 1-6 гетероатомов, или, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (*m. e.* N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, как определено). Гетероатомы, представляющие собой азот и серу, необязательно могут быть окисленными (*m. e.* N \rightarrow O и S(O)_p, где p=1 или 2). Следует отметить, что общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не больше 1.

[0494] Примеры гетероарильных групп включают пиррол, фуран, тиофен, тиазол, изотиазол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и т. п.

[0495] Более того, термины "арил" и "гетероарил" включают полициклические арильные и гетероарильные группы, например, трициклические, бициклические, например, нафталин, бензоксазол, бензодиоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, бензотиофен, хинолин, изохинолин, нафтиридин, индол, бензофуран, пурин, бензофуран, дезапурин, индолизин.

[0496] Циклоалкильное, гетероциклоалкильное, арильное или гетероарильное кольцо может быть замещено в одном или нескольких положениях в кольце (например, по образующему кольцо атому углерода или гетероатому, такому как N) такими заместителями, как описаны выше, например, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, гидроксилем, алкокси, алкилкарбонилем, арилкарбонилем, алкоксикарбонилем, арилоксикарбонилем, карбоксилатом, алкилкарбонилем, алкиламинокарбонилем, аралкиламинокарбонилем, алкениламинокарбонилем, алкилкарбонилем, арилкарбонилем, аралкилкарбонилем, алкенилкарбонилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем,

алкилтиокарбонил, фосфатом, фосфонато, фосфинато, амина (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоилом и уреидо), амидино, имино, сульфгидрилом, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилатом, сульфатами, алкилсульфинилом, сульфонато, сульфамоилом, сульфонамидо, нитро, трифторметилом, циано, азидо, гетероциклилом, алкиларилом или ароматическим или гетероароматическим фрагментом. Арильные и гетероарильные группы также могут конденсироваться или образовывать мостики с алициклическими или гетероциклическими кольцами, которые не являются ароматическими, с образованием таким образом полициклической системы (например, тетралина, метилендиоксифенила, такого как бензо[d][1,3]диоксол-5-ил).

[0497] Подразумевается, что используемые в данном документе "карбоцикл" или "карбоциклическое кольцо" включают любое стабильное моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо с определенным числом атомов углерода, причем любое из них может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Карбоцикл включает циклоалкил и арил. Например, подразумевается, что C₃-C₁₄карбоцикл включает моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, содержащее 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода. Примеры карбоциклов включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил. Мостиковые кольца также включены в определение карбоцикла, включая например, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, и [4.4.0]бициклодекан, и [2.2.2]бициклооктан. Мостиковое кольцо имеет место, когда один или несколько атомов углерода связывают два атома углерода, не являющихся смежными. В некоторых вариантах осуществления мостик таких колец представлен одним или двумя атомами углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразовывает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Если кольцо является мостиковым, то заместители, перечисленные для кольца, также могут присутствовать в мостике. Конденсированные кольца (например, нафтил, тетрагидронафтил) и спирокольца также включены.

[0498] Используемые в данном документе "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" включают любую кольцевую структуру (насыщенную, ненасыщенную или ароматическую), которая содержит по меньшей мере один гетероатом в кольце (например, 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S). Гетероцикл включает гетероциклоалкил и гетероарил. Примеры гетероциклов включают без ограничения морфолин, пирролидин, тетрагидротиофен, пиперидин, пиперазин, оксетан, пиран, тетрагидропиран, азетидин и тетрагидрофуран.

[0499] Примеры гетероциклических групп включают без ограничения акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил,

карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил (например, бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил), морфолинил, нафтиридилил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-он, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридогиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

[0500] Используемый в данном документе термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода при обозначенном атоме заменены выбранной из указанных групп, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышает, и что в результате замещения образуется стабильное соединение. Если заместитель представляет собой оксо или кето (*m. e.* =O), то при атоме заменены 2 атома водорода. Кето-заместители отсутствуют на ароматических фрагментах. Двойные связи кольца, используемые в данном документе, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя смежными атомами кольца (например, C=C, C=N или N=N). Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" означают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы произвести его выделение из реакционной смеси с достижением подходящей степени чистоты и составление в эффективное терапевтическое средство.

[0501] Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель перечислен без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в такой формуле. Допускаются комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

[0502] Если какая-либо переменная (например, R) встречается больше одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит

от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0-2 R-фрагментами, то группа может быть необязательно замещена не более чем двумя R-фрагментами, и R в каждом случае выбран независимо из определений R. Также допускаются комбинации заместителей и/или переменных, но только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

[0503] Термин "гидрокси" или "гидроксил" включает группы с -ОН или -О[•].

[0504] Используемые в данном документе "галоген" или "галогенид" относятся к фтору, хлору, бромю и йоду. Термин "пергалогидированный", как правило, относится к фрагменту, в котором все атомы водорода заменены атомами галогена. Термин "галогеналкил" или "галогеналкоксил" относится к алкилу или алкоксилу, замещенному одним или несколькими атомами галогена.

[0505] Термин "карбонил" включает соединения и фрагменты, которые содержат атом углерода, присоединенный двойной связью к атому кислорода. Примеры фрагментов, содержащих карбонил, включают без ограничения альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, амиды, сложные эфиры, ангидриды и т. д.

[0506] Термин "карбоксил" относится к -СООН или его сложному C₁-C₆алкильному эфиру.

[0507] "Ацил" включает фрагменты, которые содержат ацильный радикал (R-C(O)-) или карбонильную группу. "Замещенный ацил" включает ацильные группы, в которых один или несколько атомов водорода заменены, например, алкильными группами, алкинильными группами, галогеном, гидроксильной группой, алкилкарбонилкси, арилкарбонилкси, алкоксикарбонилкси, арилоксикарбонилкси, карбоксилатом, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламиникарбонил, диалкиламиникарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфатом, фосфонатом, фосфинатом, амино (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоилом и уреидо), амидино, имино, сульфгидрилом, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилатом, сульфатами, алкилсульфинилом, сульфатом, сульфоамидом, сульфоамидо, нитро, трифторметилом, циано, азидо, гетероциклом, алкиларилом или ароматическим или гетероароматическим фрагментом.

[0508] "Ароил" включает фрагменты с арильным или гетероароматическим фрагментом, связанным с карбонильной группой. Примеры ароильных групп включают фенолкарбоксил, нафтилкарбоксил и т. д.

[0509] "Алкоксиалкил", "алкиламиноалкил" и "тиоалкоксиалкил" включают алкильные группы, описанные выше, в которых один или несколько атомов углерода в углеводородном каркасе заменены атомами кислорода, азота или серы.

[0510] Термин "алкокси" или "алкоксил" включает замещенные и незамещенные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, ковалентно связанные с атомом кислорода. Примеры алкоксигрупп или алкоксильных радикалов включают без ограничения метокси-, этокси-, изопропилокси-, пропокси-, бупокси- и пентоксигруппы.

Примеры замещенных алкоксигрупп включают галогенированные алкоксигруппы. Алкоксигруппы могут быть замещены такими группами, как алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, фосфат, фосфонато, фосфинато, amino (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклл, алкиларил или ароматические или гетероароматические фрагменты. Примеры алкоксигрупп, замещенных галогеном, включают без ограничения фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси и трихлорметокси.

[0511] Термин "простой эфир" или "алкокси" включает соединения или фрагменты, которые содержат атом кислорода, связанный с двумя атомами углерода или гетероатомами. Например, термин включает "алкоксиалкил", который относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, ковалентно связанной с атомом кислорода, который ковалентно связан с алкильной группой.

[0512] Термин "сложный эфир" включает соединения или фрагменты, которые содержат атом углерода или гетероатом, связанный с атомом кислорода, который связан с атомом углерода карбонильной группы. Термин "сложный эфир" включает алкоксикарбоксигруппы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил и т. д.

[0513] Термин "тиоалкил" включает соединения или фрагменты, которые содержат алкильную группу, присоединенную к атому серы. Тиоалкильные группы могут быть замещены такими группами, как алкил, алкенил, алкинил, галоген, гидроксил, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкоксикарбонилокси, арилоксикарбонилокси, карбоксилат, карбоксильная, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, алкилтиокарбонил, алкоксил, amino (в том числе алкиламино, диалкиламино, ариламино, диариламино и алкилариламино), ациламино (в том числе алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоил и уреидо), амидино, имино, сульфгидрил, алкилтио, арилтио, тиокарбоксилат, сульфаты, алкилсульфинил, сульфонато, сульфамойл, сульфонамидо, нитро, трифторметил, циано, азидо, гетероциклл, алкиларил или ароматические или гетероароматические фрагменты.

[0514] Термин "тиокарбонил" или "тиокарбоксии" включает соединения и фрагменты, которые содержат атом углерода, присоединенный двойной связью к атому серы.

[0515] Термин "простой тиоэфир" включает фрагменты, которые содержат атом серы, связанный с двумя атомами углерода или гетероатомами. Примеры простых тиоэфиров включают без ограничения алктиоалкилы, алктиоалкенилы и алктиоалкинилы.

Термин "алктиоалкилы" включает фрагменты с алкильной, алкенильной или алкинильной группой, связанной с атомом серы, который связан с алкильной группой. Аналогичным образом, термин "алктиоалкенилы" относится к фрагментам, где алкильная, алкенильная или алкинильная группа связана с атомом серы, который ковалентно связан с алкенильной группой; и термин "алктиоалкинилы" относится к фрагментам, где алкильная, алкенильная или алкинильная группа связана с атомом серы, который ковалентно связан с алкинильной группой.

[0516] Используемый в данном документе "амин" или "амино" относится к $-NH_2$. Термин "алкиламино" включает группы соединений, в которых атом азота из $-NH_2$ связан с по меньшей мере одной алкильной группой. Примеры алкиламиногрупп включают бензиламино, метиламино, этиламино, фенэтиламино и т. д. "Диалкиламино" включает группы, в которых атом азота из $-NH_2$ связан с двумя алкильными группами. Примеры диалкиламиногрупп включают без ограничения диметиламино и диэтиламино. "Ариламино" и "диариламино" включают группы, в которых атом азота связан с по меньшей мере одной или двумя арильными группами соответственно. "Аминоарил" и "аминоарилокси" относятся к арилу и арилокси, замещенным амино. "Алкилариламино", "алкиламиноарил" или "ариламиноалкил" относятся к аминогруппе, которая связана с по меньшей мере одной алкильной группой и по меньшей мере одной арильной группой. "Алкаминоалкил" относится к алкильной, алкенильной или алкинильной группе, связанной с атомом азота, который также связан с алкильной группой. Термин "ациламино" включает группы, в которых атом азота связан с ацильной группой. Примеры ациламино включают без ограничения группы алкилкарбониламино, арилкарбониламино, карбамоила и уреидо.

[0517] Термин "амид" или "аминокарбоксо" включает соединения или фрагменты, содержащие атом азота, который связан с атомом углерода карбонильной или тиокарбонильной группы. Термин включает "алкаминокарбоксогруппы", которые включают алкильные, алкенильные или алкинильные группы, связанные с аминогруппой, которая связана с атомом углерода карбонильной или тиокарбонильной группы. Он также включает "ариламинокарбоксогруппы", которые включают арильные или гетероарильные фрагменты, связанные с аминогруппой, которая связана с атомом углерода карбонильной или тиокарбонильной группы. Термины "алкиламинокарбоксо", "алкениламинокарбоксо", "алкиниламинокарбоксо" и "ариламинокарбоксо" включают фрагменты, где соответственно алкильные, алкенильные, алкинильные и арильные фрагменты связаны с атомом азота, который, в свою очередь, связан с атомом углерода карбонильной группы. Амиды могут быть замещены заместителями, такими как алкил с прямой цепью, разветвленный алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл. Заместители при амидных группах могут быть дополнительно замещены.

[0518] Соединения по настоящему изобретению, которые содержат атомы азота, могут быть превращены в N-оксиды путем обработки с помощью окисляющего средства (например, 3-хлорпероксибензойной кислоты (*m*CPBA) и/или пероксидов водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, считается,

что все указанные и заявленные азотсодержащие соединения, если позволяют валентность и структура, включают как указанное соединение, так и его N-оксидное производное (которое может быть обозначено как N→O или N⁺-O⁻). Более того, в других случаях за счет атомов азота соединения по настоящему изобретению могут быть превращены в N-гидроксисоединения или N-алкоксисоединения. Например, N-гидроксисоединения могут быть получены путем окисления исходного амина с помощью окисляющего средства, такого как *m*-CPBA. Также считается, что все указанные и заявленные азотсодержащие соединения, если позволяют валентность и структура, охватывают как указанное соединение, так и его N-гидрокси- (*m. e.* N-OH) и N-алкокси- (*m. e.* N-OR, где R представляет собой замещенный или незамещенный C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкенил, C₁-C₆алкинил, 3-14-членный карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл) производные.

[0519] В настоящем описании в некоторых случаях структурная формула соединения для удобства представляет определенный изомер, однако настоящее изобретение включает все изомеры, такие как геометрические изомеры, оптические изомеры, основанные на асимметрическом атоме углерода, стереоизомеры, таутомеры и т. п., при этом следует понимать, что не все изомеры могут характеризоваться одинаковым уровнем активности. Кроме того, соединениям, представленным определенной формулой, может быть свойственен полиморфизм кристаллов. Следует отметить, что любая кристаллическая форма, смесь кристаллических форм или же ангидрид или гидрат на их основе включены в объем настоящего изобретения.

[0520] "Изомерия" означает соединения, которые характеризуются одинаковой молекулярной формулой, но различаются последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, которые отличаются расположением их атомов в пространстве, называют "стереоизомерами". Стереоизомеры, не являющиеся зеркальными отображениями друг друга, называют "диастереоизомерами", а стереоизомеры, являющиеся не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга, называют "энантиомерами" или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащую равные количества отдельных энантиомерных форм с противоположной хиральностью, называют "рацемической смесью".

[0521] Атом углерода, связанный с четырьмя неодинаковыми заместителями, называют "хиральным центром".

[0522] "Хиральный изомер" означает соединение с по меньшей мере одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельного диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой "диастереомерной смесью". При наличии одного хирального центра стереоизомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией (R или S) данного хирального центра. Абсолютная конфигурация означает расположение в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, расположены в соответствии с *правилом последовательности* по Кану, Ингольду и Прелогу (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.*

1966, 5, 385; исправление 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (Лондон), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[0523] "Геометрический изомер" означает диастереомеры, которые существуют вследствие затрудненного вращения вокруг двойных связей или циклоалкильного линкера (например, 1,3-циклобутила). Названия этих конфигураций отличаются префиксами цис- и транс- или Z- и E-, которые указывают на то, находятся ли группы по одну сторону или же по разные стороны от двойной связи в молекуле в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

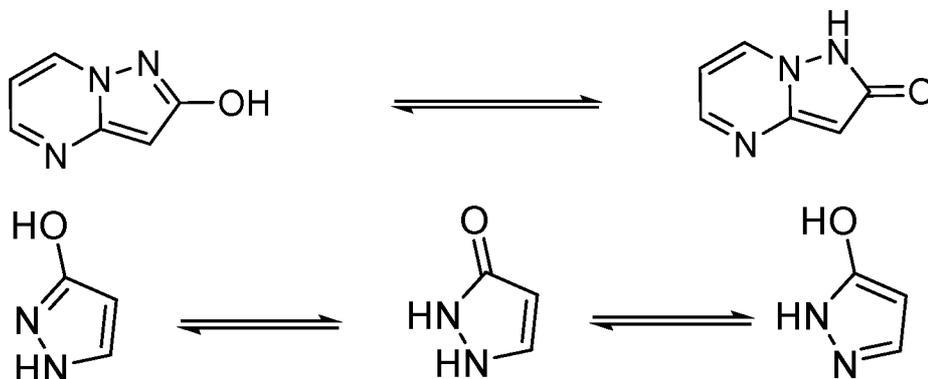
[0524] Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть представлены в виде различных хиральных изомеров или геометрических изомеров. Также следует понимать, что если соединения имеют хиральные изомерные или геометрические изомерные формы, то подразумевается, что все изомерные формы включены в объем настоящего изобретения, и названия соединений не исключают любые изомерные формы, при этом следует понимать, что не все изомеры могут характеризоваться одинаковым уровнем активности.

[0525] Более того, структуры и другие соединения, обсуждаемые в настоящем изобретении, включают все их атропоизомеры, при этом следует понимать, что не все атропоизомеры могут характеризоваться одинаковым уровнем активности. "Атропоизомеры" представляют собой такой тип стереоизомера, в котором атомы двух изомеров по-разному расположены в пространстве. Атропоизомеры существуют вследствие ограниченного вращения, обусловленному затруднением вращения больших групп вокруг центральной связи. Такие атропоизомеры обычно существуют в виде смеси, однако в результате последних достижений в методиках хроматографии оказалось возможным в некоторых случаях разделять смеси двух атропоизомеров.

[0526] "Таутомер" представляет собой одно из двух или больше структурных изомеров, существующих в равновесии и легко превращаемых из одной изомерной формы в другую. Это превращение приводит к формальной миграции атома водорода, которая сопровождается смещением смежных сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси ряда таутомеров в растворе. В растворах, в которых возможна таутомеризация, будет достигаться химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе температуры, растворителя и pH. Явление взаимного превращения таутомеров посредством таутомеризации называется таутомерией.

[0527] Среди возможных различных типов таутомерии выделяют главным образом два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременное смещение электронов и атома водорода. Кольчато-цепная таутомерия возникает в результате реакции альдегидной группы (-CHO) в цепной молекуле сахара с одной из гидроксигрупп (-OH) в той же молекуле с приданием ей циклической (кольцеобразной) формы, которой характеризуется глюкоза.

[0528] Типичными таутомерными парами являются кето-енольная, амид-нитрильная, лактам-лактимная, таутомерия амида-имидной кислоты в гетероциклических кольцах (например, в нуклеосообразованиях, таких как гуанин, тимин и цитозин), имин-енаминная и енамин-енаминная. Примеры лактам-лактимной таутомерии приведены ниже.



[0529] Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть представлены в виде различных таутомеров. Также следует понимать, что если соединения имеют таутомерные формы, то подразумевается, что все таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения, при этом названия соединений не исключают какую-либо таутомерную форму. Будет понятно, что определенные таутомеры могут характеризоваться более высоким уровнем активности, чем другие.

[0530] Термин "кристаллические полиморфы", "полиморфы" или "кристаллические формы" означает кристаллические структуры, в случае которых соединение (или его соль, или сольват) может кристаллизоваться с образованием различных типов кристаллической решетки, все из которых имеют одинаковый элементный состав. Разные кристаллические формы обычно характеризуются разными дифракционными рентгенограммами, спектром инфракрасного излучения, значениями температуры плавления, значениями плотности, формами кристаллов, оптическими и электрическими свойствами, стабильностью и растворимостью. Повторная кристаллизация растворителя, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут обуславливать преобладание одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединений можно получать посредством кристаллизации при разных условиях.

[0531] Соединения любой формулы, описанной в данном документе, включают в себя собственно соединения, а также их соли и их сольваты, если это применимо. Соль, например, может быть образована анионом и положительно заряженной группой (например, амино) на замещенном бензольном соединении. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, fumarat, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат (например, трифторацетат). Термин "фармацевтически приемлемый анион" означает анион, подходящий для образования фармацевтически приемлемой соли. Подобным образом соль также может быть образована катионом и отрицательно заряженной группой (например,

карбоксилатной) на замещенном бензольном соединении. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Замещенные бензольные соединения также включают их соли, содержащие четвертичные атомы азота.

[0532] Кроме того, соединения по настоящему изобретению, например соли соединений, могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме, или же в виде сольватов с другими молекулами растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т. д. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты на основе этанола, сольваты на основе ацетона и т. д.

[0533] "Сольват" означает формы присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения в кристаллическом твердом состоянии имеют тенденцию удерживать постоянную молярную долю молекул растворителя с образованием таким образом сольвата. Если растворитель представляет собой воду, то образованный сольват является гидратом; а если растворитель представляет собой спирт, то образованный сольват является алкоголятом. Гидраты образуются за счет объединения одной или нескольких молекул воды с одной молекулой вещества, при этом вода остается в своем молекулярном состоянии в виде H_2O .

[0534] Используемый в данном документе термин "аналог" относится к химическому соединению, которое структурно подобно другим, но незначительно отличается по составу (например, заменой одного атома атомом другого элемента, или присутствием конкретной функциональной группы, или заменой одной функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог представляет собой соединение, которое подобно или сравнимо с эталонным соединением по функциям и внешнему виду, но не по структуре или происхождению.

[0535] Как определено в данном документе, термин "производное" относится к соединениям, которые имеют общую структуру основы и замещены различными группами, как описано в данном документе. Например, все соединения, представленные формулой (II), представляют собой замещенные бигетероциклические соединения и характеризуются формулой (II) в качестве общей основы.

[0536] Термин "биоизостер" относится к соединению, полученному в результате замены атома или группы атомов другими, во многом аналогичными, атомом или группой атомов. Целью биоизостерической замены является создание нового соединения с биологическими свойствами, аналогичными исходному соединению. Биоизостерическая замена может опираться на физико-химические или топологические данные. Примеры биоизостеров карбоновых кислот включают без ограничения ацилсульфониимиды, тетразолы, сульфонаты и фосфонаты. См., например, Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996.

[0537] Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают C-13 и C-14.

[0538] Используемые в данном документе выражения "один или несколько из А, В или С", "один или несколько А, В или С", "один или несколько из А, В и С", "один или несколько А, В и С", "выбранный из группы, состоящей из А, В и С", "выбранный из А, В и С" и т. п. применяются взаимозаменяемо и все они относятся к выбору из группы, состоящей из А, В и/или С, т. е. относятся к одному или нескольким А, одному или нескольким В, одному или нескольким С или к любой их комбинации, если не указано иное.

[0539] В настоящем изобретении предусмотрены способы синтеза соединений любой из формул, описанных в данном документе. В настоящем изобретении также предусмотрены подробно описанные способы синтеза различных раскрытых соединений по настоящему изобретению в соответствии со следующими схемами, а также схемами, показанными в разделе "Примеры".

[0540] По всему описанию, если композиции описаны как характеризующиеся, включающие или содержащие конкретные компоненты, предполагается, что данные композиции также состоят главным образом из перечисленных компонентов или состоят из перечисленных компонентов. Подобным образом, если способы или процессы описаны как характеризующиеся, включающие или предусматривающие конкретные стадии процесса, то данные процессы также включают главным образом перечисленные стадии обработки или включают перечисленные стадии обработки. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок проведения определенных действий не имеет значения при условии, что соответствующие варианты осуществления остаются выполняемыми. Более того, две или больше стадий или два или больше действий можно осуществлять одновременно.

[0541] В способах синтеза по настоящему изобретению может допускаться широкий ряд функциональных групп, поэтому можно применять различные замещенные исходные материалы. В способах требуемое конечное соединение, как правило, получают в конце или ближе к концу всего процесса, хотя в некоторых случаях может требоваться дополнительное превращение соединения в его фармацевтически приемлемую соль.

[0542] Соединения по настоящему изобретению можно получать множеством способов с применением коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных из литературы, или из легко получаемых промежуточных соединений с применением стандартных способов и процедур синтеза, которые либо известны специалистам в данной области, либо будут очевидны специалисту в данной области в свете представленных в данном документе идей. Стандартные способы и процедуры синтеза для получения органических молекул, а также преобразования функциональных групп и манипуляции с ними можно найти в соответствующей научной литературе или в

стандартных пособиях из данной области. Даже если не ограничиваться каким-либо одним или несколькими источниками, такие классические тексты, как Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5^{ое} издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^е издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), включенные в данный документ посредством ссылки, являются полезными и общепризнанными справочными пособиями по органическому синтезу, известными специалистам в данной области. Нижеприведенные описания способов синтеза предназначены для иллюстрирования, а не ограничения, общих способов получения соединений по настоящему изобретению.

[0543] Соединения по настоящему изобретению можно легко получать с помощью множества способов, известных специалистам в данной области.

[0544] Специалист в данной области заметит, что в последовательностях реакций и схемах синтеза, описанных в данном документе, может изменяться порядок определенных стадий, таких как введение и удаление защитных групп.

[0545] Специалисту в данной области будет понятно, что для определенных групп может требоваться защита от условий реакции посредством применения защитных групп. Защитные группы также можно применять для дифференцирования сходных функциональных групп в молекулах. Перечень защитных групп и информацию о том, как вводить и удалять такие группы, можно найти в Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999.

[0546] В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрено, что соединения, которые ингибируют гистонметилтрансферазную активность G9a, также известные как KMT1C (лизинметилтрансфераза 1C) или ENMT2 (гистонметилтрансфераза эухроматина 2), или их мутантные варианты применимы для лечения и/или предупреждения некоторых состояний, заболеваний и нарушений, в которых участвует ENMT2, например, некоторых нарушений со стороны крови, раскрытых в данном документе. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения состояний, заболеваний и нарушений, на протекание которых можно оказывать влияние посредством модулирования статуса метилирования гистонов или других белков, где указанный статус метилирования опосредован, по меньшей мере частично, активностью ENMT2. Модулирование статуса метилирования гистонов может в свою очередь оказывать влияние на уровень экспрессии генов-мишеней, активируемых метилированием, и/или генов-мишеней, подавляемых метилированием. Терапевтические способы, предусмотренные в данном документе, как правило, включают введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества ингибитора ENMT2, например, соединения, ингибирующего ENMT2, предусмотренного в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли, полиморфа, сольвата или стереоизомера.

[0547] Если не указано иное, любое описание способа лечения включает применение соответствующего средства(средств), например ингибитора ЕНМТ2, для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в данном документе, а также применение такого средства, например ингибитора ЕНМТ2, для получения лекарственного препарата, предназначенного для лечения или предупреждения такого состояния.

[0548] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу модулирования активности ЕНМТ2, что катализирует диметилирование лизина 9 на гистоне H3 (H3K9), у субъекта, нуждающегося в этом.

[0549] В настоящем изобретении также предусмотрены способы лечения состояний и заболеваний, на протекание которых можно оказывать влияние посредством модулирования статуса метилирования гистонов или других белков, где указанный статус метилирования опосредован, по меньшей мере частично, активностью ЕНМТ2, посредством введения субъекту, имеющему такое заболевание или состояние или подверженному риску развития такого заболевания или состояния, ингибитора ЕНМТ2, например ингибитора ЕНМТ2, предусмотренного в данном документе. Модулирование статуса метилирования гистонов может в свою очередь оказывать влияние на уровень экспрессии генов-мишеней, активируемых метилированием, и/или генов-мишеней, подавляемых метилированием.

[0550] Например, некоторые способы и соединения, раскрытые в данном документе, применимы для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови (например, серповидноклеточного заболевания).

[0551] Используемый в данном документе термин "субъект" является взаимозаменяемым с термином "субъект, нуждающийся в чем-либо", оба из которых относятся к субъекту, имеющему нарушение, при котором играет роль метилирование белка, опосредованное ЕНМТ2, или к субъекту, характеризующемуся повышенным риском развития такого нарушения по сравнению с популяцией в целом. "Субъект" включает млекопитающего. Млекопитающее может представлять собой, например, человека или соответствующее млекопитающее, отличное от человека, такое как примат, грызун, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Субъект также может представлять собой дикую птицу или домашнюю птицу. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. Субъектом, нуждающимся в лечении, может быть тот, у кого ранее диагностировали нарушение со стороны крови или которого идентифицировали как имеющего нарушение со стороны крови. Субъектом, нуждающимся в лечении, может быть также тот, у кого имеется нарушение со стороны крови (например, кто страдает от нарушения со стороны крови). В некоторых вариантах осуществления субъектом, нуждающимся в лечении, может быть тот, кто характеризуется повышенным риском развития такого нарушения по сравнению с популяцией в целом (например, субъект, который предрасположен к развитию такого нарушения по сравнению с популяцией в целом). Субъект, нуждающийся в лечении, может иметь трудно поддающееся лечению или устойчивое к лечению нарушение со стороны крови (например, нарушение со

стороны крови, которое не поддается или еще не поддавалось лечению). Субъект может быть устойчивым к лечению в начале лечения или может стать устойчивым к лечению в ходе лечения. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, получал все известные как эффективные виды терапии для лечения нарушения со стороны крови и все они оказались неудовлетворительными. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, подвергался по меньшей мере одной предшествующей терапии. В предпочтительном варианте осуществления у субъекта имеется нарушение со стороны крови. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитемию, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железодефицитную анемию, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию (дефицит В12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), венозную тромбоземболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмочитарную лимфому). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется серповидноклеточное заболевание. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется нарушение со стороны крови, известное специалистам в данной области техники, *например*, нарушение со стороны крови, описанное в таблице 6 ниже, а также в Kim *et al.*, *Nature Medicine* 23:213-222, 2017, и Soellner *et al.*, *Clinical Genetics* 91:3-13, 2017.

Таблица 6

Нарушение	Хромосома	Молекулярные изменения	Значения частоты (%)	MLID	Риск рецидива	Клинические признаки
Транзиторный неонатальный сахарный диабет (TNDM)	6q24	UPD(6)pat	41		<1%	IUGR, транзиторный диабет, гипергликемия без кетоацидоза, макроглоссия, омфалоцеле
		dup(6q)	29		Повышен в случае отцовского структурного изменения	
Синдром Сильвера-Рассела (SRS)	7	<i>PLAGL1</i> :alt-TSS-DMR: LOM	30%	50%	В случае мутации <i>ZFP57</i>	IUGR/PNGR, относительная макроцефалия, асимметрия, G1 выпуклый лоб/треугольное лицо, затруднения при приеме пищи
		upd(7)mat	7-10%	1 случай	<1%, но сообщалось об одиночном семейном структурном изменении	
		CNVs (dup7p), del7q	Одиночные случаи		Повышен в случае семейного структурного изменения	
	11p15.5	upd(11)mat	n=1	-	<1%	
		upd(11p15)mat	1-2%	-	Повышен в случае семейного структурного изменения	
		<i>H19/IGF2:IG-DMR: LOM</i>	>38%	~10%	Только одиночные семьи, риск может быть повышен в случае MLID	
	Мутации <i>CDKN1C</i>	n=1	-	50% в случае передачи по материнской линии		
	Мутации <i>IGF2</i>	n=1	-	50% в случае передачи по отцовской линии		
Умственная отсталость Бирка-Бареля	8q24.3	Мутации <i>KCNK9</i>	Неизвестно	-	50% в случае передачи по материнской линии	Умственная отсталость, гиперактивность, затруднения при приеме пищи, гипотония, удлиненное лицо

Нарушение	Хромосома	Молекулярные изменения	Значения частоты (%)	MLID	Риск рецидива	Клинические признаки
Синдром Беквита-Видеманна (BWS)	11p15.5	upd(11)pat	20%	-	Нет	Пре- и постнатальный избыточный рост, органомегалия, макроглоссия, омфалоцеле, неонатальная гипогликемия, гемигипертрофия, повышенный риск возникновения опухоли
		Однородительская диплоидия*	~10%			
		UPD по отцовской линии	~90%			
		dup(11p15)pat	1-2%	-	Повышен в случае семейного структурного изменения	
		H19/IGF2:IG-DMR: GOM	4%	-	20% (в случае микроделетий или SNP в сайте связывания OCT4/SOX2)	
Синдром Темпла (UPD(14)mat)	14q32	KCNQ1OT1: TSS-DMR: LOM	50%	25	Сообщалось только об одиночных семьях, но риск может быть повышен при MLID	IUGR, PNGR, гипотония, затруднения при приеме пищи в грудном возрасте, тункальное ожирение, сколиоз, преждевременное половое созревание
		Мутации <i>CDKN1C</i>	5%	-	50% в случае передачи по материнской линии	
		upd(14)mat	78,4%	-	<1%, но повышен в случае семейной робертсоновской транслокации	
		del(14q32)pat	9,8%	-	<1%, но повышен в случае семейной транслокации	
		MEG3/DLK1:IG-DMR и MEG3:TSS-DMR: LOM	11,7%	NR	Неизвестно	

Нарушение	Хромосома	Молекулярные изменения	Значения частоты (%)	MLID	Риск рецидива	Клинические признаки
Синдром Кагами-Огата (UPD(14)pat)	14q32	upd(14)pat	65,4%	-	<1%, но повышен в случае семейной робертсоновской транслокации	IUGR, полигидрамнион, дефекты брюшной и грудной стенок, колоколообразная грудная клетка, ребра в форме «вешалки для пальто»
		del(14q32)mat	19,2%	-	<1%, но повышен в случае семейной транслокации	
		<i>MEG3/DLKI:IG-DMR</i> и <i>MEG3:TSS-DMR:GOM</i>	15,4%	NR		
Синдром Ангельмана (AS)	15q11q13	upd(15)pat	1-2%	-	<1%	Умственная отсталость, микроцефалия, отсутствие речи, немотивированный смех, атаксия, эпилептические припадки
		del(15q11q13)mat	75%	-	<1%, но повышен в случае семейной транслокации	
		<i>SNURF:TSS-DMR:LOM</i> Мутации <i>UBE3A</i>	~3% 5-10%	-	До 50%	
Синдром Прадера-Вилли (PWS)	15q11q13	upd(15)mat	25-30%	-	<1%	PNGR, умственная отсталость, неонатальная гипотония, гипогенитализм, гипопигментация, ожирение/гиперфагия
		del(15q11q13)pat	70-75%	-	<1%, но повышен в случае семейной транслокации	
		<i>SNURF:TSS-DMR:GOM</i>	~1%	1 случай	До 50%	
Преждевременное половое созревание	15q11.2	Мутации <i>MKRN3</i>	Неизвестно	-	50% в случае передачи по отцовской линии	Преждевременное половое созревание (девочки: 5,75 лет, мальчики: 8,10 лет)

Нарушение	Хромосома	Молекулярные изменения	Значения частоты (%)	MLID	Риск рецидива	Клинические признаки
Синдром Шаафа-Янга (SHFYNG)	15q11.2	Мутации <i>MAGEL2</i>	Неизвестно	-	50% в случае передачи по отцовской линии	Неонатальная гипотония, проблемы при употреблении пищи в грудном возрасте, затем гиперфагия, задержка в развитии, гипогонадизм
Спорадичный псевдогипопаратиреоз lb	20q113	upd(20)pat	10-25%	-	<1%	Устойчивость к PTH и другим гормонам, наследственная остео дистрофия Олбрайта, подкожные окостенения, аномалии пищевого поведения, патологический рост
		del(20q13)	Редко		<1%, но повышен в случае семейной транслокации	
		<i>GNAS-NESP:TSS-DMR: LOM</i> <i>GNAS-XL:Ex1-DMR:LOM</i> <i>GNAS A/B:TSS-DMR</i>	>60%	12,5%	<1%	
upd(20)mat	20	upd(20)mat	Неизвестно	9 случаев	<1%, но следует учитывать семейную транслокацию	IUGR, PNGR, отсутствие прибавки в весе

[0552] В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрены диагностические и/или прогностические способы, которые применимы для прогнозирования ответа субъекта, имеющего нарушение со стороны крови, на лечение с помощью ингибитора ЕНМТ2. Например, в некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ, который включает определение уровней глобина, например, гамма-глобина и/или фетального гемоглобина (HbF), у субъекта, имеющего нарушение со стороны крови, например серповидноклеточное заболевание, или нарушение со стороны крови, описанное в данном документе, и сравнение уровня глобина, определенного у субъекта, с эталонным или контрольным уровнем, причем если уровень глобина, определенный у субъекта, выше эталонного или контрольного уровня, субъекта идентифицируют как вероятно отвечающего на лечение в соответствии со способом, предусмотренным в данном документе, например со способом, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ЕНМТ2 либо отдельно, либо в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления контрольный или эталонный уровень представляет собой уровень, ожидаемый или наблюдаемый у здорового субъекта, например, субъекта соответствующего возраста и пола. В некоторых вариантах осуществления эталонный или контрольный

уровень представляет собой средний уровень, измеренный в популяции субъектов, например, популяции субъектов соответствующего возраста и пола. В некоторых вариантах осуществления контрольный или эталонный уровень представляет собой средний уровень, наблюдаемый среди субъектов, имеющих одинаковое заболевание, например среди субъектов, имеющих серповидноклеточное заболевание. В некоторых вариантах осуществления способ включает определение уровня mRNA глобина, например уровня mRNA гамма-глобина. В некоторых вариантах осуществления способ включает определение уровня белка глобина, например уровня белка фетального гемоглобина (HbF). Подходящие способы определения уровней глобина у субъекта известны специалистам в данной области, и настоящее изобретение не ограничено в этом отношении. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение ингибитора ЕНМТ2 в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, субъекту, идентифицированному как вероятно отвечающего на такое лечение.

[0553] В некоторых вариантах осуществления субъекта идентифицируют как вероятно отвечающего на лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, если уровень HbF перед лечением составляет больше 0,5% от общего уровня гемоглобина. В некоторых вариантах осуществления субъекта идентифицируют как вероятно отвечающего на лечение в соответствии со способами, предусмотренными в данном документе, если уровень HbF перед лечением составляет больше 0,75%, больше 0,8%, больше 0,9%, больше 1%, больше 1,5%, больше 2%, больше 2,5%, больше 3%, больше 4%, больше 5%, больше 7,5%, больше 10%, больше 15%, больше 20%, больше 25% или больше 30% от общего уровня гемоглобина.

[0554] Используемое в данном документе "кандидатное соединение" относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемым соли, полиморфу или сольвату, которые были или будут исследованы в одном или нескольких биологических анализах *in vitro* или *in vivo* для определения, может ли данное соединение вызывать желаемый биологический или клинический ответ в клетке, ткани, системе, у животного или человека, необходимый с точки зрения исследователя или клинициста. Кандидатное соединение представляет собой соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, полиморф или сольват. Биологический или клинический ответ может представлять собой лечение или предупреждение нарушения со стороны крови. Биологический ответ или эффект также может включать изменение уровня клеточных пролиферации или роста, которые происходят *in vitro* или в животной модели, а также другие биологические изменения, которые поддаются наблюдению *in vitro*. Биологические анализы *in vitro* или *in vivo* могут включать без ограничения анализы ферментативной активности, анализы изменения электрофоретической подвижности, анализы с применением репортерных генов, анализы жизнеспособности клеток *in vitro* и описанные в данном документе анализы.

[0555] В некоторых вариантах осуществления можно провести биологический анализ *in vitro*, который включает стадии (1) смешивания субстрата, представляющего

собой гистоны (например, образца выделенных гистонов или пептида выделенных гистонов, представляющего собой остатки 1-15 гистона H3 человека), с ферментами, представляющими собой рекомбинантную ЕНМТ2; (2) добавления в данную смесь соединения по настоящему изобретению; (3) добавления нерадиоактивного и меченного ^3H S-аденозилметионина (SAM) для запуска реакции; (4) добавления избыточного количества нерадиоактивного SAM для остановки реакции; (4) отмывания свободного несвязанного ^3H -SAM и (5) определения количества меченного ^3H субстрата, представляющего собой гистоны, с помощью любых способов, известных из уровня техники (например, с применением планшет-ридера PerkinElmer TopCount).

[0556] В некоторых вариантах осуществления можно провести исследование *in vitro*, которое включает стадии (1) обработки клеток, представляющих собой модель нарушения со стороны крови, с помощью соединения по настоящему изобретению; (2) культивирования клеток в течение установленного периода времени; (3) фиксации клеток; (4) обработки клеток первичными антителами, которые связываются с субстратами, представляющими собой диметилированные гистоны; (5) обработки клеток вторичным антителом (например, антителом, конъюгированным с инфракрасным красителем); (6) определения количества связавшегося антитела с помощью любых способов, известных из уровня техники (например, с применением инфракрасного сканера Licor Odyssey).

[0557] Используемые в данном документе термины "лечение" или "лечить" описывают ведение пациента и уход за ним с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включают введение терапевтического средства, например ингибитора ЕНМТ2, например ингибитора ЕНМТ2, предусмотренного в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли, полиморфа или сольвата либо отдельно, либо вместе с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения или для устранения заболевания, состояния или нарушения. Термин "лечить" также может включать лечение клетки *in vitro* или животной модели.

[0558] Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соль, полиморф или сольват могут или возможно также использовать для предотвращения связанного заболевания, состояния или расстройства или для идентификации подходящих кандидатов для этих целей. Используемые в данном документе "предотвращение", "предотвращать" или "защита от" описывают снижение вероятности или устранение наступления симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или нарушения.

[0559] Специалист в данной области техники может обратиться к общим справочным текстам за подробными описаниями известных методик, которые обсуждались в данном документе, или аналогичных методик. Эти тексты включают в себя Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd издание), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Нью-Йорк (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons,

Нью-Йорк; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, Нью-Йорк; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания, 18^е издание (1990). Понимается, на эти тексты можно также сослаться при создании или применении аспекта настоящего изобретения.

[0560] Используемая в данном документе "комбинированная терапия" или "совместная терапия" включает введение соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемых соли, полиморфа или сольвата, и по меньшей мере второго средства в качестве составной части конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия этих терапевтических средств. Благоприятный эффект такого комбинирования включает без ограничения совместное фармакокинетическое или фармакодинамическое действие, возникающее в результате комбинирования терапевтических средств.

[0561] В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение любой из формул, описанных в данном документе, в комбинации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем.

[0562] "Фармацевтическая композиция" представляет собой состав, содержащий соединения по настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в нерасфасованном виде или в виде единичной лекарственной формы. Единичная лекарственная форма представляет собой любую из множества форм, в том числе, например, капсулу, пакет для IV вливания, таблетку, одноцилиндровый аэрозольный ингалятор или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава на основе раскрытого соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в единичной дозе композиции представляет собой эффективное количество и варьируется в зависимости от конкретного рассматриваемого лечения. Специалисту в данной области будет понятно, что иногда необходимо вносить определенные изменения в отношении дозы в зависимости от возраста и состояния пациента. Доза также будет зависеть от пути введения. Предусмотрено множество путей, в том числе пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, ингаляционный, буккальный, сублингвальный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и т. п. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем, а также с любыми консервантами, буферами или газами-вытеснителями, которые требуются.

[0563] Используемая в данном документе фраза "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, анионам, катионам, материалам, композициям, носителям

и/или лекарственным формам, которые по результатам медицинской оценки являются приемлемыми для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

[0564] "Фармацевтически приемлемый наполнитель" означает наполнитель, пригодный для получения фармацевтической композиции, который в целом является безопасным, нетоксичным, а также не является нежелательным ни с биологической, ни с другой точки зрения, и включает наполнитель, который является приемлемым для применения в области ветеринарии, а также применения в области фармацевтики по отношению к человеку. Используемый в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения "фармацевтически приемлемый наполнитель" включает как один, так и больше одного из таких наполнителей.

[0565] Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению составляют таким образом, чтобы она отвечала требованиям предполагаемого пути введения. Примеры путей введения включают парентеральное, например, внутривенное, интрадермальное, подкожное, пероральное (например, ингаляционное), трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, применяемые для парентерального, интрадермального или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для корректировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Значение pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Препарат для парентерального введения может быть помещен в ампулы, шприцы одноразового применения или флаконы для нескольких доз, изготовленные из стекла или пластика.

[0566] Соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить субъекту с помощью множества хорошо известных способов, применяемых в настоящее время для химиотерапевтического лечения. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить путем инъекции в кровяное русло или полости тела или его можно принимать перорально или наносить через кожу с помощью пластырей. Выбранная доза должна быть достаточной, чтобы обеспечивать эффективное лечение, но не настолько высокой, чтобы вызывать неприемлемые побочные эффекты. Стадию болезненного состояния (например, нарушений со стороны крови и т. п.) и состояние здоровья пациента предпочтительно следует тщательно контролировать во время лечения и в течение целесообразного периода времени после лечения.

[0567] Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству фармацевтического средства для лечения, облегчения

или предотвращения выявленного заболевания или состояния или для проявления выявляемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект может быть выявлен посредством любого аналитического способа, известного из уровня техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от веса, величины тела и состояния здоровья субъекта, природы и выраженности состояния, а также выбранного для введения терапевтического средства или комбинации терапевтических средств. Терапевтически эффективные количества в конкретной ситуации можно определить с помощью проведения стандартного эксперимента, находящегося в рамках квалификации клинициста, и на его усмотрение. В предпочтительном аспекте заболевание или состояние, подлежащее лечению, представляет собой нарушение со стороны крови. В некоторых вариантах осуществления, например, в некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, которые включают введение ингибитора ЕНМТ2 субъекту, имеющему нарушение со стороны крови, например, серповидноклеточное заболевание (также называемое серповидноклеточной анемией), терапевтически эффективное количество ингибитора ЕНМТ2 представляет собой количество, достаточное для по меньшей мере 2-кратного, по меньшей мере 3-кратного, по меньшей мере 4-кратного, по меньшей мере 5-кратного, по меньшей мере 10-кратного, по меньшей мере 15-кратного, по меньшей мере 10-кратного, по меньшей мере 30-кратного, по меньшей мере 50-кратного, по меньшей мере 100-кратного или по меньшей мере 1000-кратного повышения уровня фетального гемоглобина (HbF) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, например, в некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, которые включают введение ингибитора ЕНМТ2 субъекту, имеющему нарушение со стороны крови, например, серповидноклеточное заболевание (также называемое серповидноклеточной анемией), терапевтически эффективное количество ингибитора ЕНМТ2 представляет собой количество, достаточное для повышения уровня фетального гемоглобина (HbF) у субъекта на по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50% от общего уровня гемоглобина у субъекта.

[0568] Для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть изначально установлено либо с помощью анализов на культуре клеток, например, неопластических клеток, либо на животных моделях, как правило, крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно применять для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию затем можно применять для определения пригодных для людей доз и путей введения. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или на экспериментальных животных, например, ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная у 50% представителей популяции) и LD₅₀ (доза, летальная для 50% представителей

популяции). Соотношение доз, вызывающих токсический и терапевтический эффекты, представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен как соотношение LD_{50}/ED_{50} . Предпочтительными являются фармацевтические композиции, характеризующиеся высокими терапевтическими индексами. Доза может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[0569] Для обеспечения достаточных уровней активного средства(средств) или для поддержания требуемого эффекта регулируют дозу и способ введения. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, режим питания, время и частоту введения, комбинацию(комбинации) лекарственных средств, реакции чувствительности и переносимость терапии/ответ на нее. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и показателя клиренса конкретного состава.

[0570] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по настоящему изобретению, могут быть изготовлены общеизвестным образом, например, с помощью традиционных способов смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно составлять традиционным способом с применением одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих наполнители и/или вспомогательные вещества, способствующие преобразованию активных соединений в препараты, которые можно применять в фармацевтических целях. Разумеется, соответствующий состав зависит от выбранного пути введения.

[0571] Фармацевтические композиции, подходящие для применения в инъекционной форме, включают стерильные водные растворы (если они водорастворимые) или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсии. В случае внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси) или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы обеспечивалась возможность легкого введения с помощью шприца. Она должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от загрязнения микроорганизмами, такими как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет применения покрывающего средства, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и за счет применения поверхностно-активных веществ. Предотвращения действия микроорганизмов можно

достигать с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях предпочтительным будет включение в композицию изотонических средств, например, сахаров, полиспиртов, таких как маннит и сорбит, и хлорида натрия. Пролонгированную абсорбцию инъекционных композиций можно обеспечить за счет включения в композицию средства, задерживающего абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[0572] Стерильные инъекционные растворы можно получать путем включения активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним из перечисленных выше ингредиентов или с комбинацией таковых, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из тех, что перечислены выше. Способы получения стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов включают сушку в вакууме и лиофилизацию, в результате чего получают порошок активного ингредиента с любым дополнительным требуемым ингредиентом из их предварительно стерилизованного фильтрованием раствора.

[0573] Композиции для перорального применения, как правило, включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в виде таблеток. С целью введения терапевтического средства для перорального применения активное соединение можно включать вместе с наполнителями и применять в форме таблеток, пастилок или капсул. Композиции для перорального применения также можно получать с использованием жидкого носителя для применения в виде жидкости для полоскания рта, при этом соединение в жидком носителе применяют перорально, осуществляют полоскание и сплевывают или глотают. Фармацевтически совместимые связующие средства и/или вспомогательные материалы можно включать в качестве составной части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из нижеперечисленных ингредиентов или соединения аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; наполнитель, такой как крахмал или лактоза; вещество для улучшения распадаемости, такое как альгиновая кислота, примогель (Primogel) или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или стеротес (Sterotes); вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновая вкусоароматическая добавка.

[0574] Для введения путем ингаляции соединения доставляются в форме спрея-аэрозоля из находящегося под давлением контейнера или дозатора, содержащего подходящий газ-вытеснитель, например, такой газ, как диоксид углерода, или небулайзера.

[0575] Системное введение также можно осуществлять трансмукозальным или трансдермальным путем. Для трансмукозального или трансдермального введения в составе применяют способствующие проникновению вещества, соответствующие барьеру, который следует преодолеть. Такие способствующие проникновению вещества общеизвестны из уровня техники и включают, например, в случае трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фусидовой кислоты. Трансмуккозальное введение можно осуществлять за счет применения назальных спреев или суппозиторий. В случае трансдермального введения активные соединения составляют в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, общеизвестных из уровня техники.

[0576] Активные соединения можно получать с помощью фармацевтически приемлемых носителей, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, например, в виде состава с контролируемым высвобождением, в том числе имплантатов и систем доставки в микроинкапсулированной форме. Можно применять биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области. Материалы также могут быть получены на коммерческой основе от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. В качестве фармацевтически приемлемых носителей также можно применять липосомальные суспензии (в том числе липосомы, нацеливаемые на инфицированные клетки с помощью моноклональных антител к вирусным антигенам). Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области, например, как описано в патенте США № 4522811.

[0577] Особенно предпочтительно составлять композиции для перорального или парентерального применения в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозирования. Используемая в данном документе "единичная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим для использования в качестве однократных доз для субъекта, подлежащего лечению; при этом каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для единичных лекарственных форм по настоящему изобретению определяется и непосредственно зависит от характерных особенностей активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, которого необходимо достичь.

[0578] В контексте терапевтических применений дозы фармацевтических композиций, применяемых в соответствии с настоящим изобретением, варьируют в зависимости от средства, возраста, веса и клинического состояния пациента, получающего лечение, а также опыта и решения клинициста или практикующего врача, назначающих терапию, наряду с другими факторами, влияющими на выбор дозы. Как правило, доза, применяемая в способах, предусмотренных в данном документе, должна быть достаточной для получения результата в виде замедления и предпочтительно регрессии симптомов

нарушения со стороны крови, а также предпочтительно обеспечения полной регрессии нарушения со стороны крови. Дозы могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг в сутки до приблизительно 5000 мг/кг в сутки. В предпочтительных аспектах дозы могут находиться в диапазоне от приблизительно 1 мг/кг в сутки до приблизительно 1000 мг/кг в сутки. В одном аспекте доза будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 50 г/сутки, от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 25 г/сутки, от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 10 г/сутки, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 3 г/сутки или от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1 г/сутки, в виде однократных, дробных или непрерывных доз (каждая доза может быть откорректирована в соответствии с весом пациента в кг, площадью тела в м² и возрастом в годах). Эффективным количеством фармацевтического средства является количество, которое обеспечивает объективно идентифицируемое улучшение, определяемое клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Улучшение выживаемости и роста указывает на регрессию. Используемый в данном документе "эффективный способ дозировки" относится к дозировке такого количества активного соединения, которое необходимо для получения требуемого биологического эффекта у субъекта или у клетки.

[0579] Фармацевтические композиции могут содержаться в контейнере, упаковке или дозаторе вместе с инструкциями по введению.

[0580] Соединения по настоящему изобретению могут дополнительно образовывать соли. Все эти формы также охватываются объемом заявленного изобретения.

[0581] Используемые в данном документе "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным соединений по настоящему изобретению, при этом исходное соединение модифицируется путем образования его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли минеральных или органических кислот с основными остатками, например аминов, щелочные или органические соли с кислотными остатками, например карбоновых кислот, и т. п. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают без ограничения соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, дикарбоновой, угольной, лимонной, эдетовой, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликолиларсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой,

стеариновой, основного ацетата, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой кислот, и часто встречающихся аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т. д.

[0582] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли капроновой кислоты, циклопентанпропионовой кислоты, пировиноградной кислоты, малоновой кислоты, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойной кислоты, коричной кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, 2-нафталинсульфоновой кислоты, 4-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, 4-метилбицикло-[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, триметилуксусной кислоты, трет-бутилуксусной кислоты, муконовой кислоты и т. п. Настоящее изобретение также охватывает соли, образующиеся, когда протон кислоты, присутствующий в исходном соединении, либо заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия, либо взаимодействует с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т. п. Понятно, что в солевой форме соотношение соединения и катиона или аниона соли может составлять 1:1 или любое соотношение, отличное от 1:1, например, 3:1, 2:1, 1:2 или 1:3.

[0583] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), определенные в данном документе, тех же солей.

[0584] Соединения по настоящему изобретению также можно получать в виде сложных эфиров, например, фармацевтически приемлемых сложных эфиров. Например, функциональную группу карбоновой кислоты в соединении можно преобразовать в ее соответствующий сложный эфир, например, метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Также, спиртовую группу в соединении можно преобразовать в ее соответствующий сложный эфир, например, ацетат, пропионат или другой сложный эфир.

[0585] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли вводят перорально, назально, трансдермально, легочным путем, ингаляционно, трансбуккально, сублингвально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят перорально. Специалисту в данной области будут понятны преимущества определенных путей введения.

[0586] Схему введения доз с использованием соединений выбирают в соответствии с множеством факторов, включающих тип, видовую принадлежность, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функцию почек и печени пациента и конкретное используемое соединение или его соль. Рядовой врач или ветеринар может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, требуемое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[0587] Методики составления и введения раскрытых соединений по настоящему

изобретению можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19^е издание, Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания (1995). В одном варианте осуществления описанные в данном документе соединения и их фармацевтически приемлемые соли применяют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. В таких фармацевтических композициях соединения будут присутствовать в количествах, достаточных для обеспечения требуемого размера дозы в диапазоне, описанном в данном документе.

[0588] Все используемые в данном документе процентные значения и соотношения указаны по весу, если не указано иное. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения очевидны из различных примеров. Представленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, пригодные при осуществлении настоящего изобретения на практике. Примеры не ограничивают заявленное изобретение. Основываясь на настоящем изобретении, специалист в данной области сможет идентифицировать и применять другие компоненты и методологию, пригодные для осуществления настоящего изобретения на практике.

[0589] В схемах синтеза, описанных в данном документе, соединения могут быть изображены в одной конкретной конфигурации с целью упрощения. Такие конкретные конфигурации не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение тем или иным изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером, равно как и не исключаются смеси изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров; однако следует понимать, что данный изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может характеризоваться более высоким уровнем активности, чем другой изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер.

[0590] Соединения, разработанные, выбранные и/или оптимизированные с помощью вышеописанных способов, после их получения можно охарактеризовать с помощью множества анализов, известных специалистам в данной области, для определения того, обладают ли данные соединения биологической активностью. Например, молекулы можно охарактеризовать с помощью традиционных анализов, включающих без ограничения описанные ниже анализы, для определения того, обладают ли данные молекулы прогнозируемой активностью, активностью связывания и/или специфичностью связывания.

[0591] Кроме того, для ускорения исследования с применением таких анализов можно применять высокопроизводительный скрининг. Благодаря этому можно добиться быстрого скрининга описанных в настоящем документе молекул в отношении их активности с применением методик, известных из уровня техники. Общая методология осуществления высокопроизводительного скрининга описана, например, в Devlin (1998), *High Throughput Screening*, Marcel Dekker, и в патенте США № 5763263. В

высокопроизводительных анализах могут применяться одна или несколько разных методик анализов, включая без ограничения описанные ниже.

[0592] Все публикации и патентные документы, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая(каждый) такая(такой) публикация или документ были конкретно и отдельно указаны как включенные в данный документ посредством ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не подразумевает как признание того, что любой из них принадлежит к известному уровню техники, а также не является любого рода признанием в отношении их содержания или даты. Некоторые неограничивающие варианты осуществления рассмотрены посредством письменного описания, при этом специалистам в данной области техники будет понятно, что концепции, стратегии, способы и аспекты настоящего изобретения можно реализовать на практике во множестве вариантов осуществления, и что вышеизложенное описание и нижеизложенные примеры приведены в целях иллюстрации, а не ограничения прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1. Синтез соединений, представляющих собой ингибиторы ЕНМТ2

[0593] Соединения, представляющие собой ингибиторы ЕНМТ2, применимые для лечения нарушений со стороны крови, как предусмотрено в данном документе, синтезировали или их можно было синтезировать с помощью, например, способов, описанных в заявках на патент США №№ 62/323602, 62/348837, 62/402997, 62/402863, 62/509620, 62/436139, 62/517840, 62/573442, 62/681804, 62/746252, и 62/746495, и 15/601888 и заявках согласно РСТ №№ РСТ/US2017/027918, РСТ/US2017/054468, РСТ/US2017/067192, РСТ/US2018/056333 и РСТ/US2018/056428, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Пример 2. Лечение серповидноклеточной анемии

[0594] Первому субъекту, имеющему серповидноклеточное заболевание, вводили ингибитор ЕНМТ2, предусмотренный в данном документе. Ингибитор ЕНМТ2 вводили субъекту в дозе, достаточной для ингибирования у субъекта активности метилтрансферазы ЕНМТ2 более чем на 90% и/или для повышения у субъекта уровней фетального гемоглобина (HbF) на по меньшей мере 20% от общего уровня гемоглобина.

[0595] Второго субъекта подвергали обработке с применением аналогичной схемы введения ингибитора ЕНМТ2, что и в отношении первого субъекта, а также вводили ему гидроксимочевину в дозе, используемой для клинического лечения серповидноклеточной анемии.

[0596] Третьего субъекта подвергали обработке с применением аналогичной схемы введения ингибитора ЕНМТ2, что и в отношении первого субъекта, а также вводили ему L-глутамин в дозе, используемой для клинического лечения серповидноклеточной анемии.

[0597] Четвертого субъекта подвергали обработке с применением аналогичной схемы введения ингибитора ЕНМТ2, что и в отношении первого субъекта, а также вводили ему гидроксимочевину и L-глутамин в дозе, используемой для клинического лечения серповидноклеточной анемии.

Пример 3. Исследования *in vitro* комбинирования соединений, представляющих собой ингибиторы ЕНМТ2, с другими средствами

[0598] Модель предварительной обработки. Различные клеточные линии высевали в колбы при значениях плотности, которые обеспечивали log-линейные скорости роста в течение всего анализа. В колбы добавляли дозы соединения 205 (ингибитор ЕНМТ2) в 3 или 4 концентрациях в 3-кратных разведениях, а в одну дополнительную колбу добавляли только DMSO (среда-носитель) с конечной концентрацией 0,1% об./об. Культуры инкубировали в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ при 37°C в течение 4 дней. В день 4 клетки центрифугировали, ресуспендировали в свежей среде, подсчитывали и разбавляли до исходной плотности клеток в новых колбах. К культурам клеток повторно добавляли дозы соединения 205 и инкубировали их в течение дополнительных 3 дней. Затем в день 7 клетки центрифугировали, ресуспендировали в свежей среде и высевали в готовые к анализу 384-луночные планшеты с помощью автоматического многоканального дозатора. Готовые к анализу 384-луночные планшеты содержали 3-кратные серийные разведения в трех повторностях соединений, являющихся партнерами по комбинации, отдельно или в комбинации с соединением 205 в соответствующей концентрации для предварительной обработки. Соединения, перечисленные в таблице 7, распределяли с помощью дозатора нанолитровых объемов HP-D300 (Tecan, Mannedorf, Швейцария), причем каждый планшет содержал 8 партнеров по комбинации. Затем планшеты инкубировали в течение дополнительных трех или семи дней, как показано на фигуре 1D, чтобы следовать модели 7+3 или 7+7 (клеточные линии с характеристиками медленного роста тестировали на модели 7+7). Количественное определение пролиферации посредством измерения клеточного аденозинтрифосфата (АТФ) проводили с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток и считывания на планшет-ридере с люминесцентным модулем. Количественное определение синергии проводили с помощью программного обеспечения Chalice (Horizon™, Кембридж, Великобритания) с применением модели аддитивности Леве и расчета объема по Леве или *V no Леве* (Lehar J et al. (2007) Chemical combination effects predict connectivity in biological systems, Molecular Systems Biology 3:80). Примеры матрицы доз, модели избытка Леве, количественного определения синергии с помощью V по Леве и изоболограммы показаны на фигуре 1A. Кривые зависимости "доза-эффект" для Fa (подвергнутая воздействию фракция) от логарифма концентрации соединения в присутствии или в отсутствие партнера по комбинации, графики зависимости IC₅₀ одного соединения от концентрации партнера по комбинации, показанные на фигуре 1A, получали с помощью программного обеспечения Graphpad Prism.

[0599] Fa рассчитывали по формуле:

$$Fa = 1 - (\text{люминесценция тестируемого соединения} / \text{люминесценция необработанного контроля})$$

[0600] Примеры исследований модели предварительной обработки показаны на фигуре 1B и 1C.

[0601] Модель совместной обработки: различные клеточные линии непосредственно высевали в 384-луночные планшеты с помощью автоматического многоканального

дозатора, при этом планшеты содержали 3-кратные серийные разведения партнеров по комбинации и соединение 205 в матричном формате в четырехкратных повторностях. Клетки инкубировали в течение семи дней в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ при 37°C. Конечная концентрация DMSO (среда-носитель) в анализе составляла 0,1% об./об. Количественное определение пролиферации посредством измерения клеточного аденозинтрифосфата (АТФ) проводили с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток. Планшеты считывали на планшет-ридере с люминесцентным модулем. Количественное определение синергии проводили с помощью модели аддитивности Леве и расчета объема по Леве (V по Леве) с помощью программного обеспечения Chalice (Horizon), а кривые зависимости "доза-эффект" и графики зависимости IC₅₀ от концентрации получали с помощью программного обеспечения Graphpad Prism.

[0602] Примеры исследований совместной обработки показаны на фигуре 1D. Результаты исследований комбинирования соединения 205 с другими видами терапии в моделях предварительной обработки и совместной обработки, описанных выше, подытожены в таблице 8A и таблице 8B.

Таблица 7

Принцип	Способ воздействия	Название лекарственного средства
Стандарт лечения AML	Антиметаболит	Цитарабин (Ага-С)
	Ингибитор топоизомеразы II	Даунорубин
Эпигенетические лекарственные средства	Средство, гипометилирующее ДНК	Азацидин
		Децитабин
	Ингибиторы HDAC	Працинонат
		Панобинонат
	Ингибитор EZH2	Таземетостат
	Ингибитор DOT1L	Пинометостат
	Ингибиторы IDH1/2	AG-120
AG-220		
Виды целевой терапии	Средство дифференцировки	АТРА
	Ингибиторы FLT3	Гилтеритиниб
		Мидостаурин
Ингибитор BCL2	Венетоклак	

Таблица 8A

Клеточная линия		AML-193	AP-1060	EOL-1	HL-60	Kasumi-1	ML-2
Протестированная модель		7+7	7+7	7+3	7+3	7+7	7+3
Генетические изменения			PML-RARA	MLL-PTD	Амплификация MYC	AML1-ETO	MLL-AF6 TP53
Партнер по комбинации	Цитарабин	B	C	A	C	B	C
	Даунорубицин	C	C	C	C	C	B
	АТРА	D	C	C	A	A	A
	Азациитидин	B	C	C	C	B	C
	Децитабин	A	C	C	A	A	A
	Пинометостат (EPZ-5676)	F	C	A	F	A	F
	Таземетостат (EPZ-6438)	F	B	B	F	C	F
	Гилтеритиниб	C	B	B	A	B	A
	Мидостаурин	C	B	A	C	B	C
	Панобиностат	C	B	A	B	B	B
	Прациностат	C	B	A	B	B	C
	Венетоклакс	E	A	B	A	A	E
Клеточная линия		MOLM-13	MOLM-16	NOMO-1	OCI-AML-2	OCI-AML-3	SKM-1
Протестированная модель		7+3	7+3	7+3	7+3	7+3	7+3
Генетические изменения		MLL-AF9 FLIT3-ITD		MLL-AF9 KRAS	DNMT3	DNMT3A NPM1	ASXL1
Партнер по комбинации	Цитарабин	C	E	E	C	C	C
	Даунорубицин	C	C	E	C	C	C
	АТРА	C	D	C	A	A	B
	Азациитидин	C	C	B	B	C	C
	Децитабин	C	D	C	A	C	B
	Пинометостат (EPZ-5676)	A	F	F	B	F	B
	Таземетостат (EPZ-6438)	F	F	F	B	F	C

	Гилтеритиниб	A	C	B	B	C	B
	Мидостаурин	A	E	E	B	C	C
	Панобиностат	C	B	C	A	B	B
	Прациностат	C	C	C	B	C	C
	Венетоклакс	A	E	C	B	D	B

Таблица 8В

Клеточная линия		AML-193	AP-1060	EOL-1	HL-60	Kasumi-1	
Генетические изменения			PML-RARA	MLL-PTD	MYCamp	AML1-ETO	
Партнер по комбинации	Азациитидин	A	C	C	A	A	
	Децитабин	A	A	C	A	A	
	Пинометостат (EPZ-5676)	D	A	A	E	A	
	Таземетостат (EPZ-6438)	E	A	B	E	B	
	Цитарабин			A		B	
	Atra			A		C	
	Прациностат			D			
	Венетоклакс			C		A	
Клеточная линия		ML-2	MOLM-13	MOLM-16	OCI-AML2	OCI-AML-3	SKM-1
Генетические изменения		MLL-AF6 TP53	MLL-AF9 FLIT3-ITD		DNMT3	DNMT3A NPM1	ASXL1
Партнер по комбинации	Азациитидин	B	C	C	A	D	A
	Децитабин	A	B	E	A	C	A
	Пинометостат (EPZ-5676)	A	A	A	A	D	A
	Таземетостат (EPZ-6438)	E	E	C	A	E	C
	Цитарабин				C	D	A
	Atra				A	A	A

	Прациностат				A	D	
	Венетоклак				C	C	C
A	B	C	D	E	F		
Синергия	Слабая синергия	Аддитивность	Слабый антагонизм	Антагонизм	Отсутствие эффекта		
Объем по Леве > 2	Объем по Леве от 1,0 до 1,9	Объем по Леве от -1 до 0,9	Объем по Леве от -1,1 до 2	Объем по Леве < -2	Ни одно из средств или комбинация двух из них не достигали уровня ингибирования 50%.		

Пример 4. Исследования *in vitro*, проводимые с одним средством, на примере соединения, представляющего собой ингибитор ЕНМТ2

[0603] Скрининг 284 клеточных линий для оценки антипролиферативного эффекта ингибирования ЕНМТ2 проводили путем обработки клеточных линий в формате 384 лунок с помощью серийно разведенного с шагом 0,5 log соединения 205 до 10 значений концентрации с максимальной концентрацией DMSO 0,1% об./об. Клетки высевали в день 0 и обрабатывали с помощью соединения в день 1. Культуральную среду заменяли в день 7 и клеткам производили повторное дозирование. После 10-дневной инкубации клетки фиксировали и окрашивали ядерным красителем. Автоматическую флуоресцентную микроскопию проводили с использованием многопараметрической системы формирования изображения ImageXpress Micro XL от Molecular Devices и изображения получали с помощью объектива 4X. 16-Битные изображения в TIFF-формате получали и анализировали с помощью программного обеспечения MetaXpress 5.1.0.41. Пролиферацию клеток измеряли за счет интенсивности флуоресценции включенного ядерного красителя. IC₅₀, полученная путем подсчета количества клеток, представляет собой концентрацию тестируемого соединения, при которой ответ равен 50% его максимального ответа, по сравнению с необработанным контролем.

[0604] Результаты исследований, проводимых с одним средством, на примере ингибитора ЕНМТ2, соединения 205, подытожены на фигурах 2 и 3. На фигуре 2А показан график зависимости IC₅₀, полученной путем подсчета количества клеток, в виде значений микромолярной (мкМ) концентрации для всех клеточных линий от типа рака. На графике обозначены клеточные линии, характеризующиеся IC₅₀ менее 1 мкМ. Число клеточных линий для каждого типа рака показано в виде гистограммы на фигуре 2В. В таблице 9

показаны результаты для 284 клеточных линий ("А" означает $IC_{50} < 10$ нМ; "В" означает IC_{50} в диапазоне от 10 нМ до <100 нМ; "С" означает IC_{50} в диапазоне от 100 нМ до <1 мкМ; "D" означает IC_{50} в диапазоне от 1 мкМ до 10 мкМ; "Е" означает $IC_{50} > 10$ мкМ).

Таблица 9. Результаты подсчета клеток для 284 протестированных клеточных линий.

Клеточная линия	Ткань	Тип	IC_{50}, полученная путем подсчета количества клеток (мкМ)
SCC-9	Голова и шея	Голова и шея	А
SCC-25	Голова и шея	Голова и шея	А
BFTC-905	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	В
A204	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	В
Hs 729	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	В
DB	Кроветворная система	Лимфома	В
WM-266-4	Кожа	Меланома	С
MT-3	Толстая кишка	Толстая кишка	С
LNCaP	Предстательная железа	Предстательная железа	С
CHP-212	Центральная нервная система	Нейробластома	С
Ca Ski	GU женщин	Шейка матки	С
SW684	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	С
BC-1	Кроветворная система	Лимфома	С
SW1463	Толстая кишка	Толстая кишка	С
MV-4-11	Кроветворная система	Лейкоз	С
RPMI 6666	Кроветворная система	Лимфома	С
TCCSUP	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	С
DMS53	Легкое	SCLC	С
NCI-H69	Легкое	SCLC	С
U-118 MG	Центральная нервная система	Глиома	С

SaOS2	Кость	Остеосаркома	C
HOS	Кость	Остеосаркома	C
SU-DHL-4	Кроветворная система	Лимфома	C
OCUG-1	Печень	Печень	C
NCI-H661	Легкое	NSCLC	C
TE 125.T	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	C
COR-L105	Легкое	NSCLC	D
CAMA-1	Молочная железа	Молочная железа	D
NAMALWA	Кроветворная система	Лимфома	D
SJSA1	Кость	Остеосаркома	D
MeWo	Кожа	Меланома	D
ACHN	Почки	Почки	D
Hs 445	Кроветворная система	Лимфома	D
MG-63	Кость	Остеосаркома	D
ARH-77	Кроветворная система	Миелома	D
TF-1	Кроветворная система	Лейкоз	D
RS4;11	Кроветворная система	Лейкоз	D
SR	Кроветворная система	Лимфома	D
NALM-6	Кроветворная система	Лейкоз	D
DMS114	Легкое	SCLC	D
SK-N-AS	Центральная нервная система	Нейробластома	D
MOLT-16	Кроветворная система	Лейкоз	D
MDA MB 468	Молочная железа	Молочная железа	D
SUP-T1	Кроветворная система	Лимфома	D
DoTc2 4510	GU женщин	Шейки матки	D
SU-DHL-10	Кроветворная система	Лимфома	D
HUH-6 клон 5	Печень	Печень	D
КАТО III	Желудок	Желудок	D
HPAF-II	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	D
Jurkat	Кроветворная система	Лейкоз	D
Colo 201	Толстая кишка	Толстая кишка	D
SK-BR-3	Молочная железа	Молочная железа	D

LS123	Толстая кишка	Толстая кишка	D
RPMI 8226	Кроветворная система	Миелома	D
PA-1	GU женщин	Яичник	D
SKO-007	Кроветворная система	Миелома	D
SNB-19	Центральная нервная система	Глиома	D
Daudi	Кроветворная система	Лимфома	D
AsPC-1	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	D
SK-MEL-28	Кожа	Меланома	D
COLO 829	Кожа	Меланома	D
BV-173	Кроветворная система	Лейкоз	D
SJRH30	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	D
D283 Med	Центральная нервная система	Медуллобластома	D
Thp1	Кроветворная система	Лейкоз	D
OE21	Голова и шея	Голова и шея	D
FaDu	Голова и шея	Голова и шея	D
U-138MG	Центральная нервная система	Глиома	D
HT	Кроветворная система	Лимфома	D
SNU-423	Печень	Печень	D
A172	Центральная нервная система	Глиома	D
Hs 683	Центральная нервная система	Глиома	D
JeKo-1	Кроветворная система	Лимфома	D
22Rv1	Предстательная железа	Предстательная железа	D
Hs 611.T	Кроветворная система	Лимфома	D
SNU-C2B	Толстая кишка	Толстая кишка	D
Daoy	Центральная нервная система	Медуллобластома	D
A2058	Кожа	Меланома	D
RKO-AS45-1	Толстая кишка	Толстая кишка	D

SNU-5	Желудок	Желудок	D
MOLT-3	Кроветворная система	Лейкоз	D
LS513	Толстая кишка	Толстая кишка	D
SK-PN-DW	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	D
SU-DHL-8	Кроветворная система	Лимфома	D
C32TG	Кожа	Меланома	D
MES-SA	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	D
Caki-1	Почка	Почка	D
G-402	Почка	Почка	D
A388	Кожа	Голова и шея	D
EM-2	Кроветворная система	Лейкоз	D
DOHH-2	Кроветворная система	Лимфома	D
SNU-16	Желудок	Желудок	D
DBTRG-05MG	Центральная нервная система	Глиома	D
G-361	Кожа	Меланома	D
CML-T1	Кроветворная система	Лейкоз	D
A-704	Почка	Почка	D
Detroit 562	Голова и шея	Голова и шея	D
Colo 205	Толстая кишка	Толстая кишка	D
Cal 27	Голова и шея	Голова и шея	D
RD	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	D
SW403	Толстая кишка	Толстая кишка	D
MDA MB 453	Молочная железа	Молочная железа	D
769-P	Почка	Почка	D
CA46	Кроветворная система	Лимфома	D
A427	Легкое	NSCLC	D
SK-MEL-3	Кожа	Меланома	D
MHH-PREB-1	Кроветворная система	Лейкоз	D
U266B1	Кроветворная система	Миелома	D
TE 381.T	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	D

	соединительная ткань		
KHOS-240S	Кость	Остеосаркома	D
CaOV3	GU женщин	Яичник	D
HT-1197	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	D
SH-4	Кожа	Меланома	D
C32	Кожа	Меланома	D
BT474	Молочная железа	Молочная железа	D
TUR	Кроветворная система	Лимфома	D
ST486	Кроветворная система	Лимфома	D
PSN-1	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	D
U-87 MG	Центральная нервная система	Глиома	D
AU565	Молочная железа	Молочная железа	D
SW1417	Толстая кишка	Толстая кишка	D
Hs 936.T(C1)	Кожа	Меланома	D
Hs 695T	Кожа	Меланома	D
Hs 821.T	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	D
MS751	GU женщин	Шейка матки	D
SW1783	Центральная нервная система	Глиома	D
A498	Почка	Почка	D
RPMI-7951	Кожа	Меланома	D
HuССТ1	Печень	Печень	D
MEG01	Кроветворная система	Лейкоз	D
AGS	Желудок	Желудок	D
BHT-101	Эндокринная система	Щитовидная железа	D
HuP-T4	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	D
RKOE6	Толстая кишка	Толстая кишка	D
Hs 294T	Кожа	Меланома	D
SiHa	GU женщин	Шейка матки	D
DK-MG	Центральная нервная система	Глиома	D
WiDr	Толстая кишка	Толстая кишка	D

SCaBER	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	D
NCI-H747	Толстая кишка	Толстая кишка	D
LS411N	Толстая кишка	Толстая кишка	D
SW837	Толстая кишка	Толстая кишка	D
A101D	Кожа	Меланома	D
TT	Эндокринная система	Щитовидная железа	D
LS-174T	Толстая кишка	Толстая кишка	D
Hs 688(A).T	Кожа	Меланома	D
HLF	Печень	Печень	D
HT-29	Толстая кишка	Толстая кишка	D
SW872	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	D
MDA MB 231	Молочная железа	Молочная железа	D
Ramos (RA 1)	Кроветворная система	Лимфома	D
SW620	Толстая кишка	Толстая кишка	D
RKO	Толстая кишка	Толстая кишка	D
U2OS	Кость	Остеосаркома	D
D341 Med	Центральная нервная система	Медуллобластома	D
EB2	Кроветворная система	Лимфома	D
HuTu 80	Двенадцатиперстная кишка	Двенадцатиперстная кишка	D
SW48	Толстая кишка	Толстая кишка	D
SW1088	Центральная нервная система	Глиома	D
Caki-2	Почка	Почка	D
K562	Кроветворная система	Лейкоз	D
CCF-STTG1	Центральная нервная система	Глиома	D
PANC-1	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	D
NCIH446	Легкое	SCLC	D
HEC-1-A	GU женщин	Матка	D
SKMES1	Легкое	NSCLC	D
647-V	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	D

SK-MEL-1	Кожа	Меланома	D
SW900	Легкое	SCLC	D
A375	Кожа	Меланома	D
NTERA-2 cl.D1	Яичко	Яичко	D
J82	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	D
VxPC-3	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	D
COR-L23	Легкое	NSCLC	D
Mia PaCa-2	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	D
SW480	Толстая кишка	Толстая кишка	D
A431	Кожа	Голова и шея	D
UM-UC-3	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	D
5637	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	E
639-V	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	E
786-O	Почка	Почка	E
A-253	Голова и шея	Голова и шея	E
A549	Легкое	NSCLC	E
A-673	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	E
A7	Кожа	Меланома	E
AN3 CA	GU женщин	Матка	E
BE(2)C	Центральная нервная система	Нейробластома	E
BeWo	Плацента	Плацента	E
BM-1604	Предстательная железа	Предстательная железа	E
VRH1	Предстательная железа	Предстательная железа	E
BT20	Молочная железа	Молочная железа	E
BT-549	Молочная железа	Молочная железа	E
C-33A	GU женщин	Шейка матки	E
C-4 II	GU женщин	Шейка матки	E
CAL-62	Эндокринная система	Щитовидная железа	E
Calu1	Легкое	NSCLC	E
Calu6	Легкое	NSCLC	E
Capan-1	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	E
Capan-2	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	E

CCRFCEM	Кроветворная система	Лейкоз	Е
CEM-C1	Кроветворная система	Лейкоз	Е
CFPAC-1	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	Е
CGTH-W-1	Эндокринная система	Щитовидная железа	Е
ChaGoK1	Легкое	NSCLC	Е
CHL-1	Кожа	Меланома	Е
Colo 320 HSR	Толстая кишка	Толстая кишка	Е
Colo 320DM	Толстая кишка	Толстая кишка	Е
DLD-1	Толстая кишка	Толстая кишка	Е
DU145	Предстательная железа	Предстательная железа	Е
EB-3	Кроветворная система	Лимфома	Е
EFM-19	Молочная железа	Молочная железа	Е
G-292, A141B1	клон Кость	Остеосаркома	Е
G-401	Почка	Почка	Е
H4	Центральная нервная система	Глиома	Е
HCT-116	Толстая кишка	Толстая кишка	Е
HCT-15	Толстая кишка	Толстая кишка	Е
HCT-8	Толстая кишка	Толстая кишка	Е
HEL-92-1-7	Кроветворная система	Лейкоз	Е
HeLa	GU женщин	Шейка матки	Е
HepG2	Печень	Печень	Е
HLE	Печень	Печень	Е
HMCB	Кожа	Меланома	Е
Hs 229.T	Легкое	NSCLC	Е
Hs 578T	Молочная железа	Молочная железа	Е
HS 746T	Желудок	Желудок	Е
Hs 766T	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	Е
Hs 852.T	Кожа	Меланома	Е
Hs 888.Sk	Кость	Остеосаркома	Е
Hs 934.T	Кожа	Меланома	Е
HT-1080	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	Е

HT1376	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	Е
HT-3	GU женщин	Шейка матки	Е
IM-9	Кроветворная система	Миелома	Е
JAR	Плацента	Плацента	Е
JEG-3	Плацента	Плацента	Е
Jiyoye	Кроветворная система	Лимфома	Е
KLE	GU женщин	Матка	Е
KPL-1	Молочная железа	Молочная железа	Е
KU812	Кроветворная система	Лейкоз	Е
LS1034	Толстая кишка	Толстая кишка	Е
M059J	Центральная нервная система	Глиома	Е
MALME3M	Кожа	Меланома	Е
MCF7	Молочная железа	Молочная железа	Е
MC-IXC	Центральная нервная система	Нейробластома	Е
MDA-MB-415	Молочная железа	Молочная железа	Е
MDA-MB-436	Молочная железа	Молочная железа	Е
ME-180	GU женщин	Шейка матки	Е
MX1	Кроветворная система	Лейкоз	Е
NCI-H292	Легкое	NSCLC	Е
NCI-H295R	Эндокринная система	Надпочечник	Е
NCIH441	Легкое	NSCLC	Е
NCI-H460	Легкое	NSCLC	Е
NCI-H508	Толстая кишка	Толстая кишка	Е
NCI-H520	Легкое	NSCLC	Е
NCI-H596	Легкое	NSCLC	Е
OE19	Голова и шея	Голова и шея	Е
OE33	Голова и шея	Голова и шея	Е
OVCAR3	GU женщин	Яичник	Е
PC-3	Предстательная железа	Предстательная железа	Е
PFSK-1	Центральная нервная система	Глиома	Е
Raji	Кроветворная система	Лимфома	Е

RL95-2	GU женщин	Матка	Е
SCC-4	Голова и шея	Голова и шея	Е
SHP-77	Легкое	SCLC	Е
SK-LMS-1	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	Е
SK-NEP-1	Почка	Почка	Е
SK-N-FI	Центральная нервная система	Нейробластома	Е
SKOV3	GU женщин	Яичник	Е
SK-UT-1	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	Е
SNU-1	Желудок	Желудок	Е
SU.86.86	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	Е
SW-13	Эндокринная система	Надпочечник	Е
SW1353	Кость	Остеосаркома	Е
SW948	Толстая кишка	Толстая кишка	Е
SW954	GU женщин	Вульва	Е
SW962	GU женщин	Вульва	Е
SW982	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	Е
T24	Мочевой пузырь	Мочевой пузырь	Е
T47D	Молочная железа	Молочная железа	Е
T98G	Центральная нервная система	Глиома	Е
VA-ES-BJ	Мягкая и соединительная ткань	Саркома	Е
Y79	Глаз	Глаз	Е
YAPC	Поджелудочная железа	Поджелудочная железа	Е
ZR-75-1	Молочная железа	Молочная железа	Е

Пример 5. Анализ предшественников CD34+ человека для тестирования индукции фетального гемоглобина

[0605] Разработали *in vitro* систему для тестирования способности соединения индуцировать экспрессию фетального гемоглобина. В этой системе использовали клетки-предшественники CD34+ человека, свежевыделенные из образцов крови здоровых доноров. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли из цельной крови путем

центрифугирования в градиенте плотности с использованием SepMate™-50 и Lymphoprep™ от Stem Cell Technologies. Гематопоэтические клетки-предшественники (HSPC) CD34⁺ выделяли из PBMC путем магнитного разделения с использованием набора для положительной селекции/выделения CD34⁺ Stem Cells Technologies (Stem Cell Technologies, #18056). Клетки CD34⁺ культивировали с помощью 2-фазной 14-дневной системы культивирования. В ходе фазы 1 (день 0-7) клетки размножались. После фазы размножения следовала фаза 2 (день 7-14), в ходе которой клетки дифференцировались с получением эритроидной линии. Соединения добавляли в день 1 и день 7 в виде 1000х исходного раствора после 3-кратного серийного разведения в диметилсульфоксиде (DMSO). Конечная концентрация DMSO в анализе составляла 0,1%. В день 14 клетки собирали для анализа с помощью способа сортировки клеток с активацией флуоресценции (FACS) и для количественного определения HbF с помощью масс-спектрометрии. Для анализа маркеров клеточной поверхности и внутриклеточных маркеров с помощью FACS клетки фиксировали и покрывали смесью антител, охватывающих маркеры эритроидной линии, HbF, H3 и H3K9me2 (таблица 11). Данные собирали с применением проточного цитометра Canto II (BD Biosciences) и программного обеспечения FACSDiva. Данные анализировали с применением программного обеспечения FlowJo. Значения интенсивности %HbF⁺ клеток и соотношений H3/H3K9me2 рассчитывали для гейтированных популяций CD71⁺/CD235a⁺.

Таблица 10. Условия культивирования системы CD34⁺ человека для фазы 1 и фазы

2

Условия культивирования CD34⁺ фазы 1

Добавка	Источник	Номер по каталогу	[итоговое значение]
IMDM	Thermofisher	12440079	94%
Сыворотка крови человека			5%
Глутамакс 100х	Thermofisher	35050-061	1%
Холо-трансферрин	Sigma	T4132-1G	330 мкг/мл
Инсулин	Sigma	I9278	10 мкг/мл
Гепарин	Sigma	1304005	2 МЕ/мл
ЕРО	R&D	287-TC	0,5 ЕД/мл
SCF	R&D	255-SC-010/CF	100 нг/мл
IL-3	R&D	203-IL-010	5 нг/мл
Гидрокортизон	Sigma	H6909	1 мкМ

Условия культивирования CD34⁺ фазы 2

Добавка	Источник	Номер по	[итоговое
---------	----------	----------	-----------

		каталогу	значение]
IMDM	Thermofisher	12440079	94%
Сыворотка крови человека			5%
Глутамакс 100x	Thermofisher	35050-061	1%
Холо-трансферрин	Sigma	T4132-1G	330 мкг/мл
Инсулин	Sigma	I9278	10 мкг/мл
Гепарин	Sigma	1304005	2 МЕ/мл
ЕРО	R&D	287-TC	3 ЕД/мл
SCF	R&D	255-SC-010/CF	100нг/мл

Таблица 11. Смесь антител для анализа FACS

Антитело	Конъюгат	Поставщик	№ по кат.
CD34	BV510	Biolegend	343528
CD235a	BV421	BD	562938
CD71	PE-Cy7	eBiosciences	25071942
CD45	APC/fire 450	Biolegend	368518
CD36	Percp-Cy5.5	BD	561536
H3	A647	CST	12230S
HbF	PE	Invitrogen	MHFH04-4
H3K9me2	A488	Abcam	Ab203850

Пример 6. Индукторы HbF и исследования комбинирования в отношении ингибиторов G9A

[0606] Перечень фармакологических средств оценивали в отношении их способности индуцировать фетальный гемоглобин (HbF) с целью идентифицировать партнеров по комбинации для предложенных ингибиторов ЕНМТ1/2. HbF может быть индуцирован токсичностью; поэтому способность средств индуцировать HbF оценивали с точки зрения жизнеспособности клеток (таблица 12). Соединение 205, представляющее собой ингибитор ЕНМТ1/2, оценивали в комбинации с фиксированной дозой гидроксимочевины 10 мкМ и помалидомида 0,1 мкМ. Комбинация 0,016 мкМ соединения 205 и 10 мкМ гидроксимочевины демонстрировала явный положительный эффект при поддержании жизнеспособности клеток > 90%. Гидроксимочевина в количестве 10 мкМ в качестве единственного средства была способна индуцировать % HbF⁺ клеток от базального уровня 26% до 45%, вместе с тем соединение 205 в количестве 0,016 мкМ в качестве единственного средства индуцировало до 45%. В комбинации эти два средства способны индуцировать %HbF⁺ до уровня 63% (фигура 3А). Комбинация 0,016 мкМ соединения 205 и 0,1 мкМ помалидомида демонстрировала явный положительный эффект при поддержании жизнеспособности клеток > 90%. Помалидомид в количестве 0,1 мкМ в

качестве единственного средства был способен индуцировать % HbF⁺ клеток от базального уровня 26% до 48%, вместе с тем соединение 205 в количестве 0,016 мкМ в качестве единственного средства индуцировало до 45%. В комбинации эти два средства способны индуцировать % HbF⁺ до 78% (фигура 3B).

[0607] Гидроксимочевину также оценивали как отдельное средство и в комбинации с соединением 205, представляющим собой ингибитор ЕНМТ1/2, в матричном формате с использованием клеток CD34 +, выделенных из пула 5 здоровых доноров. Результаты показали способность этих двух средств действовать синергетически, исходя из данных анализа FACS и количественного определения MS (фигура 4 и фигура 5 соответственно). Следует отметить, что для определения избытка Леве в Chalice данные были нормализованы до самого высокого и самого низкого показателя индукции Hbγ, наблюдаемого в условиях и диапазонах доз в анализе.

Таблица 12. Фармакологические средства, способные индуцировать экспрессию фетального гемоглобина

Средство	Класс	Наблюдаемая индукция эритроидных предшественников %HbF+ человека
Гидроксимочевина	SOC для SCD	Есть
Энтинонат	Ингибитор Pan-HDAC	Есть
Воринонат	Ингибитор Pan-HDAC	Нет
Панобинонат	Ингибитор Pan-HDAC	Нет
Acethylon ACY-957	Ингибитор HDAC 1/2	Есть
BG-45	Ингибитор HDAC 3	Есть
Децитабин	Ингибитор DNMT1	Есть
Дезлоратидин	Антигистамин (кларитин)	Нет
Бензеразид	Ингибитор декарбоксилазы (Паркинсон)	Очень слабая
Помалидомид	Иммуномодулятор	Есть
Метформин	Показано, что лекарственное средство для лечения диабета является индуктором FOXO-3	Есть
PDE9	Ингибиторы фосфодиэстеразы 9	Нет

[0608] Средство может быть определено как панклеточный индуктор HbF, если оно обладает способностью индуцировать экспрессию HbF во всех клетках обработанной популяции по сравнению с экспрессией во фракции клеток (гетероцеллюлярный). В случае

каждой обработки клетки, экспрессирующие HbF (HbF⁺), выражали в процентах от общей популяции и обозначали как клетки, справа от пороговой полосы, которую определяли на основе контроля с DMSO, показанного на (фиг. 6 (i)) (пунктирные линии). На фигуре 6 (i) клетки, обработанные с помощью 0,1% DMSO, демонстрировали исходные уровни клеток, экспрессирующих HbF, 42,7%, на фигуре 6 (ii)-(vi) представлены клетки, обработанные соединением D5R, способом "доза-эффект". В этом диапазоне концентраций соединение D5R было способно поддерживать панклеточный эффект индукции HbF, показанный как % HbF⁺ клеток > 98.

[0609] Средство может быть определено как панклеточный индуктор HbF, если оно обладает способностью индуцировать экспрессию HbF во всех клетках обработанной популяции по сравнению с экспрессией во фракции клеток (гетероцеллюлярный). В случае каждой обработки клетки, экспрессирующие HbF (HbF⁺), выражали в процентах от общей популяции и обозначали как клетки, справа от пороговой полосы, которую определяли на основе контроля с DMSO, показанного на (фиг. 7 (i)) (пунктирные линии). На фиг. 7 (i) представлены результаты для клеток, обработанных с помощью 0,1% DMSO, демонстрирующие исходные уровни клеток, экспрессирующих HbF, 42,7% с большим разбросом относительно MFI, на фиг. 7 (ii) представлены результаты для клеток, обработанных 10 мкМ гидроксимочевинной, демонстрирующие 78,1% клеток, экспрессирующих HbF, с большим разбросом относительно MFI, но с большей частью положительных клеток, сконцентрированных на уровне интенсивности флуоресценции ~10(4), на фиг. 7 (iii) представлены результаты для клеток, обработанных 0,012 мкМ соединением D5R, демонстрирующие 98,1% клеток, экспрессирующих HbF, с большим разбросом относительно MFI, но с большинством положительных клеток, сконцентрированных на уровне интенсивности флуоресценции ~10(3), на фигуре 7 (iv) представлены результаты для клеток, обработанных 10 мкМ гидроксимочевинной в комбинации с 0,012 мкМ соединением D5R, демонстрирующие 99,8% клеток, экспрессирующих HbF, с высоким единичным пиком с центром на уровне интенсивности флуоресценции ~3×10(4).

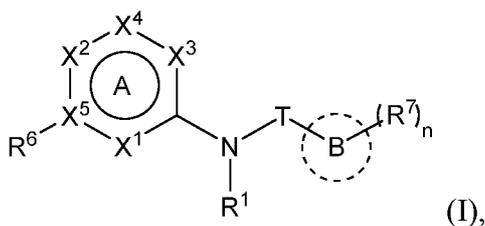
[0610] Аспекты настоящего изобретения могут быть воплощены в других конкретных формах без отклонения от его идеи или основных характеристик. Поэтому вышеизложенные варианты осуществления следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие концепции раскрытого изобретения, описанные в данном документе. Таким образом, объем настоящего изобретения задан прилагаемой формулой изобретения, а не вышеизложенным описанием, при этом предусмотрено, что все изменения, которые подпадают под значение и диапазон эквивалентности пунктов формулы изобретения, включены в него.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предупреждения или лечения нарушения со стороны крови, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора ЕНМТ2.

2. Способ по п. 1, где нарушение со стороны крови представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитемию, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железodefицитную анемию, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию (дефицит В12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), венозную тромбоэмболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмочитарную лимфому).

3. Способ по п. 1 или п. 2, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (I):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где

кольцо А представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил;

X¹ представляет собой N, CR² или NR²¹, как позволяет валентность;

X² представляет собой N, CR³ или NR³¹, как позволяет валентность;

X³ представляет собой N, CR⁴ или NR⁴¹, как позволяет валентность;

X⁴ представляет собой N или CR⁵, или X⁴ отсутствует так, что кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N;

X⁵ представляет собой С или N, как позволяет валентность;

В отсутствует или представляет собой кольцевую структуру, выбранную из группы, состоящей из C₆-C₁₀арила, C₃-C₁₀циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S;

T представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо; или C₁-C₆алкокси, если В присутствует; или T представляет собой H, и n равняется 0, если В отсутствует; или T представляет собой C₁-C₆алкил, необязательно замещенный (R⁷)_n, если В отсутствует; или если В отсутствует, то T и R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно образуют 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен (R⁷)_n;

R¹ представляет собой H или C₁-C₄алкил;

каждый из R², R³ и R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкоксила, C₆-C₁₀арила, NR^aR^b, C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, C₃-C₈циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и C₁-C₆алкила, причем C₁-C₆алкоксил и C₁-C₆алкил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b, в которых каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, или R³ представляет собой -Q¹-T¹, в котором Q¹ представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C₁-C₆алкоксила, и T¹ представляет собой H, галоген, циано, NR⁸R⁹, C(O)NR⁸R⁹, OR⁸, OR⁹ или R^{S1}, причем R^{S1} представляет собой C₃-C₈циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-или 6-членный гетероарил, и R^{S1} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₆алкила, гидроксила, оксо, -C(O)R⁹, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -NR⁸C(O)R⁹, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила; или если кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом N, R⁴ представляет собой спиро-конденсированный 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый из R²ⁱ, R³ⁱ и R⁴ⁱ независимо представляет собой H или C₁-C₃алкил;

R⁵ выбран из группы, состоящей из H, F, Br, циано, C₁-C₆алкоксила, C₆-C₁₀арила, NR^aR^b, C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^b, C₃-C₈циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b, и C₂-C₆алкинила, необязательно замещенного 4-12-членным гетероциклоалкилом; причем указанный C₃-C₈циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, C(O)R^a, OR^a, NR^aR^b, 4-7-членного гетероциклоалкила, -C₁-C₆алкилен-4-7-членного гетероциклоалкила или C₁-C₄алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b, в которых каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил; или

R⁵ и один из R³ или R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

фенил или 5- или 6-членный гетероарил; или R^5 и один из $R^{3'}$ или $R^{4'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, причем образованный фенил или 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_3 алкила, гидроксила или C_1 - C_3 алкоксила;

R^6 отсутствует, если X^5 представляет собой N, и кольцо A представляет собой 6-членный гетероарил; или R^6 представляет собой $-Q^1-T^1$, в котором Q^1 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^1 представляет собой H, галоген, циано, NR^8R^9 , $C(O)NR^8R^9$, $C(O)R^9$, OR^8 , OR^9 или R^{S1} , причем R^{S1} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^9$, $-SO_2R^8$, $-SO_2N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)R^9$, NR^8R^9 или C_1 - C_6 алкоксила; и R^6 не представляет собой $NR^8C(O)NR^{12}R^{13}$; или

R^6 и один из R^2 или R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5- или 6-членный гетероарил; или R^6 и один из $R^{2'}$ или $R^{3'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, причем образованный фенил или 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_3 алкила, гидроксила, оксо ($=O$), C_1 - C_3 алкоксила или $-Q^1-T^1$;

каждый R^7 независимо представляет собой оксо ($=O$) или $-Q^2-T^2$, в котором каждый Q^2 независимо представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, амина, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила, и каждый T^2 независимо представляет собой H, галоген, циано, OR^{10} , OR^{11} , $C(O)R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного NR^xR^y , гидроксидом, оксо, $N(R^8)_2$, циано, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-SO_2R^8$ или C_1 - C_6 алкоксидом, причем каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и R_7 не представляет собой H или $C(O)OR^g$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^9 независимо представляет собой $-Q^3-T^3$, в котором Q^3 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^3 представляет собой H, галоген, OR^{12} , OR^{13} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ или R^{S2} , причем R^{S2} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^4-T^4$, в которых каждый Q^4 независимо представляет собой связь или

C₁-C₃алкиленовый, C₂-C₃алкениленовый или C₂-C₃алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкоксила, и каждый T⁴ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^c, C(O)R^c, S(O)₂R^c, NR^cR^d, C(O)NR^cR^d и NR^cC(O)R^d, причем каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил; или -Q⁴-T⁴ представляет собой оксо; или

R⁸ и R⁹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, который необязательно замещен одним или несколькими -Q⁵-T⁵, в которых каждый Q⁵ независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый, C₂-C₃алкениленовый или C₂-C₃алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^e, C(O)R^e, S(O)₂R^e, S(O)₂NR^eR^f, NR^eR^f, C(O)NR^eR^f и NR^eC(O)R^f, причем каждый из R^e и R^f независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил; или -Q⁵-T⁵ представляет собой оксо;

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆алкила;

R¹¹ представляет собой -Q⁶-T⁶, в котором Q⁶ представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C₁-C₆алкоксила, и T⁶ представляет собой H, галоген, OR^g, NR^gR^h, NR^gC(O)R^h, C(O)NR^gR^h, C(O)R^g, S(O)₂R^g или R^{S3}, в которых каждый из R^g и R^h независимо представляет собой H, фенил, C₃-C₈циклоалкил или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный C₃-C₈циклоалкилом, или R^g и R^h вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и R^{S3} представляет собой C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3} необязательно замещен одним или несколькими -Q⁷-T⁷, в которых каждый Q⁷ независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый, C₂-C₃алкениленовый или C₂-C₃алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T⁷ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^j, C(O)R^j, NR^jR^k, C(O)NR^jR^k, S(O)₂R^j и NR^jC(O)R^k, в которых каждый из R^j и R^k независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена; или -Q⁷-T⁷ представляет собой оксо; или

R¹⁰ и R¹¹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S,

который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₆алкила, гидроксила или C₁-C₆алкоксила;

R¹² представляет собой H или C₁-C₆алкил;

R¹³ представляет собой C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими -Q⁸-T⁸, в которых каждый Q⁸ независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый, C₂-C₃алкиленовый или C₂-C₃алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T⁸ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 5-6-членного гетероарила; или -Q⁸-T⁸ представляет собой оксо; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4, при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой

2-циклогексил-6-метокси-N-[1-(1-метилэтил)-4-пиперидинил]-7-[3-(1-пирролидинил)пропокси]-4-хиназолинамин;

N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин;

2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин или

2-(4-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)хиназолин-4-амин.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где

(1) ингибитор ЕНМТ2 не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из

4-(((2-((1-ацетилиндолин-6-ил)амино)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)метил)бензолсульфонамида;

5-бром-N⁴-(4-фторфенил)-N²-(4-метокси-3-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)пиримидин-2,4-диамина;

N²-(4-метокси-3-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)-N⁴-(5-(трет-пентил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2,4-диамина;

4-((2,4-дихлор-5-метоксифенил)амино)-2-((3-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;

N-(нафталин-2-ил)-2-(пиперидин-1-илметокси)пиримидин-4-амина;

N-(3,5-дифторбензил)-2-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)пиримидин-4-амина;

N-(((4-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)пиримидин-2-ил)амино)метил)бензамида;

N-(2-((2-(3-(диметиламино)пропил)пиримидин-4-ил)амино)этил)бензамида и

2-(гексагидро-4-метил-1H-1,4-дiazепин-1-ил)-6,7-диметокси-N-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-4-хиназолинамина;

(2) если Т представляет собой связь, В представляет собой замещенный фенил, и R^6 представляет собой NR^8R^9 , в котором R^9 представляет собой $-Q^3-R^{S2}$, и R^{S2} представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, то В замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из (i) $-Q^2-OR^{11}$, в котором R^{11} представляет собой $-Q^6-R^{S3}$, и Q^6 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, и (ii) $-Q^2-NR^{10}R^{11}$, в котором R^{11} представляет собой $-Q^6-R^{S3}$;

(3) если Т представляет собой связь, и В представляет собой необязательно замещенный фенил, то R^6 не представляет собой OR^9 или NR^8R^9 , в котором R^9 представляет собой необязательно замещенный нафтил;

(4) если Т представляет собой связь, и В представляет собой необязательно замещенный фенил, нафтил, инданил или 1,2,3,4-тетрагидронафтил, то R^6 не представляет собой NR^8R^9 , в котором R^9 представляет собой необязательно замещенный фенил, нафтил, инданил или 1,2,3,4-тетрагидронафтил;

(5) если Т представляет собой связь, и В представляет собой необязательно замещенный фенил или тиазолил, то R^6 не представляет собой необязательно замещенный имидазолил, пиразолил, пиридил, пиримидил или NR^8R^9 , в котором R^9 представляет собой необязательно замещенный имидазолил или 6-10-членный гетероарил; или

(6) если Т представляет собой C_1-C_6 алкиленовый линкер, и В отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_6-C_{10} арил или 4-12-членный гетероциклоалкил; или если Т представляет собой связь, и В представляет собой необязательно замещенный C_3-C_{10} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, то R^6 не представляет собой $NR^8C(O)R^{13}$;

(7) если X^1 и X^3 представляют собой N, X^2 представляет собой CR^3 , X^4 представляет собой CR^5 , X^5 представляет собой C, R^5 представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или несколькими C_1-C_6 алкилами, и R^6 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил, который замещен одним или несколькими необязательно замещенными C_1-C_3 алкоксилами, то В отсутствует, представляет собой C_6-C_{10} арил, C_3-C_{10} циклоалкил или 5-10-членный гетероарил, или

(8) если X^2 и X^3 представляют собой N, X^1 представляет собой CR^2 , X^4 представляет собой CR^5 , X^5 представляет собой C, R^5 представляет собой C_3-C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими C_1-C_6 алкилами, и R^6 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил, который замещен одним или несколькими необязательно замещенными C_1-C_3 алкоксилами, то В отсутствует, представляет собой C_6-C_{10} арил, C_3-C_{10} циклоалкил или 5-10-членный гетероарил.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, и X^5 представляет собой C.

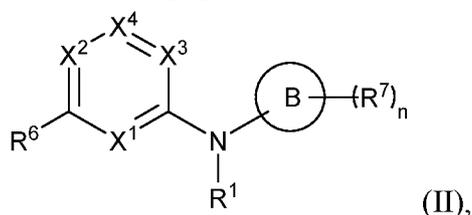
6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил, два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N, и X^5 представляет собой С.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^6 и один из R^2 или R^3 вместе с кольцом А, к которому они присоединены, образуют 6,5-конденсированный бициклический гетероарил; или R^6 и один из $R^{2'}$ или $R^{3'}$ вместе с кольцом А, к которому они присоединены, образуют 6,5-конденсированный бициклический гетероарил.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^6 , R^2 , R^3 и R^4 не представляет собой Н.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где, если присутствует один или несколько из $R^{2'}$, $R^{3'}$ и $R^{4'}$, по меньшей мере один из R^6 , $R^{2'}$, $R^{3'}$ и $R^{4'}$ не представляет собой Н.

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (II):



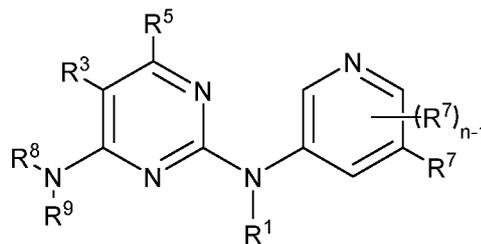
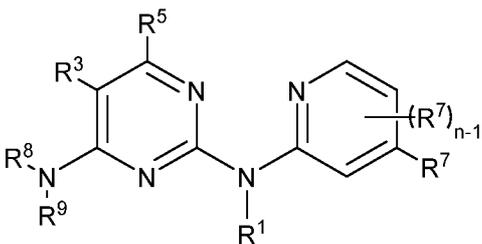
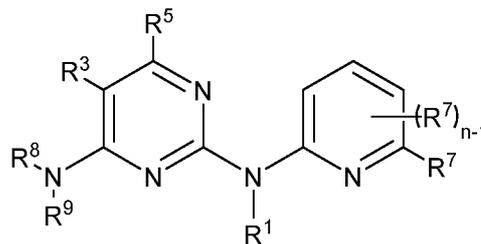
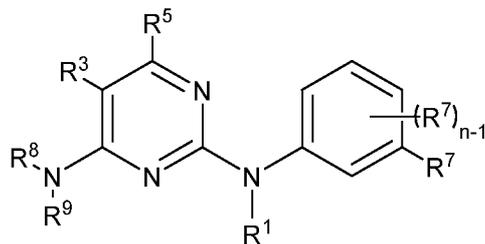
где

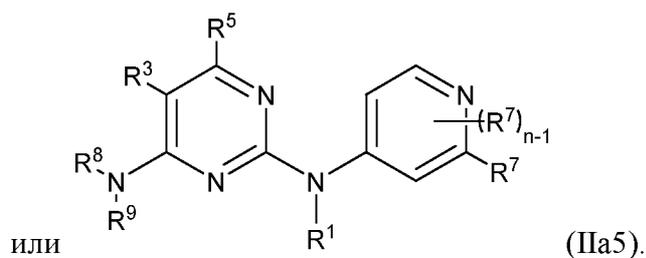
кольцо В представляет собой фенил или пиридил,

один или оба из X^1 и X^2 представляют собой N, тогда как X^3 представляет собой CR^4 , и X^4 представляет собой CR^5 , или один или оба из X^1 и X^3 представляют собой N, тогда как X^2 представляет собой CR^3 , и X^4 представляет собой CR^5 ; и

n равняется 1, 2 или 3.

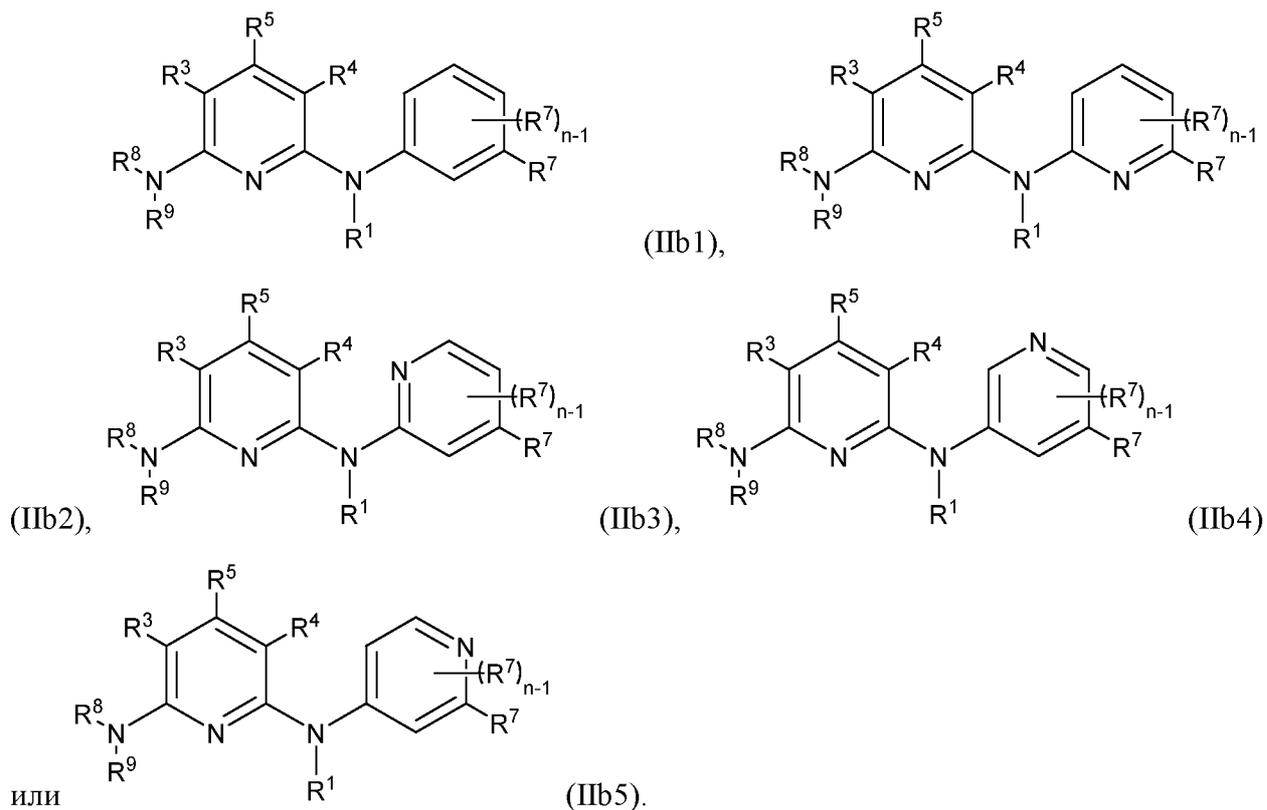
11. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IIa1), (IIa2), (IIa3), (IIa4) или (IIa5):





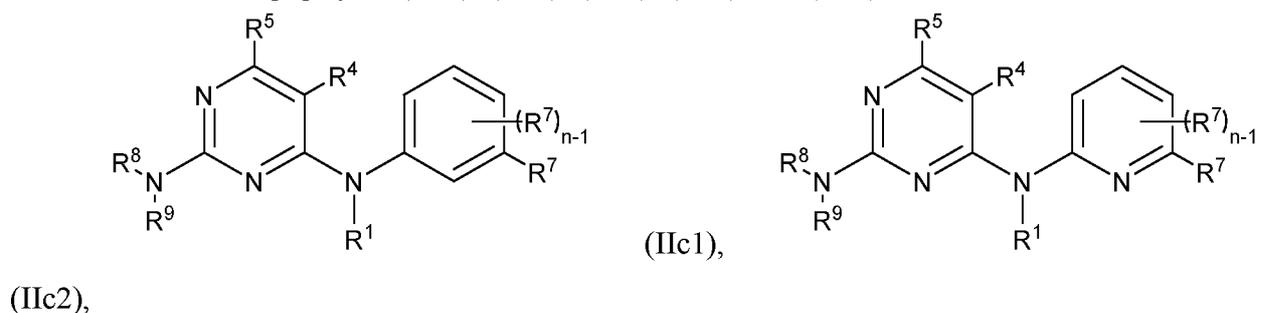
12. Способ по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из R^3 и R^5 не представляет собой H.

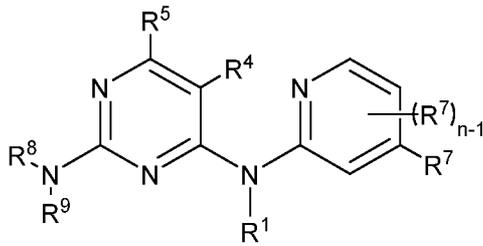
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IIIb1), (IIIb2), (IIIb3), (IIIb4) или (IIIb5):



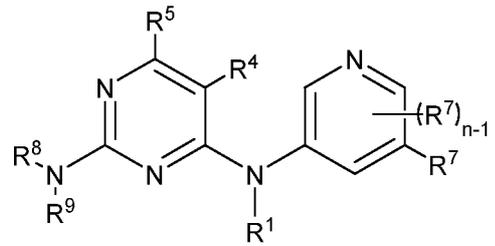
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из R^3 , R^4 и R^5 не представляет собой H.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IIIc1), (IIIc2), (IIIc3), (IIIc4) или (IIIc5):

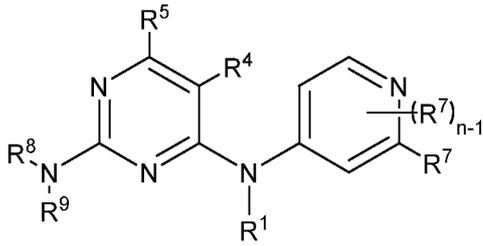




(IIc3),



(IIc4)

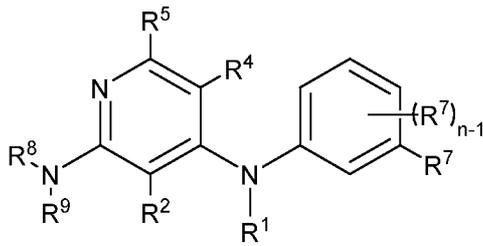


или

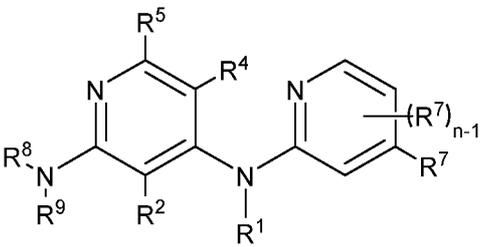
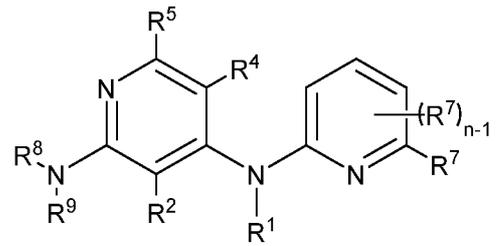
(IIc5).

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из R^4 и R^5 не представляет собой H.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IIд1), (IIд2), (IIд3), (IIд4) или (IIд5):

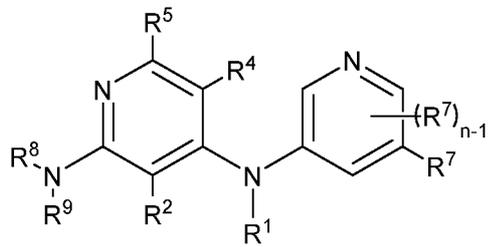


(IIд1),

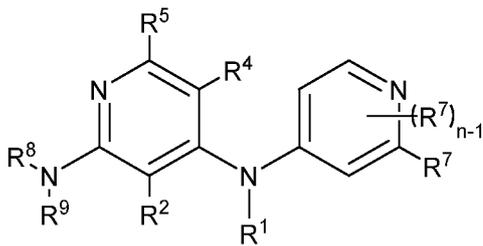


(IIд2),

(IIд3),



(IIд4)



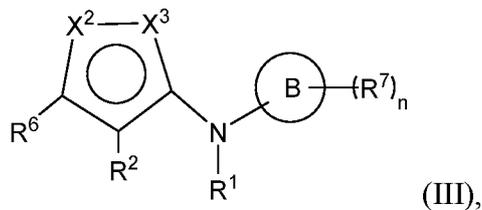
или

(IIд5).

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из R^2 , R^4 и R^5 не представляет собой H.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где кольцо А представляет собой 5-членный гетероарил.

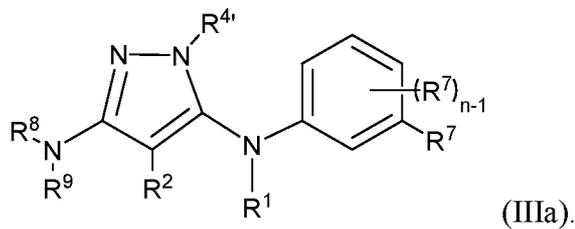
20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (III):



где

кольцо В представляет собой фенил или пиридил,
по меньшей мере один из X^2 и X^3 представляет собой N; и
n равняется 1 или 2.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IIIa):



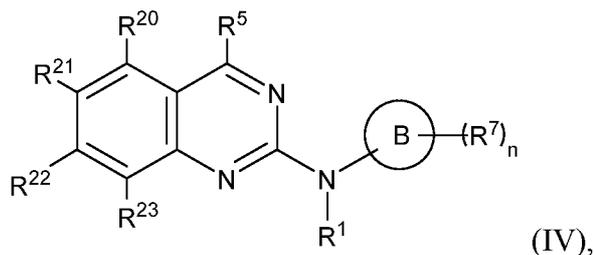
22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из $R^{4'}$ и R^2 не представляет собой H.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где необязательно замещенный 6,5-конденсированный бициклический гетероарил содержит 1-4 атома N.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где T представляет собой связь, и кольцо В представляет собой фенил или пиридил.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где n равняется 1 или 2.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IV):



где

кольцо В представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил;
каждый из R^{20} , R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 алкил, гидроксил или C_1 - C_3 алкоксил; и
n равняется 1 или 2.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где кольцо В представляет собой циклогексил.

28. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой H или CH_3 .

29. Способ по любому из предыдущих пунктов, где n равняется 1 или 2, и по меньшей мере один R^7 представляет собой $-Q^2-OR^{11}$, в котором R^{11} представляет собой $-Q^6-R^{S3}$, и Q^6 представляет собой необязательно замещенный C_2-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где n равняется 1 или 2, и по меньшей мере один R^7 представляет собой $-Q^2-NR^{10}R^{11}$, в котором R^{11} представляет собой $-Q^6-R^{S3}$.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где Q^6 представляет собой C_2-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный гидроксиллом, и R^{S3} представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими $-Q^7-T^7$.

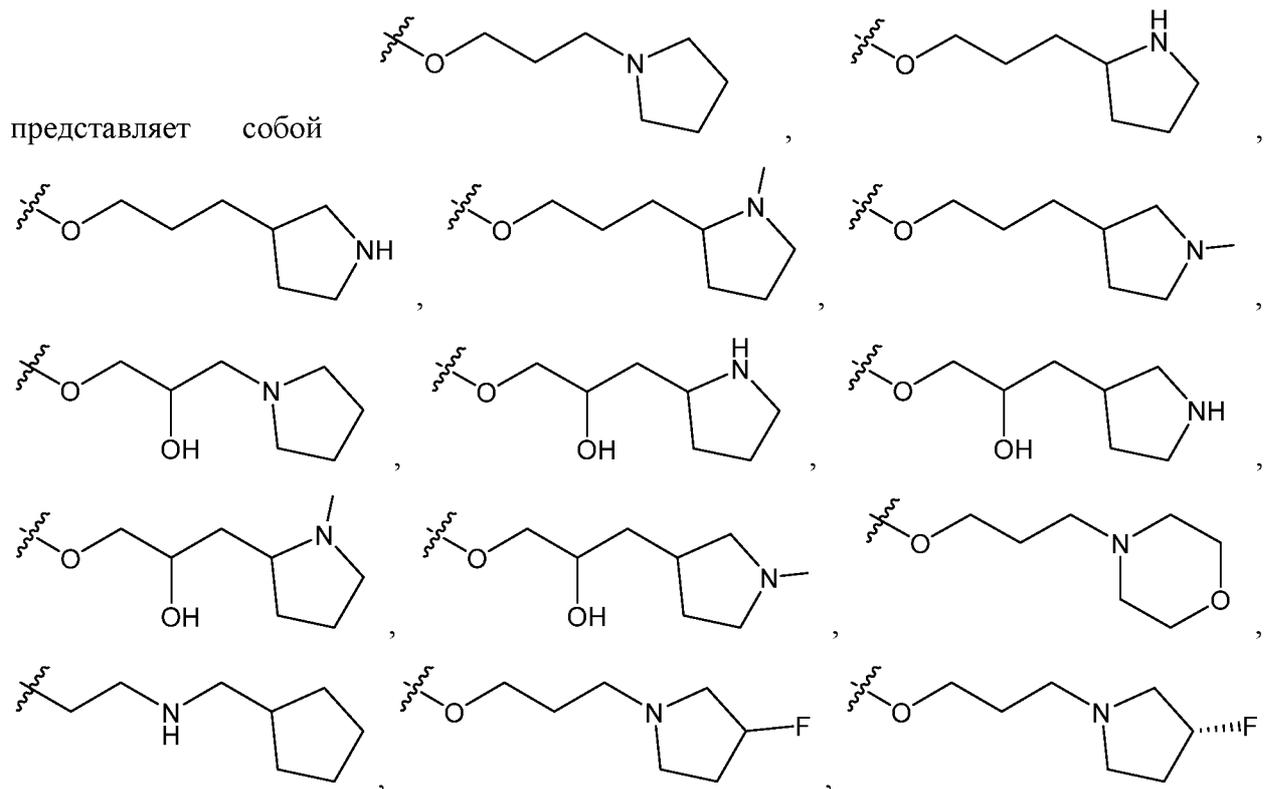
32. Способ по любому из предыдущих пунктов, где Q^6 представляет собой C_1-C_6 алкиленовый, C_2-C_6 алкениленовый или C_2-C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный гидроксиллом, и R^{S3} представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими

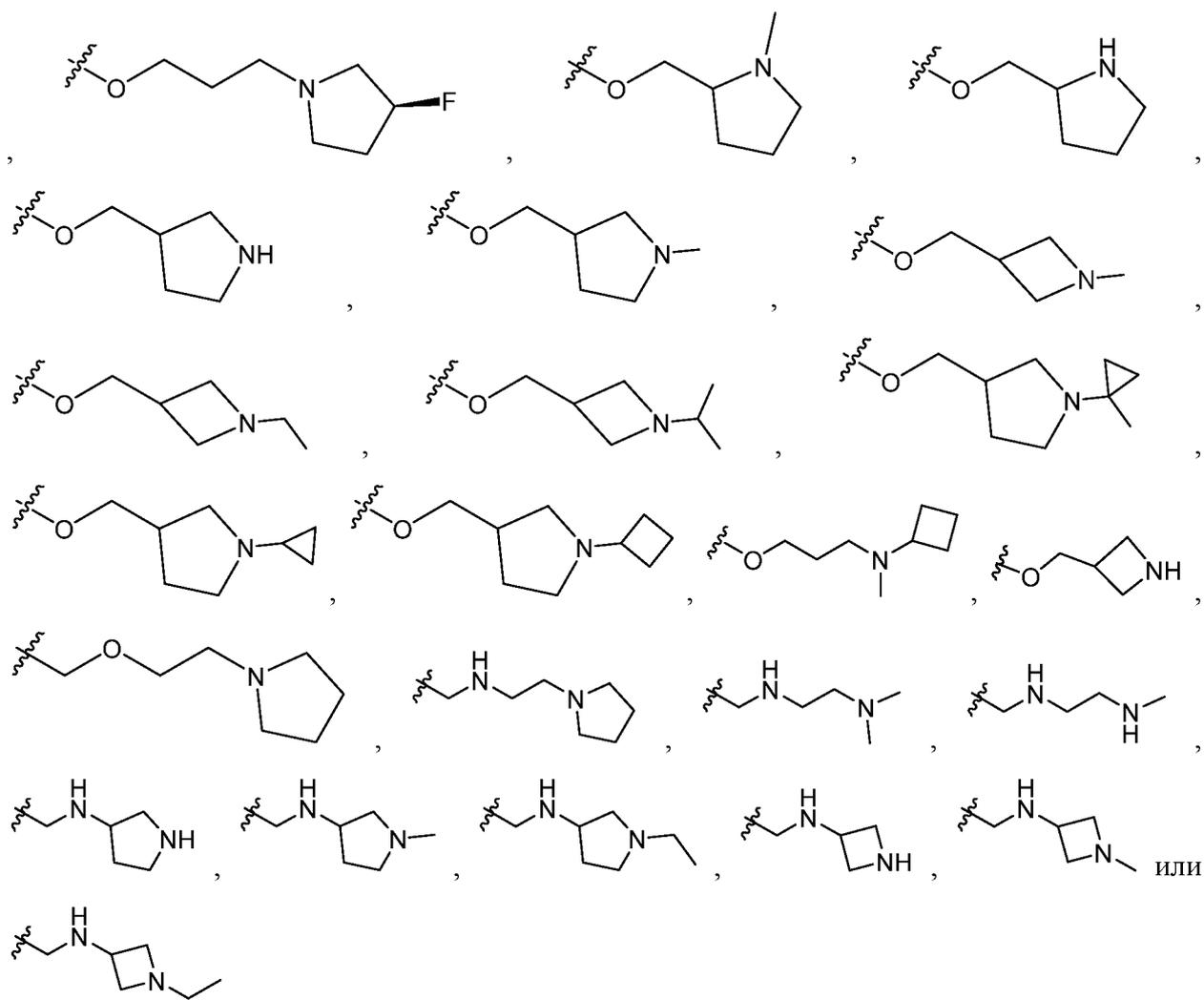
$-Q^7-T^7$.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый Q^7 независимо представляет собой связь или C_1-C_3 алкиленовый, C_2-C_3 алкениленовый или C_2-C_3 алкиниленовый линкер, и каждый T^7 независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или фенил.

34. Способ по любому из предыдущих пунктов, где Q^2 представляет собой связь или C_1-C_4 алкиленовый, C_2-C_4 алкениленовый или C_2-C_4 алкиниленовый линкер.

35. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один R^7





36. Способ по любому из предыдущих пунктов, где n равняется 2, и соединение дополнительно содержит другой R^7 , выбранный из галогена и метокси.

37. Способ по любому из предыдущих пунктов, где кольцо В выбрано из фенила, пиридила и циклогексила, и галоген или метокси находится в пара-положении относительно NR^1 .

38. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой NR^8R^9 .

39. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^9 представляет собой $-Q^3-T^3$, в котором T^3 представляет собой OR^{12} , $NR^{12}C(O)R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ или R^{S2} .

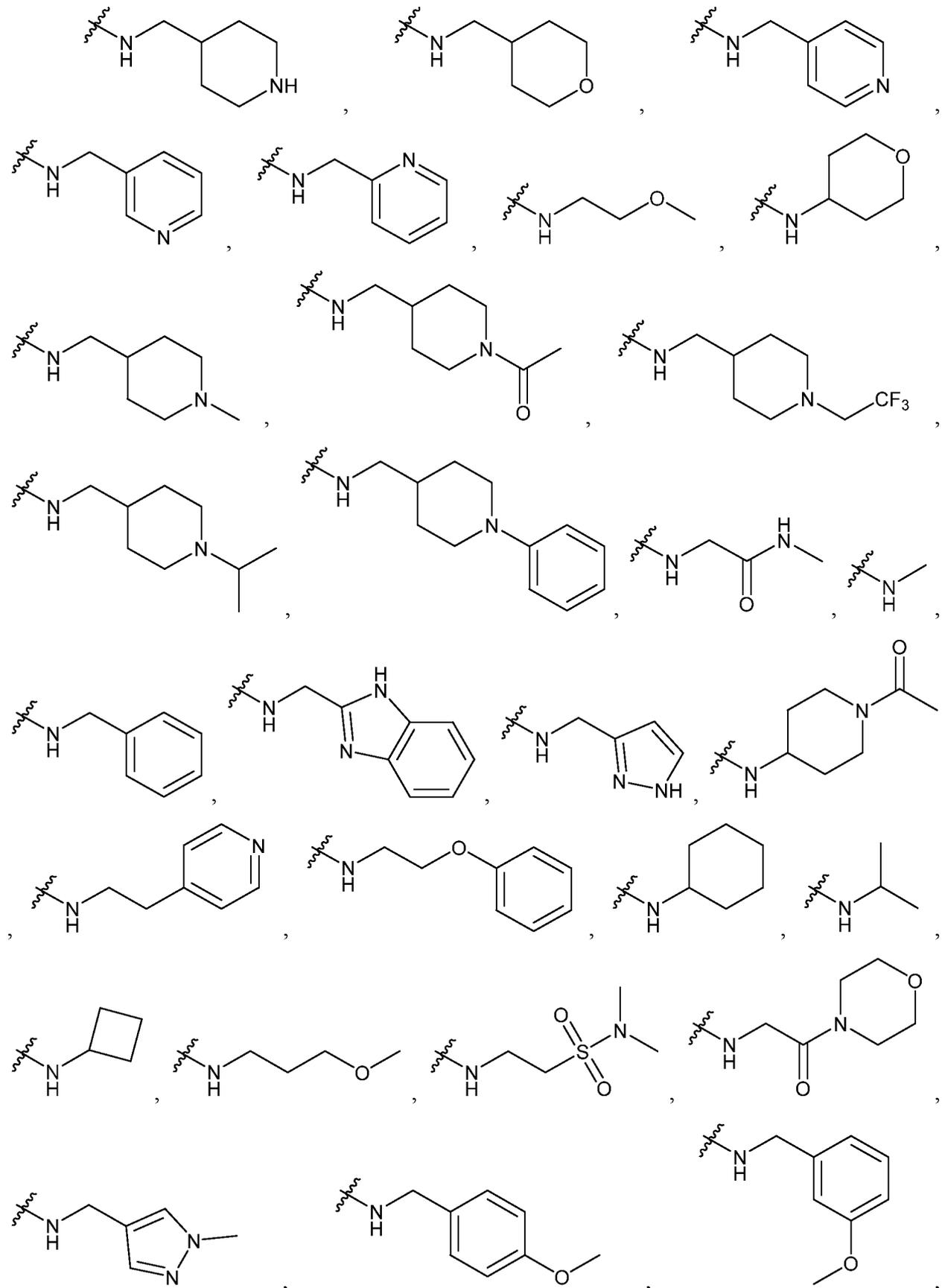
40. Способ по любому из предыдущих пунктов, где Q^3 представляет собой C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный гидроксилком.

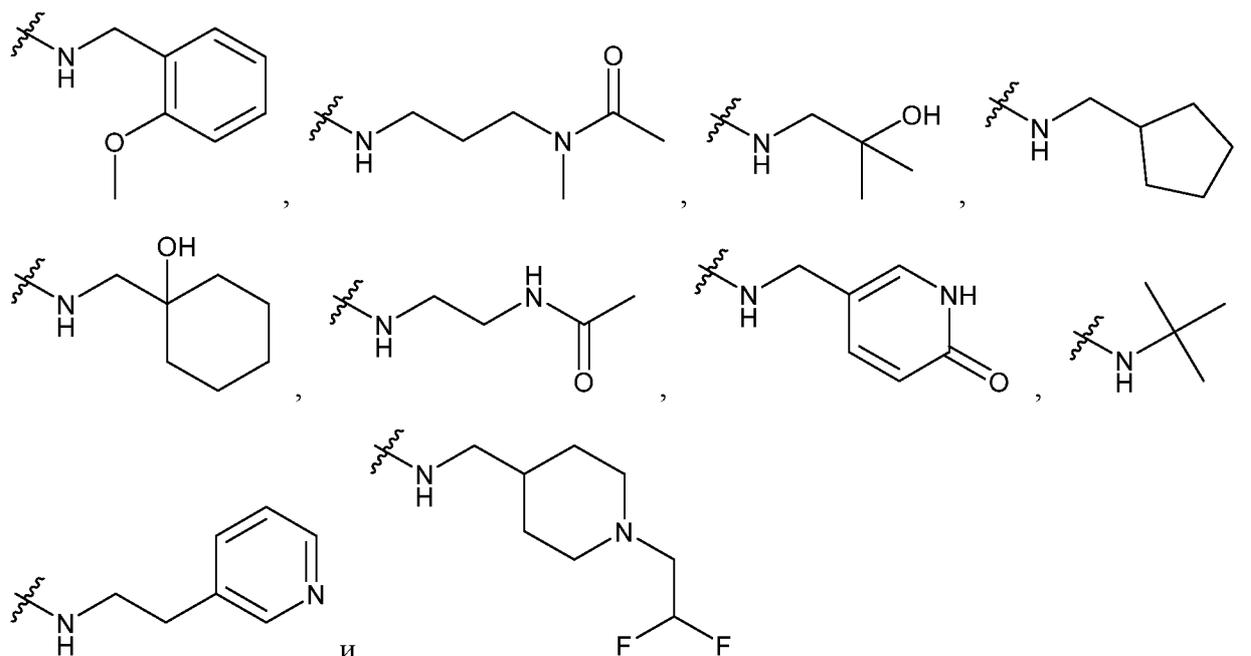
41. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{S2} представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^4-T^4$.

42. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый Q^4 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из

гидроксила и галогена, и каждый T^4 независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил или фенил; или $-Q^4-T^4$ представляет собой оксо.

43. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^6 или NR^8R^9 выбран из группы, состоящей из

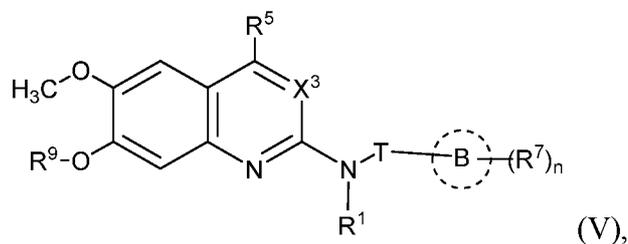




44. Способ по любому из предыдущих пунктов, где В отсутствует, и Т представляет собой незамещенный С₁-С₆алкил, или Т представляет собой С₁-С₆алкил, замещенный по меньшей мере одним R⁷.

45. Способ по любому из предыдущих пунктов, где В представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, и Т представляет собой незамещенный С₁-С₆алкил.

46. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (V):



где

кольцо В отсутствует или представляет собой С₃-С₆циклоалкил;

X³ представляет собой N или CR⁴, в котором R⁴ представляет собой H или С₁-С₄алкил;

R¹ представляет собой H или С₁-С₄алкил;

или если В отсутствует, Т и R¹ вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно образуют 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен (R⁷)_n; или если В отсутствует, Т представляет собой H, и n равняется 0;

каждый R⁷ независимо представляет собой оксо (=O) или -Q²-T², в котором каждый Q² независимо представляет собой связь или С₁-С₆алкиленовый, С₂-С₆алкениленовый или С₂-С₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или С₁-С₆алкоксила, и

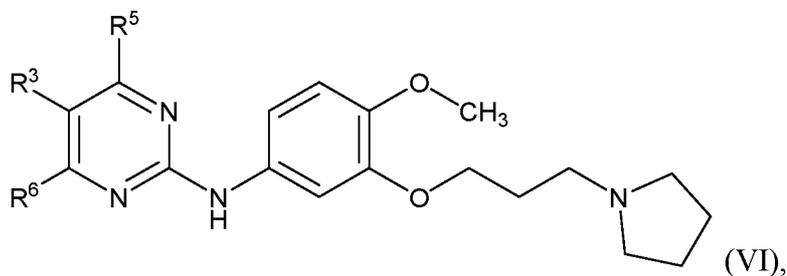
каждый T^2 независимо представляет собой H, галоген, OR^{10} , OR^{11} , $C(O)R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C_3 - C_8 циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного NR^xR^y , гидроксила, оксо, $N(R^8)_2$, циано, C_1 - C_6 галогеналкила, $-SO_2R^8$ или C_1 - C_6 алкоксила, причем каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и R_7 не представляет собой H или $C(O)OR^g$;

R^5 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, причем C_3 - C_8 циклоалкил и 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими из 4-7-членного гетероциклоалкила, $-C_1$ - C_6 алкилен-4-7-членного гетероциклоалкила, $-C(O)C_1$ - C_6 алкила или C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена или OR^a ;

R^9 представляет собой $-Q^3-T^3$, в котором Q^3 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^3 представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими $-Q^4-T^4$, в которых каждый Q^4 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^c , $C(O)R^c$, $S(O)_2R^c$, NR^cR^d , $C(O)NR^cR^d$ и $NR^cC(O)R^d$, причем каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^4-T^4$ представляет собой оксо; и

n равняется 0, 1 или 2.

47. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (VI):

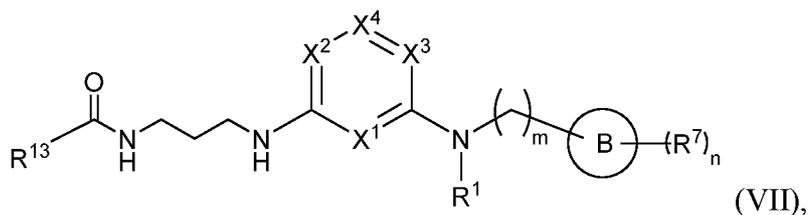


где

R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и NR^8R^9 , или R^6 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5- или 6-членный гетероарил.

48. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой метил.

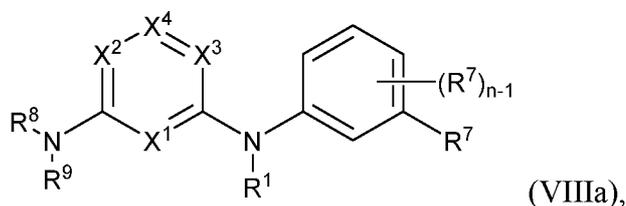
49. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (VII):



где m равняется 1 или 2, и n равняется 0, 1 или 2.

50. Способ по любому из предыдущих пунктов, где X^1 и X^3 одновременно представляют собой N, при этом X^2 представляет собой CR^3 , и X^4 представляет собой CR^5 .

51. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (VIIIa):



где

X^1 представляет собой N или CR^2 ;

X^2 представляет собой N или CR^3 ;

X^3 представляет собой N или CR^4 ;

X^4 представляет собой N или CR^5 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_3 - C_8 циклоалкила и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b ;

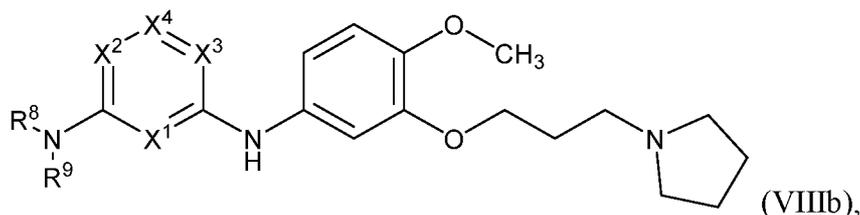
каждый из R^3 и R^4 представляет собой H; и

R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_3 - C_8 циклоалкила и C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из галогена или OR^a ; или

R^5 и один из R^3 или R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5- или 6-членный гетероарил; или R^5 и один из $R^{3'}$ или $R^{4'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, причем образованный фенил или 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_3 алкила, гидроксила или C_1 - C_3 алкоксила; и

при этом по меньшей мере один из R_2 или R_5 не представляет собой H.

52. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (VIIIb):



где

X^1 представляет собой N или CR^2 ;

X^2 представляет собой N или CR^3 ;

X^3 представляет собой N или CR^4 ;

X^4 представляет собой N или CR^5 ;

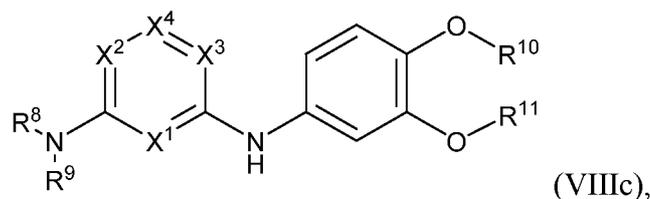
R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_3 - C_8 циклоалкила и C_1 - C_6 алкила, каждый из R^3 и R^4 представляет собой H; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_3 - C_8 циклоалкила и C_1 - C_6 алкила; или

R^5 и один из R^3 или R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5- или 6-членный гетероарил; или R^5 и один из $R^{3'}$ или $R^{4'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, причем образованный фенил или 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_3 алкила, гидроксила или C_1 - C_3 алкоксила; и

при этом по меньшей мере один из R_2 или R_5 не представляет собой H.

53. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (VIIIc):



где

X^1 представляет собой N или CR^2 ;

X^2 представляет собой N или CR^3 ;

X^3 представляет собой N или CR^4 ;

X^4 представляет собой N или CR^5 ;

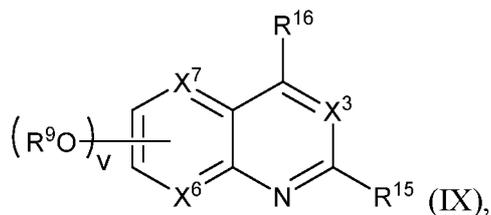
R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_3 - C_8 циклоалкила и C_1 - C_6 алкила, каждый из R^3 и R^4 представляет собой H; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, C_3 - C_8 циклоалкила и C_1 - C_6 алкила; или

R^5 и один из R^3 или R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5- или 6-членный гетероарил; или R^5 и один из $R^{3'}$ или $R^{4'}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, причем образованный фенил или 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_3 алкила, гидроксила или C_1 - C_3 алкоксила; и

при этом по меньшей мере один из R_2 или R_5 не представляет собой H.

54. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (IX):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где

X^6 представляет собой N или CH;

X^7 представляет собой N или CH;

X^3 представляет собой N или CR^4 ;

R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, NR^aR^b , $C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^b$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и C_1 - C_6 алкила, где C_1 - C_6 алкоксил и C_1 - C_6 алкил необязательно замещены одним или несколькими из галогена, OR^a или NR^aR^b , в которых каждый из R^a и R^b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^9 независимо представляет собой $-Q^3-T^3$, в котором Q^3 представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^3 представляет собой H, галоген, OR^{12} , OR^{13} , $NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $C(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ или R^{S2} , причем R^{S2} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^4-T^4$, в которых каждый Q^4 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и каждый T^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^c , $C(O)R^c$, $S(O)_2R^c$, NR^cR^d , $C(O)NR^cR^d$ и $NR^cC(O)R^d$, причем каждый из R^c и R^d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^4-T^4$ представляет собой оксо; или

R^{12} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими $-Q^8-T^8$, в которых каждый Q^8 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^8 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 5-6-членного гетероарила; или $-Q^8-T^8$ представляет

собой оксо;

R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкил, NHR^{17} , C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, причем каждый из указанных C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-12-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещен одним или несколькими $-Q^9-T^9$, в которых каждый Q^9 независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 5-6-членного гетероарила; или $-Q^9-T^9$ представляет собой оксо;

R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{10}-T^{10}$, в которых каждый Q^{10} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и 5-6-членного гетероарила; или $-Q^{10}-T^{10}$ представляет собой оксо;

R^{17} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; и

v равняется 0, 1 или 2.

55. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый T^3 независимо представляет собой OR^{12} или OR^{13} .

56. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый Q^3 независимо представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный гидроксиллом.

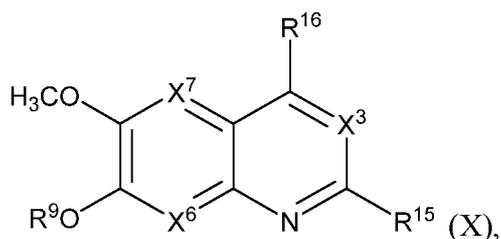
57. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{15} представляет собой C_1 - C_6 алкил, NHR^{17} или 4-12-членный гетероциклоалкил.

58. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{16} представляет собой C_1 - C_6 алкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими $-Q^{10}-T^{10}$.

59. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый T^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила и 4-7-членного гетероциклоалкила.

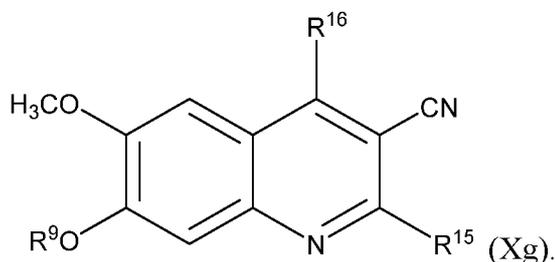
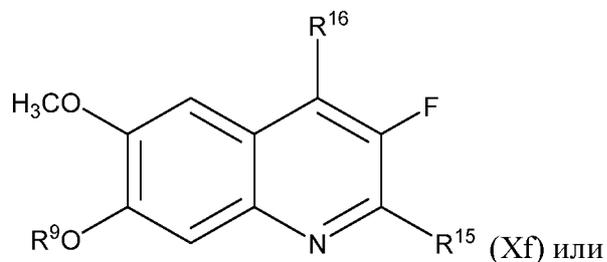
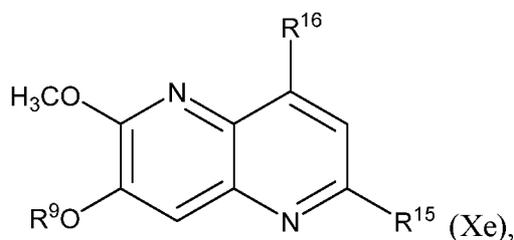
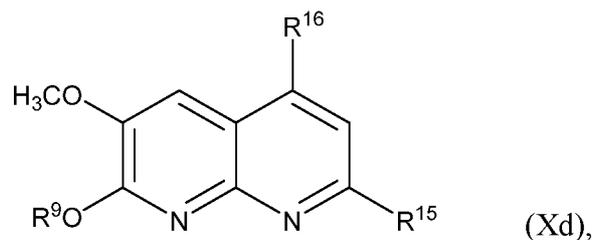
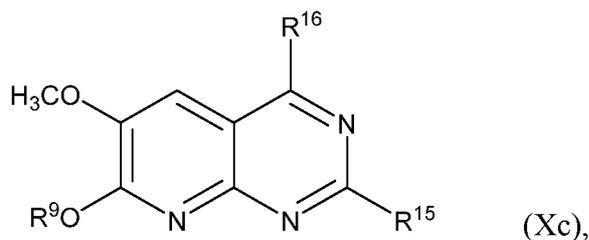
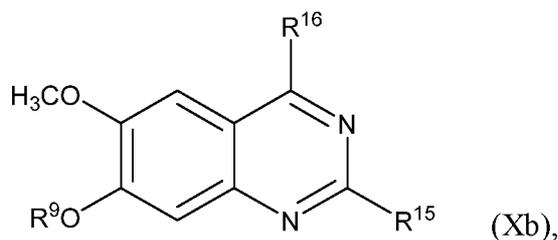
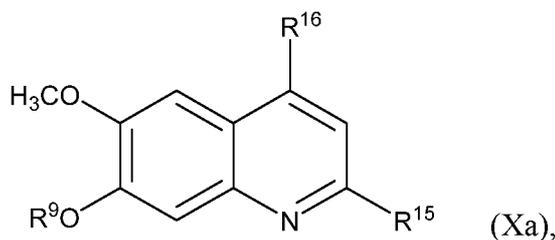
60. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый Q^{10} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый, C_2 - C_3 алкениленовый или C_2 - C_3 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный гидроксиллом.

61. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (X):



где X^3 представляет собой N или CR^4 , где R^4 выбран из группы, состоящей из H, галогена и циано.

62. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf) или (Xg):



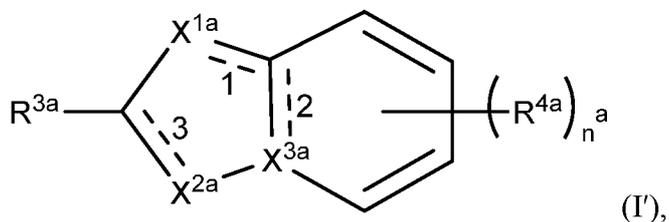
63. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N.

64. Способ по любому из предыдущих пунктов, где X^2 и X^3 представляют собой CH, и X^1 и X^4 представляют собой N.

65. Способ по любому из предыдущих пунктов, где X^2 и X^3 представляют собой N, X^1 представляет собой CR^2 , и X^4 представляет собой CR^5 .

66. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой NR^8R^9 , и R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, или R^5 и R^3 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенил или 5-6-членное гетероарильное кольцо.

67. Способ по п. 1, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (I):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где

X^{1a} представляет собой O, S, $CR^{1a}R^{11a}$ или $NR^{1a'}$, если $\text{---}\overset{1}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь, или X^{1a} представляет собой N, если $\text{---}\overset{1}{\text{---}}$ представляет собой двойную связь;

X^{2a} представляет собой N или CR^{2a} , если $\text{---}\overset{3}{\text{---}}$ представляет собой двойную связь, или X^{2a} представляет собой $NR^{2a'}$, если $\text{---}\overset{3}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь;

X^{3a} представляет собой N или C; если X^{3a} представляет собой N, $\text{---}\overset{1}{\text{---}}$ представляет собой двойную связь, и $\text{---}\overset{2}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь, и если X^{3a} представляет собой C, $\text{---}\overset{1}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь, и $\text{---}\overset{2}{\text{---}}$ представляет собой двойную связь;

каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{11a} независимо представляет собой $-Q^{1a}-T^{1a}$, в котором каждый Q^{1a} независимо представляет собой связь или C_{1-6} алкиленовый, C_{2-6} алкениленовый или C_{2-6} алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_{1-6} алкоксила, и каждый T^{1a} независимо представляет собой H, галоген, циано, $NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)NR^{5a}R^{6a}$, $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$, $C(O)OR^{5a}$, $-OC(O)R^{5a}$, $C(O)R^{5a}$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$,

$-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$, OR^{5a} или R^{S1a} , в котором R^{S1a} представляет собой C_3-C_{12} циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_{1-6} алкила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{5a}$, $-SO_2N(R^{5a})_2$, $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$, amino, моно- или диалкиламино или C_{1-6} алкоксила; или

R^{1a} и R^{11a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где C_3-C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_{1-6} алкила, гидроксила,

оксо, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила;

каждый из R^{1a'} и R^{2a'} независимо представляет собой -Q^{2a}-T^{2a}, в котором Q^{2a} представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкоксила, и T^{2a} представляет собой H, галоген, циано или R^{S2a}, в котором R^{S2a} представляет собой C₃-C₁₂циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S2a} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₆алкила, гидроксила, оксо, -C(O)R^{6a}, -SO₂R^{5a}, -SO₂N(R^{5a})₂, -NR^{5a}C(O)R^{6a}, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила;

R^{3a} представляет собой H, NR^{aa}R^{ba}, OR^{aa} или R^{S4a}, в котором R^{S4a} представляет собой C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₂циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, причем каждый из R^{aa} и R^{ba} независимо представляет собой H или R^{S5a}, или R^{aa} и R^{ba} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; в котором R^{S5a} представляет собой C₁-C₆алкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и каждый из R^{S4a}, R^{S5a} и гетероциклоалкила, образованного R^{aa} и R^{ba}, необязательно независимо замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, оксо, CN, amino, моно- или диалкиламино, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксила, C₃-C₁₂циклоалкила, фенила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-12-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или в качестве альтернативы

R^{3a} и один из R^{1a'}, R^{2a'}, R^{1a}, R^{2a} и R^{11a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₃алкила, гидроксила или C₁-C₃алкоксила; или

R^{3a} представляет собой оксо, и $\overset{3}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь;

каждый R^{4a} независимо представляет собой -Q^{3a}-T^{3a}, в котором каждый Q^{3a} независимо представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила, и каждый T^{3a} независимо представляет собой H, галоген, циано, OR^{7a}, OR^{8a}, C(O)R^{8a}, NR^{7a}R^{8a}, C(O)NR^{7a}R^{8a}, NR^{7a}C(O)R^{8a}, C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, и при этом C₆-C₁₀арил, 5-10-членный гетероарил, C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, гидроксила, циано, C₁-C₆галогеналкила, -SO₂R^{5a}, C₁-C₆алкоксила или C₁-C₆алкила, необязательно замещенного одним или несколькими NR^{5a}R^{6a};

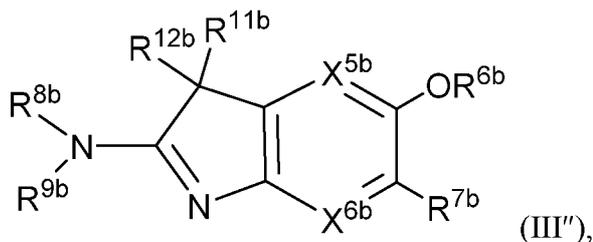
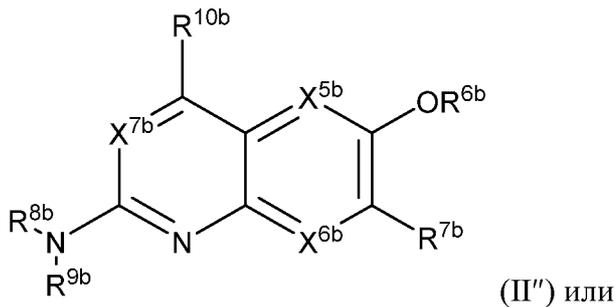
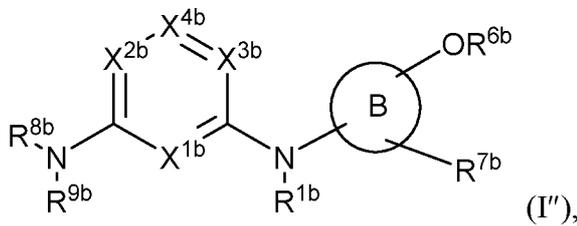
каждый из R^{5a}, R^{6a} и R^{7a} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил,

необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, амина, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила;

R^{8a} представляет собой -Q^{4a}-T^{4a}, в котором Q^{4a} представляет собой связь или C₁-C₆алкиленовый, C₂-C₆алкениленовый или C₂-C₆алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкоксила, и T^{4a} представляет собой H, галоген или R^{S3a}, в котором R^{S3a} представляет собой C₃-C₁₂циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3a} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{5a}-T^{5a}, где каждый Q^{5a} независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый, C₂-C₃алкениленовый или C₂-C₃алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T^{5a} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₃-C₁₂циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ca}, C(O)R^{ca}, NR^{ca}R^{da}, C(O)NR^{ca}R^{da}, S(O)₂R^{ca} и NR^{ca}C(O)R^{da}, причем каждый из R^{ca} и R^{da} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена; или -Q^{5a}-T^{5a} представляет собой оксо; и

n равняется 1, 2, 3 или 4.

68. Способ по п. 1, где ингибитор EHMT2 представляет собой соединение формулы (I''), (II'') или (III''):



или его таутомер, или фармацевтически приемлемую соль соединения или таутомера, где

X^{1b} представляет собой N или CR^{2b} ;

X^{2b} представляет собой N или CR^{3b} ;

X^{3b} представляет собой N или CR^{4b} ;

X^{4b} представляет собой N или CR^{5b} ;

каждый из X^{5b} , X^{6b} и X^{7b} независимо представляет собой N или CH;

V представляет собой C_6 - C_{10} арил или 5-10-членный гетероарил;

R^{1b} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый из R^{2b} , R^{3b} , R^{4b} и R^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, $NR^{ab}R^{bb}$, $C(O)NR^{ab}R^{bb}$, $NR^{ab}C(O)R^{bb}$, $C(O)OR^{ab}$, $OC(O)R^{ab}$, $OC(O)NR^{ab}R^{bb}$, $NR^{ab}C(O)OR^{bb}$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^{ab} или $NR^{ab}R^{bb}$, в которых каждый из R^{ab} и R^{bb} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{6b} представляет собой $-Q^{1b}-T^{1b}$, в котором Q^{1b} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{1b} представляет собой H, галоген, циано или R^{S1b} , в котором R^{S1b} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1b} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{cb}$, $-C(O)OR^{cb}$, $-SO_2R^{cb}$, $-SO_2N(R^{cb})_2$, $-NR^{cb}C(O)R^{db}$, $-C(O)NR^{cb}R^{db}$, $-NR^{cb}C(O)OR^{db}$, $-OC(O)NR^{cb}R^{db}$, $NR^{cb}R^{db}$ или C_1 - C_6 алкоксила, в которых каждый из R^{cb} и R^{db} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{7b} представляет собой $-Q^{2b}-T^{2b}$, в котором Q^{2b} представляет собой связь, $C(O)NR^{cb}$ или $NR^{cb}C(O)$, R^{cb} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и T^{2b} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и при этом 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3b}-T^{3b}$, где каждый Q^{3b} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{fb} , $C(O)R^{fb}$, $C(O)OR^{fb}$, $OC(O)R^{fb}$, $S(O)_2R^{fb}$, $NR^{fb}R^{gb}$, $OC(O)NR^{fb}R^{gb}$, $NR^{fb}C(O)OR^{gb}$, $C(O)NR^{fb}R^{gb}$ и $NR^{fb}C(O)R^{gb}$, причем каждый из R^{fb} и R^{gb} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, причем C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1 -

С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила или С₁-С₆алкокси; или -Q^{3b}-T^{3b} представляет собой оксо;

R^{8b} представляет собой H или С₁-С₆алкил;

R^{9b} представляет собой -Q^{4b}-T^{4b}, в котором Q^{4b} представляет собой связь или С₁-С₆алкиленовый, С₂-С₆алкениленовый или С₂-С₆алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или С₁-С₆алкоксила, и T^{4b} представляет собой H, галоген, OR^{hb}, NR^{hb}R^{ib}, NR^{hb}C(O)R^{ib}, C(O)NR^{hb}R^{ib}, C(O)R^{hb}, C(O)OR^{hb}, NR^{hb}C(O)OR^{ib}, OC(O)NR^{hb}R^{ib}, S(O)₂R^{hb}, S(O)₂NR^{hb}R^{ib} или R^{S2b}, в которых каждый из R^{hb} и R^{ib} независимо представляет собой H или С₁-С₆алкил, и R^{S2b} представляет собой С₃-С₈циклоалкил, С₆-С₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2b} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{5b}-T^{5b}, где каждый Q^{5b} независимо представляет собой связь или С₁-С₃алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или С₁-С₆алкокси, и каждый T^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, С₃-С₈циклоалкила, С₆-С₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{jb}, C(O)R^{jb}, C(O)OR^{jb}, OC(O)R^{jb}, S(O)₂R^{jb}, NR^{jb}R^{kb}, OC(O)NR^{jb}R^{kb}, NR^{jb}C(O)OR^{kb}, C(O)NR^{jb}R^{kb} и NR^{jb}C(O)R^{kb}, причем каждый из R^{jb} и R^{kb} независимо представляет собой H или С₁-С₆алкил; или -Q^{5b}-T^{5b} представляет собой оксо;

R^{10b} представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила или С₁-С₆алкокси; и

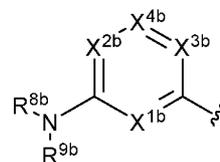
R^{11b} и R^{12b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃-С₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где С₃-С₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или С₁-С₆алкоксила.

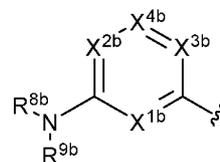
69. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (I'').

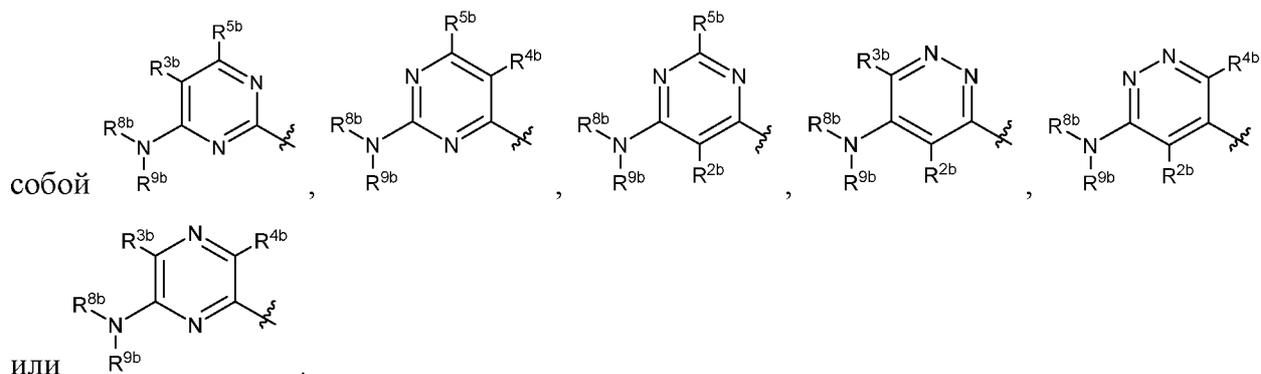
70. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из X^{1b}, X^{2b}, X^{3b} и X^{4b} представляет собой N.

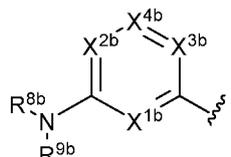
71. Способ по любому из предыдущих пунктов, где X^{1b} и X^{3b} представляют собой N.

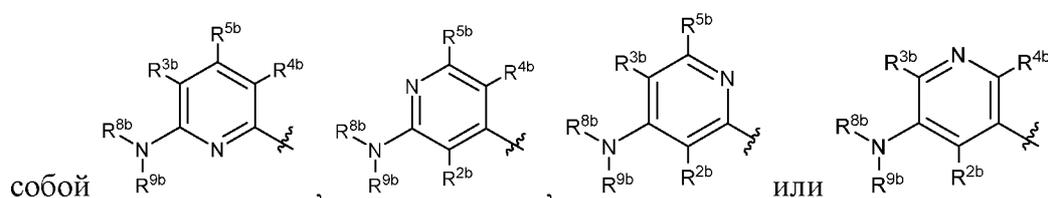
72. Способ по любому из предыдущих пунктов, где X^{1b} и X^{3b} представляют собой N, X^{2b} представляет собой CR^{3b}, и X^{4b} представляет собой CR^{5b}.



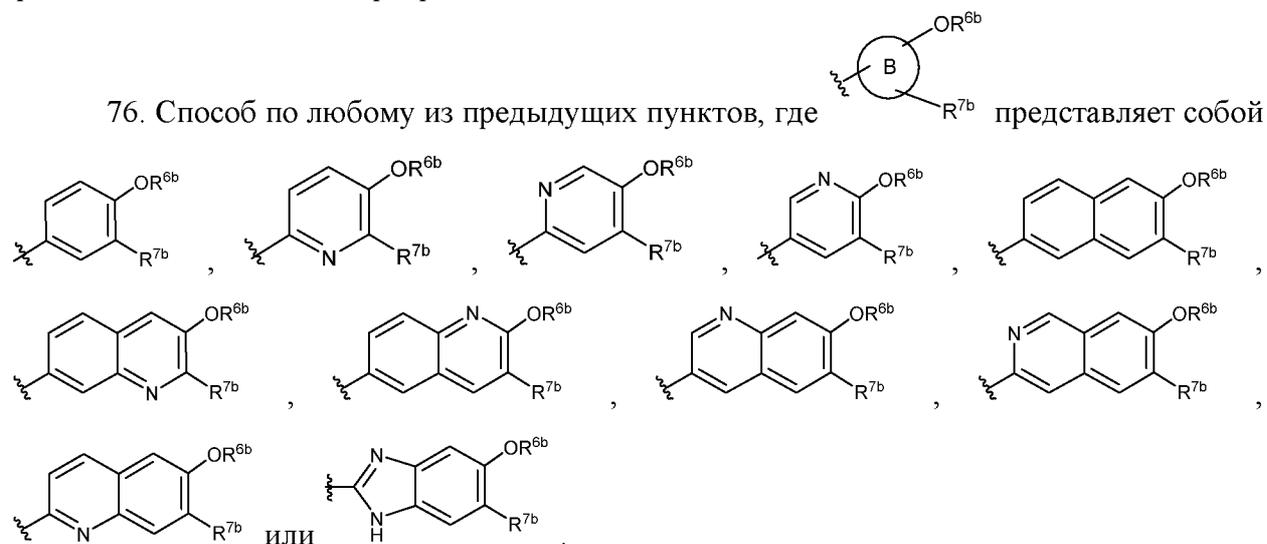
73. Способ по любому из предыдущих пунктов, где  представляет



74. Способ по любому из предыдущих пунктов, где  представляет

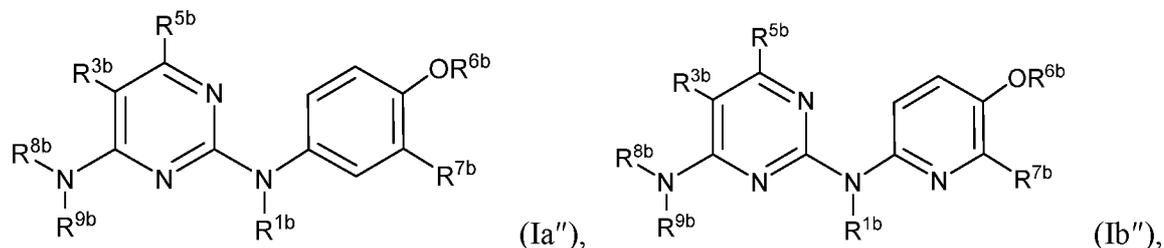


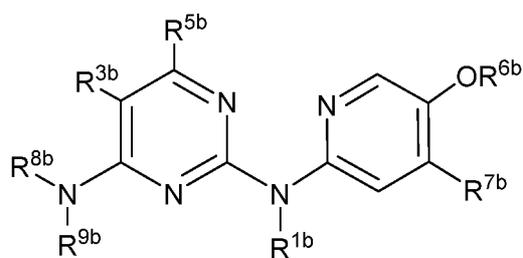
75. Способ по любому из предыдущих пунктов, где кольцо В представляет собой фенил или 6-членный гетероарил.



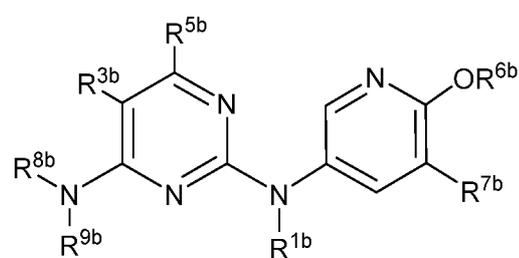
77. Способ по любому из предыдущих пунктов, где кольцо В представляет собой фенил или пиридил.

78. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором представлены формулы (Ia''), (Ib''), (Ic'') или (Id''):





(Ic'') или



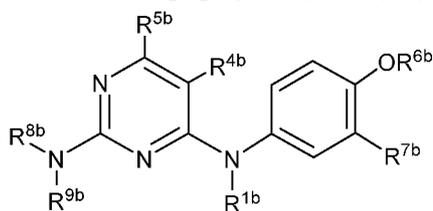
(Id'').

79. Способ по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из R^{3b} и R^{5b} не представляет собой H.

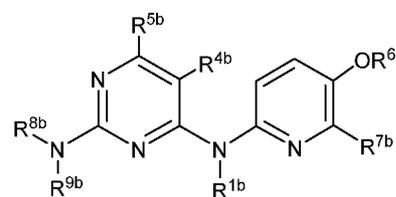
80. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^{3b} и R^{5b} не представляет собой H.

81. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{3b} представляет собой H или галоген.

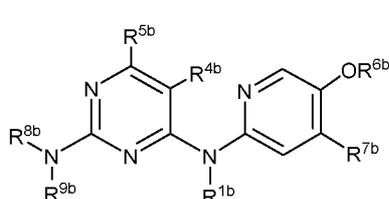
82. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (Ie''), (If''), (Ig'') или (Ih''):



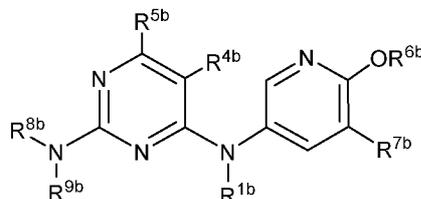
(Ie''),



(If''),



(Ig'') или



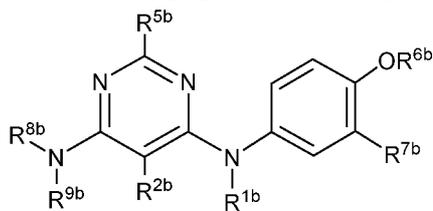
(Ih'').

83. Способ по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из R^{4b} и R^{5b} не представляет собой H.

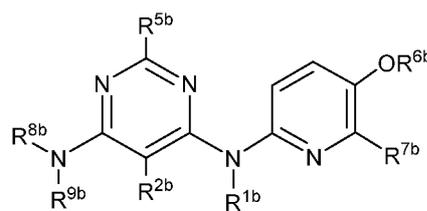
84. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^{4b} и R^{5b} не представляет собой H.

85. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{4b} представляет собой H, C_{1-6} алкил или галоген.

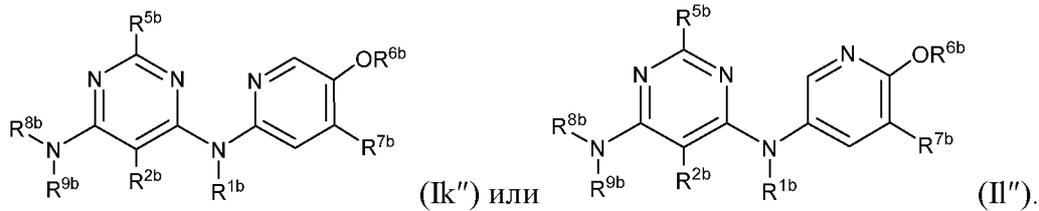
86. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (Ii''), (Ij''), (Ik'') или (Il''):



(Ii''),



(Ij''),



87. Способ по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из R^{2b} и R^{5b} не представляет собой H.

88. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^{2b} и R^{5b} не представляет собой H.

89. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{2b} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или галоген.

90. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{5b} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

91. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (II'').

92. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый из X^{5b} , X^{6b} и X^{7b} представляет собой СН.

93. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из X^{5b} , X^{6b} и X^{7b} представляет собой N.

94. Способ по любому из предыдущих пунктов, где не более чем один из X^{5b} , X^{6b} и X^{7b} представляет собой N.

95. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{10b} представляет собой необязательно замещенный 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S.

96. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{10b} присоединен к бициклической группе формулы (II'') посредством углерод-углеродной связи.

97. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{10b} присоединен к бициклической группе формулы (II'') посредством углерод-азотной связи.

98. Способ по любому из предыдущих пунктов, где соединение представлено формулой (III'').

99. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{11b} и R^{12b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

100. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{11b} и R^{12b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_4 - C_8 циклоалкил, который необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила.

101. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый из X^{5b} и X^{6b}

представляет собой СН.

102. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый из X^{5b} и X^{6b} представляет собой N.

103. Способ по любому из предыдущих пунктов, где один из X^{5b} и X^{6b} представляет собой СН, а другой представляет собой СН.

104. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{6b} представляет собой $-Q^{1b}-T^{1b}$, в котором Q^{1b} представляет собой связь или C_1-C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена, и T^{1b} представляет собой H, галоген, циано или R^{S1b} , в котором R^{S1b} представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1b} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1-C_6 алкила, гидроксила, оксо, $NR^{cb}R^{db}$ или C_1-C_6 алкоксила.

105. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{6b} представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1-C_6 алкоксила.

106. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{6b} представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил.

107. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{7b} представляет собой $-Q^{2b}-T^{2b}$, в котором Q^{2b} представляет собой связь или $C(O)NR^{cb}$, и T^{2b} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3b}-T^{3b}$.

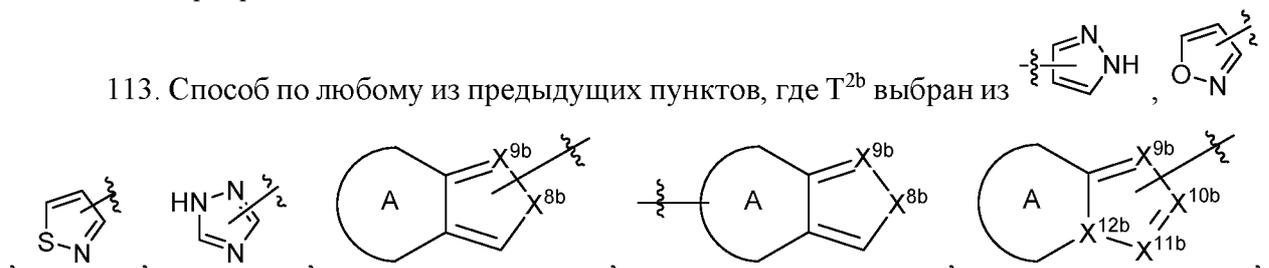
108. Способ по любому из предыдущих пунктов, где Q^{2b} представляет собой связь.

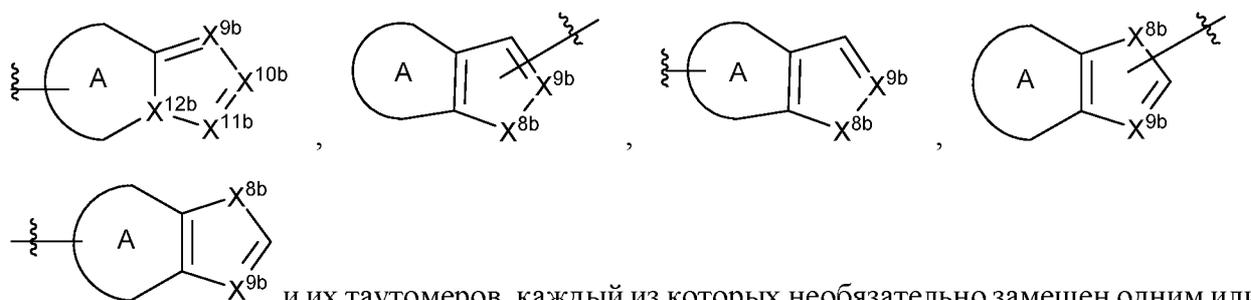
109. Способ по любому из предыдущих пунктов, где T^{2b} представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, который необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3b}-T^{3b}$.

110. Способ по любому из предыдущих пунктов, где T^{2b} представляет собой 8-12-членный бициклический гетероциклоалкил, который содержит 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом.

111. Способ по любому из предыдущих пунктов, где T^{2b} представляет собой 8-12-членный бициклический гетероциклоалкил, который содержит 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом, в котором 5- или 6-членное арильное или гетероарильное кольцо присоединено к Q^{2b} .

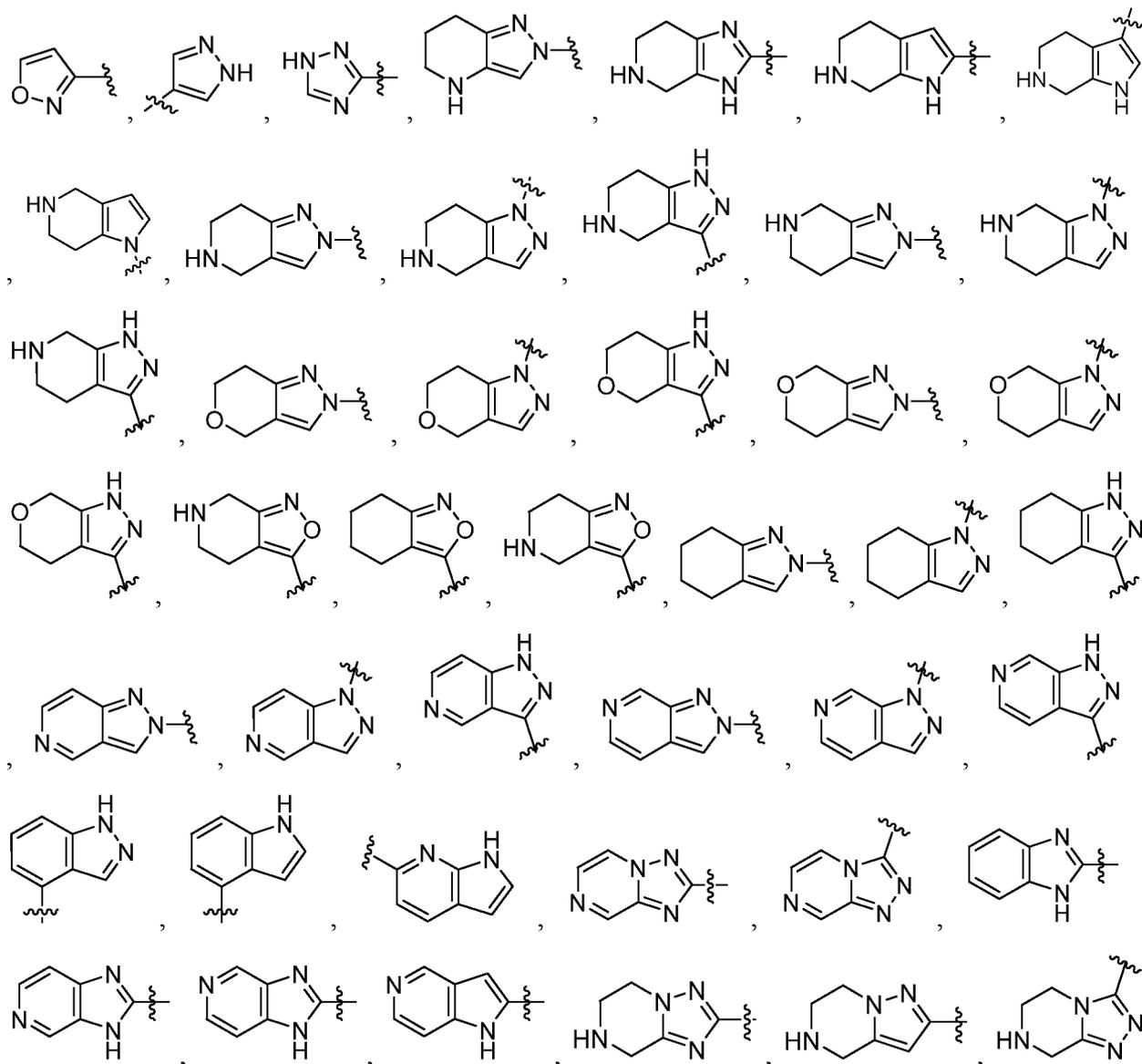
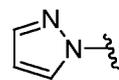
112. Способ по любому из предыдущих пунктов, где T^{2b} представляет собой 5-10-членный гетероарил.

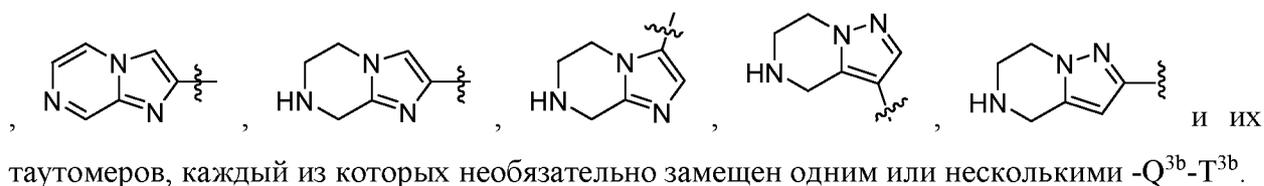




и их таутомеров, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3b}-T^{3b}$, где X^{8b} представляет собой NH, O или S, причем каждый из X^{9b} , X^{10b} , X^{11b} и X^{12b} независимо представляет собой CH или N, и по меньшей мере один из X^{9b} , X^{10b} , X^{11b} и X^{12b} представляет собой N, и кольцо A представляет собой C_5 - C_8 циклоалкил, фенил, 6-членный гетероарил или 4-8-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S.

114. Способ по любому из предыдущих пунктов, где T^{2b} выбран из





115. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый Q^{3b} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{3b} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, OR^{fb} , $C(O)R^{fb}$, $C(O)OR^{fb}$, $NR^{fb}R^{gb}$, $C(O)NR^{fb}R^{gb}$ и $NR^{fb}C(O)R^{gb}$, в которых C_3 - C_8 циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_6 алкокси.

116. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^{8b} и R^{9b} представляет собой H.

117. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый из R^{8b} и R^{9b} представляет собой H.

118. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{8b} представляет собой H.

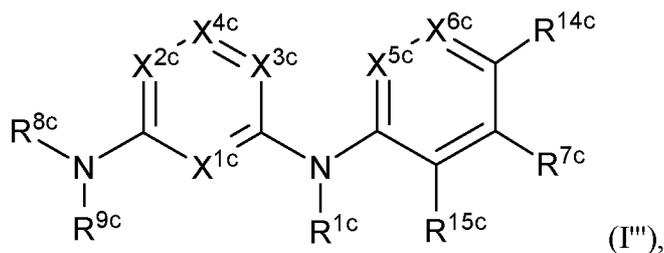
119. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{9b} представляет собой $-Q^{4b}-T^{4b}$, в котором Q^{4b} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{4b} представляет собой H, галоген, OR^{hb} , $NR^{hb}R^{ib}$, $NR^{hb}C(O)R^{ib}$, $C(O)NR^{hb}R^{ib}$, $C(O)R^{hb}$, $C(O)OR^{hb}$ или R^{S2b} , в котором R^{S2b} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, и R^{S2b} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{5b}-T^{5b}$.

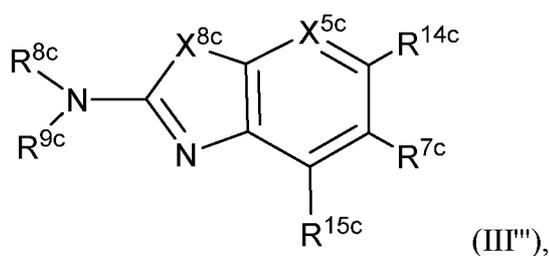
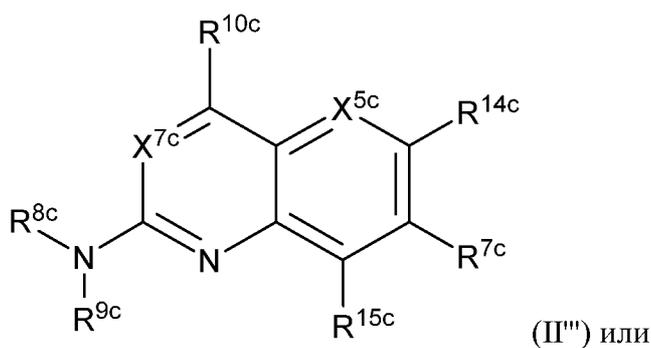
120. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый Q^{5b} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер.

121. Способ по любому из предыдущих пунктов, где каждый T^{5b} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, OR^{jb} , $C(O)R^{jb}$, $C(O)OR^{jb}$, $NR^{jb}R^{kb}$, $C(O)NR^{jb}R^{kb}$ и $NR^{jb}C(O)R^{kb}$.

122. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{9b} представляет собой C_1 - C_3 алкил.

123. Способ по п. 1, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение формулы (I'''), (II''') или (III'''):





его таутомеры и фармацевтически приемлемые соли соединений и таутомеров, где

X^{1c} представляет собой N или CR^{2c} ;

X^{2c} представляет собой N или CR^{3c} ;

X^{3c} представляет собой N или CR^{4c} ;

X^{4c} представляет собой N или CR^{5c} ;

каждый из X^{5c} , X^{6c} и X^{7c} независимо представляет собой N или CH;

X^{8c} представляет собой NR^{13c} или $CR^{11c}R^{12c}$;

R^{1c} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый из R^{2c} , R^{3c} , R^{4c} и R^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, $NR^{ac}R^{bc}$, $C(O)NR^{ac}R^{bc}$, $NR^{ac}C(O)R^{bc}$, $C(O)OR^{ac}$, $OC(O)R^{ac}$, $OC(O)NR^{ac}R^{bc}$, $NR^{ac}C(O)OR^{bc}$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^{ac} или $NR^{ac}R^{bc}$, в которых каждый из R^{ac} и R^{bc} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{6c} представляет собой $-Q^{1c}-T^{1c}$, в котором Q^{1c} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{1c} представляет собой H, галоген, циано или R^{S1c} , в котором R^{S1c} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1c} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{cc}$, $-C(O)OR^{cc}$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-NR^{cc}C(O)R^{dc}$, $-C(O)NR^{cc}R^{dc}$, $-NR^{cc}C(O)OR^{dc}$, $-OC(O)NR^{cc}R^{dc}$, $NR^{cc}R^{dc}$ или C_1 - C_6 алкоксила, в которых каждый из R^{cc} и R^{dc} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{7c} представляет собой $-Q^{2c}-T^{2c}$, в котором Q^{2c} представляет собой связь, C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино, и T^{2c} представляет собой H, галоген, циано, OR^{ec} , OR^{fc} , $C(O)R^{fc}$, $NR^{ec}R^{fc}$, $C(O)NR^{ec}R^{fc}$, $NR^{ec}C(O)R^{fc}$, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и при этом C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3c}-T^{3c}$, где каждый Q^{3c} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{3c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ec} , OR^{fc} , $C(O)R^{fc}$, $C(O)OR^{fc}$, $OC(O)R^{fc}$, $S(O)_2R^{fc}$, $NR^{fc}R^{gc}$, $OC(O)NR^{fc}R^{gc}$, $NR^{fc}C(O)OR^{gc}$, $C(O)NR^{fc}R^{gc}$ и $NR^{fc}C(O)R^{gc}$; или $-Q^{3c}-T^{3c}$ представляет собой оксо;

каждый R^{ec} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, amino, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила;

каждый из R^{fc} и R^{gc} независимо представляет собой $-Q^{6c}-T^6$, в котором Q^{6c} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкоксила, и T^6 представляет собой H, галоген, OR^{mlc} , $NR^{mlc}R^{m2c}$, $NR^{mlc}C(O)R^{m2c}$, $C(O)NR^{mlc}R^{m2c}$, $C(O)R^{mlc}$, $C(O)OR^{mlc}$, $NR^{mlc}C(O)OR^{m2c}$, $OC(O)NR^{mlc}R^{m2c}$, $S(O)_2R^{mlc}$, $S(O)_2NR^{mlc}R^{m2c}$ или R^{S3c} , в которых каждый из R^{mlc} и R^{m2c} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или $(C_1$ - C_6 алкил)- R^{S3c} , и R^{S3c} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3c} необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{7c}-T^{7c}$, где каждый Q^{7c} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{7c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{nlc} , $C(O)R^{nlc}$, $C(O)OR^{nlc}$, $OC(O)R^{nlc}$, $S(O)_2R^{nlc}$, $NR^{nlc}R^{n2c}$, $OC(O)NR^{nlc}R^{n2c}$, $NR^{nlc}C(O)OR^{n2c}$, $C(O)NR^{nlc}R^{n2c}$ и $NR^{nlc}C(O)R^{n2c}$, причем каждый из R^{nlc} и R^{n2c} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил; или $-Q^{7c}-T^{7c}$ представляет собой оксо;

R^{8c} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{9c} представляет собой $-Q^{4c}-T^{4c}$, в котором Q^{4c} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 -

С₆алкоксила, и T^{4c} представляет собой H, галоген, OR^{hc}, NR^{hc}R^{ic}, NR^{hc}C(O)R^{ic}, C(O)NR^{hc}R^{ic}, C(O)R^{hc}, C(O)OR^{hc}, NR^{hc}C(O)OR^{ic}, OC(O)NR^{hc}R^{ic}, S(O)₂R^{hc}, S(O)₂NR^{hc}R^{ic} или R^{S2c}, в которых каждый из R^{hc} и R^{ic} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, и R^{S2c} представляет собой C₃-C₈циклоалкил, C₆-C₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2c} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{5c}-T^{5c}, где каждый Q^{5c} независимо представляет собой связь или C₁-C₃алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-C₆алкокси, и каждый T^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₈циклоалкила, C₆-C₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{jc}, C(O)R^{jc}, C(O)OR^{jc}, OC(O)R^{jc}, S(O)₂R^{jc}, NR^{jc}R^{kc}, OC(O)NR^{jc}R^{kc}, NR^{jc}C(O)OR^{kc}, C(O)NR^{jc}R^{kc} и NR^{jc}C(O)R^{kc}, причем каждый из R^{jc} и R^{kc} независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил; или -Q^{5c}-T^{5c} представляет собой оксо;

R^{10c} представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₈циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый из C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₃-C₈циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, C₁-C₆алкокси, C(O)NR^{jc}R^{kc} или NR^{jc}C(O)R^{kc};

R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C₁-C₆алкила, C₂-C₆алкенила, C₂-C₆алкинила, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино или C₁-C₆алкоксила;

R^{13c} представляет собой H, C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₃-C₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; и

каждый из R^{14c} и R^{15c} независимо представляет собой H, галоген, циано, C₁-C₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C₂-C₆алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C₂-C₆алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, C₃-C₈циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или -OR^{6c}.

124. Способ по любому из предыдущих пунктов, где

X^{1c} представляет собой N или CR^{2c};

X^{2c} представляет собой N или CR^{3c};

X^{3c} представляет собой N или CR^{4c};

X^{4c} представляет собой N или CR^{5c};

каждый из X^{5c}, X^{6c} и X^{7c} независимо представляет собой N или CH;

X^{8c} представляет собой NR^{13c} или $CR^{11c}R^{12c}$;

R^{1c} представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

каждый из R^{2c} , R^{3c} , R^{4c} и R^{5c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкоксила, C_6 - C_{10} арила, OH, $NR^{ac}R^{bc}$, $C(O)NR^{ac}R^{bc}$, $NR^{ac}C(O)R^{bc}$, $C(O)OR^{ac}$, $OC(O)R^{ac}$, $OC(O)NR^{ac}R^{bc}$, $NR^{ac}C(O)OR^{bc}$, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила, где каждый из C_6 - C_{10} арила, C_3 - C_8 циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_6 алкоксила, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила и C_2 - C_6 алкинила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, OR^{ac} или $NR^{ac}R^{bc}$, в которых каждый из R^{ac} и R^{bc} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{6c} представляет собой $-Q^{1c}-T^{1c}$, в котором Q^{1c} представляет собой связь или C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо или C_1 - C_6 алкоксила, и T^{1c} представляет собой H, галоген, циано или R^{S1c} , в котором R^{S1c} представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, фенил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, и R^{S1c} необязательно замещен одним или несколькими из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, гидроксила, оксо, $-C(O)R^{cc}$, $-C(O)OR^{cc}$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-NR^{cc}C(O)R^{dc}$, $-C(O)NR^{cc}R^{dc}$, $-NR^{cc}C(O)OR^{dc}$, $-OC(O)NR^{cc}R^{dc}$, $NR^{cc}R^{dc}$ или C_1 - C_6 алкоксила, в которых каждый из R^{cc} и R^{dc} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{7c} представляет собой $-Q^{2c}-T^{2c}$, в котором Q^{2c} представляет собой связь, C_1 - C_6 алкиленовый, C_2 - C_6 алкениленовый или C_2 - C_6 алкиниленовый линкер, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, амина, моно- или диалкиламино, и T^{2c} представляет собой H, галоген, циано, OR^{ec} , OR^{fc} , $C(O)R^{fc}$, $NR^{ec}R^{fc}$, $C(O)NR^{ec}R^{fc}$, $NR^{ec}C(O)R^{fc}$, C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, и при этом C_6 - C_{10} арил, 5-10-членный гетероарил, C_3 - C_{12} циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-Q^{3c}-T^{3c}$, где каждый Q^{3c} независимо представляет собой связь или C_1 - C_3 алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C_1 - C_6 алкокси, и каждый T^{3c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{ec} , OR^{fc} , $C(O)R^{fc}$, $C(O)OR^{fc}$, $OC(O)R^{fc}$, $S(O)_2R^{fc}$, $NR^{fc}R^{gc}$, $OC(O)NR^{fc}R^{gc}$, $NR^{fc}C(O)OR^{gc}$, $C(O)NR^{fc}R^{gc}$ и $NR^{fc}C(O)R^{gc}$, или $-Q^{3c}-T^{3c}$ представляет собой оксо;

каждый R^{ec} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, амина, моно- или диалкиламино или C_1 - C_6 алкоксила;

каждый из R^{fc} и R^{gc} независимо представляет собой $-Q^{6c}-T^{6c}$, в котором Q^{6c}

представляет собой связь или C₁-С₆алкиленовый, C₂-С₆алкениленовый или C₂-С₆алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-С₆алкоксила, и T^{6c} представляет собой H, галоген, OR^{m1c}, NR^{m1c}R^{m2c}, NR^{m1c}C(O)R^{m2c}, C(O)NR^{m1c}R^{m2c}, C(O)R^{m1c}, C(O)OR^{m1c}, NR^{m1c}C(O)OR^{m2c}, OC(O)NR^{m1c}R^{m2c}, S(O)₂R^{m1c}, S(O)₂NR^{m1c}R^{m2c} или R^{S3c}, в которых каждый из R^{m1c} и R^{m2c} независимо представляет собой H или C₁-С₆алкил, и R^{S3c} представляет собой C₃-С₈циклоалкил, C₆-С₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S3c} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{7c}-T^{7c}, где каждый Q^{7c} независимо представляет собой связь или C₁-С₃алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-С₆алкокси, и каждый T^{7c} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-С₆алкила, C₂-С₆алкенила, C₂-С₆алкинила, C₃-С₈циклоалкила, C₆-С₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{n1c}, C(O)R^{n1c}, C(O)OR^{n1c}, OC(O)R^{n1c}, S(O)₂R^{n1c}, NR^{n1c}R^{n2c}, OC(O)NR^{n1c}R^{n2c}, NR^{n1c}C(O)OR^{n2c}, C(O)NR^{n1c}R^{n2c} и NR^{n1c}C(O)R^{n2c}, причем каждый из R^{n1c} и R^{n2c} независимо представляет собой H или C₁-С₆алкил; или -Q^{7c}-T^{7c} представляет собой оксо;

R^{8c} представляет собой H или C₁-С₆алкил;

R^{9c} представляет собой -Q^{4c}-T^{4c}, в котором Q^{4c} представляет собой связь или C₁-С₆алкиленовый, C₂-С₆алкениленовый или C₂-С₆алкиниленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-С₆алкоксила, и T^{4c} представляет собой H, галоген, OR^{hc}, NR^{hc}R^{ic}, NR^{hc}C(O)R^{ic}, C(O)NR^{hc}R^{ic}, C(O)R^{hc}, C(O)OR^{hc}, NR^{hc}C(O)OR^{ic}, OC(O)NR^{hc}R^{ic}, S(O)₂R^{hc}, S(O)₂NR^{hc}R^{ic} или R^{S2c}, в которых каждый из R^{hc} и R^{ic} независимо представляет собой H или C₁-С₆алкил, и R^{S2c} представляет собой C₃-С₈циклоалкил, C₆-С₁₀арил, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, и R^{S2c} необязательно замещен одним или несколькими -Q^{5c}-T^{5c}, где каждый Q^{5c} независимо представляет собой связь или C₁-С₃алкиленовый линкер, каждый необязательно замещенный одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила или C₁-С₆алкокси, и каждый T⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-С₆алкила, C₂-С₆алкенила, C₂-С₆алкинила, C₃-С₈циклоалкила, C₆-С₁₀арила, 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, 5-6-членного гетероарила, OR^{jc}, C(O)R^{jc}, C(O)OR^{jc}, OC(O)R^{jc}, S(O)₂R^{jc}, NR^{jc}R^{kc}, OC(O)NR^{jc}R^{kc}, NR^{jc}C(O)OR^{kc}, C(O)NR^{jc}R^{kc} и NR^{jc}C(O)R^{kc}, причем каждый из R^{jc} и R^{kc} независимо представляет собой H или C₁-С₆алкил; или -Q^{5c}-T^{5c} представляет собой оксо;

R^{10c} представляет собой галоген, C₁-С₆алкил, C₂-С₆алкенил, C₂-С₆алкинил, C₃-С₈циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где каждый из C₁-С₆алкила, C₂-С₆алкенила, C₂-С₆алкинила, C₃-С₈циклоалкила и 4-12-членного гетероциклоалкила необязательно замещен одним или несколькими из галогена, циано, гидроксила, оксо, amino, моно- или диалкиламино, C₁-

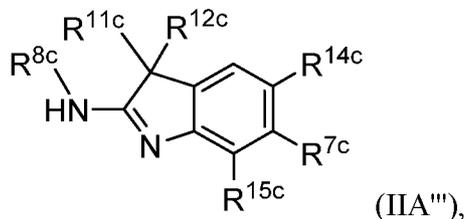
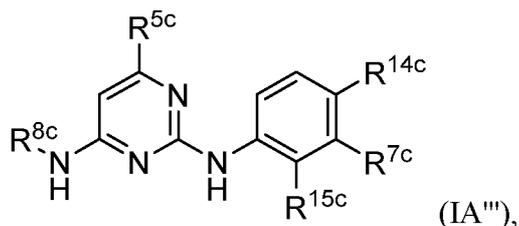
С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, С₁-С₆алкокси, C(O)NR^{jc}R^{kc} или NR^{jc}C(O)R^{kc},

R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃-С₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где С₃-С₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из галогена, С₁-С₆алкила, С₂-С₆алкенила, С₂-С₆алкинила, гидроксила, оксо, амина, моно- или диалкиламино или С₁-С₆алкоксила;

R^{13c} представляет собой H, С₁-С₆алкил, С₂-С₆алкенил, С₂-С₆алкинил, С₃-С₁₂циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; и

каждый из R^{14c} и R^{15c} независимо представляет собой H, галоген, циано, С₁-С₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, С₂-С₆алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, С₂-С₆алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, С₃-С₈циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из галогена или циано, или -OR^{6c}.

125. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором представлены формулы (IA''') или (IIA'''):



таутомер на их основе, фармацевтически приемлемая соль на их основе или фармацевтически приемлемая соль таутомера, где:

R^{8c} представляет собой С₁-С₆алкил;

R^{5c} представляет собой С₁-С₆алкил;

каждый из R^{11c} и R^{12c} независимо представляет собой С₁-С₆алкил, или R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃-С₁₂циклоалкил;

каждый из R^{14c} и R^{15c} независимо представляет собой H, галоген или С₁-С₆алкоксил;

и

R^{7c} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R^{7cS}; каждый R^{7cS} независимо представляет собой оксо, С₁-С₆алкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, где С₁-С₆алкил или 4-12-членный гетероциклоалкил

необязательно замещен одним или несколькими из оксо, С₁-С₆алкила или NR^{7cSa}R^{7cSb}, каждый из R^{7cSa} и R^{7cSb} независимо представляет собой H или С₁-С₆алкил, или R^{7cSa} и R^{7cSb} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют С₃-С₆гетероциклоалкил.

126. Способ по любому из предыдущих пунктов, где

R^{8c} представляет собой С₁-С₆алкил;

R^{5c} представляет собой С₁-С₆алкил;

каждый из R^{11c} и R^{12c} независимо представляет собой С₁-С₆алкил, или R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃-С₁₂циклоалкил;

каждый из R^{14c} и R^{15c} независимо представляет собой H, галоген или С₁-С₆алкоксил;

и

R^{7c} представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 5-10-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R^{7cS}; каждый R^{7cS} независимо представляет собой С₁-С₆алкил или 4-12-членный гетероциклоалкил, где С₁-С₆алкил или 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими NR^{7cSa}R^{7cSb}; причем каждый из R^{7cSa} и R^{7cSb} независимо представляет собой H или С₁-С₆алкил, или R^{7cSa} и R^{7cSb} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют С₃-С₆гетероциклоалкил.

127. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{8c} представляет собой метил.

128. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{5c} представляет собой изопропил.

129. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃-С₁₂циклоалкил.

130. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{11c} и R^{12c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил.

131. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой галоген.

132. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой F.

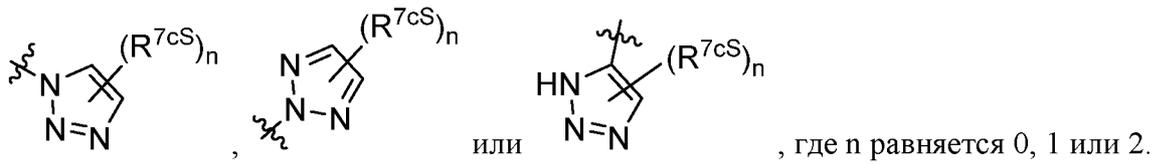
133. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой Cl.

134. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой метокси.

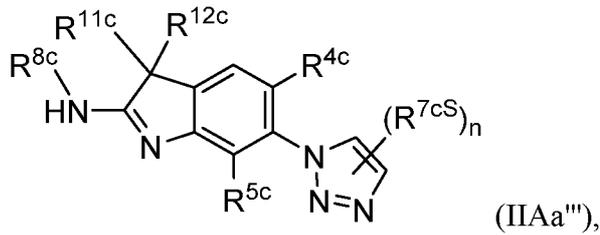
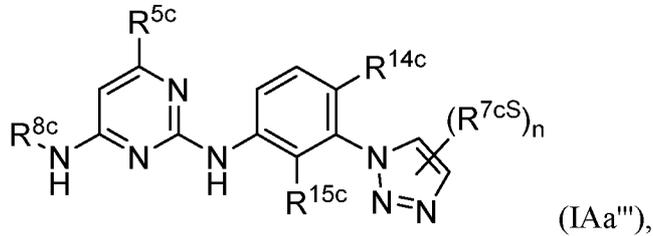
135. Способ по любому из предыдущих пунктов, где один из R^{14c} и R^{15c} представляет собой F или Cl, а другой представляет собой метокси.

136. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{7c} представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R^{7cS}.

137. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{7c} представляет собой

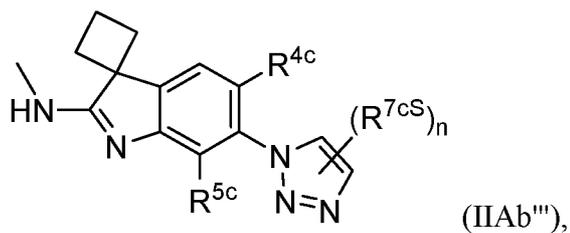
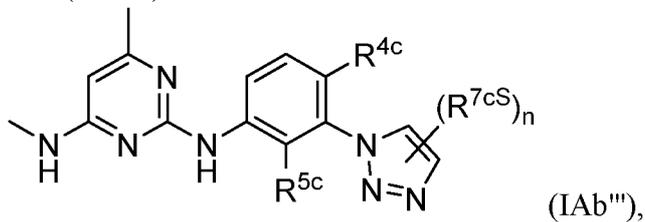


138. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором представлены формулы (IAa''') или (IIAa'''):



таутомер на их основе, фармацевтически приемлемая соль на их основе или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

139. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором представлены формулы (IAb''') или (IIAb'''):



таутомер на их основе, фармацевтически приемлемая соль на их основе или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

140. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{7c} представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R^{7cS} .

141. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой COOH.

142. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой оксо.

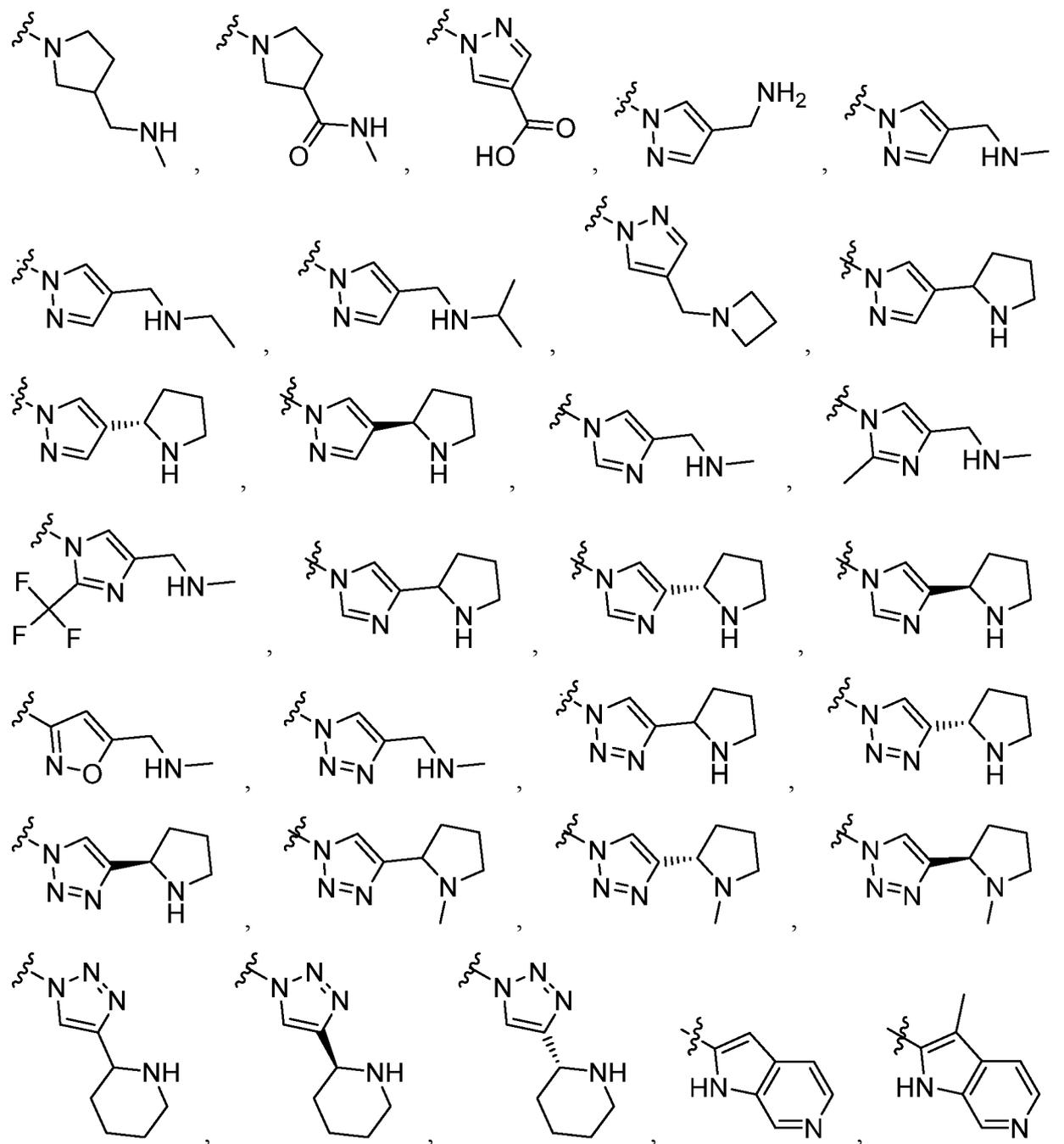
143. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил.

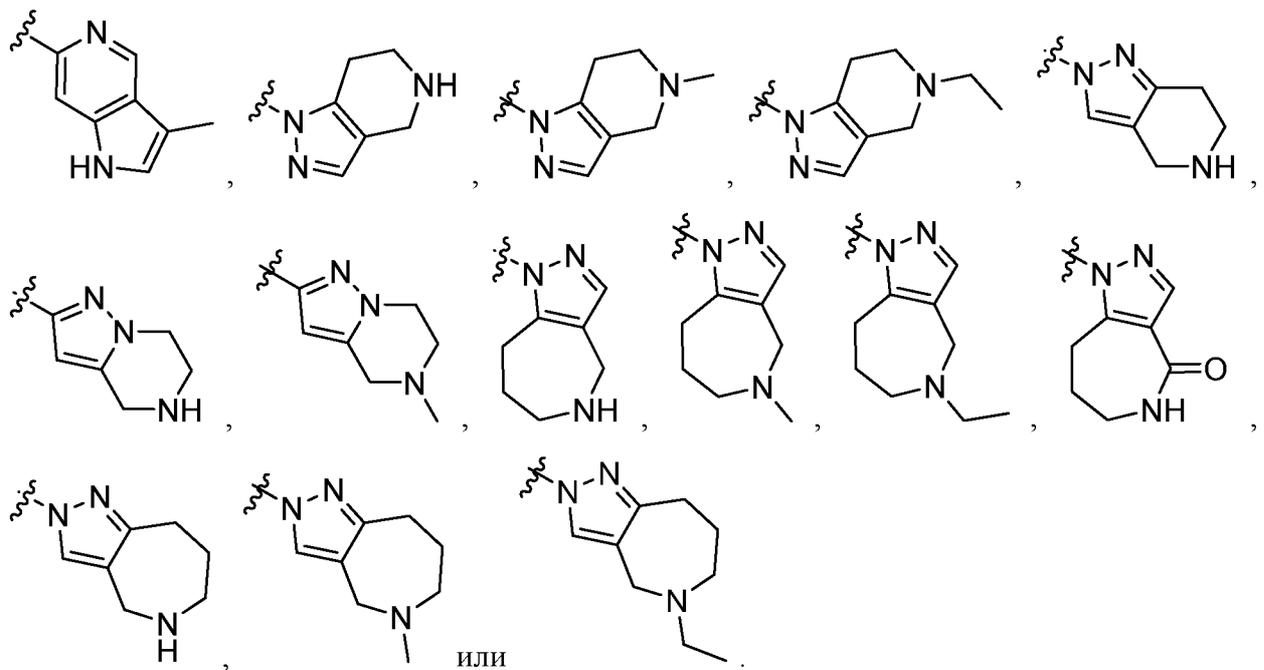
144. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой CF_3 .

145. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими из оксо или $NR^{7cSa}R^{7cSb}$.

146. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере один R^{7cS} представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими из оксо, C_1 - C_6 алкила или $NR^{7cSa}R^{7cSb}$.

147. Способ по любому из предыдущих пунктов, где R^{7c} представляет собой





148. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 выбран из соединений в таблицах 1А - 1Е, 2-4, 4А и 5 и их фармацевтически приемлемых солей.

149. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение, выбранное из соединений №№ А75, СА51, СА70, D1R, D2, D3, D4R, D5R, D6 и D7, их таутомеров, их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемых солей таутомеров.

150. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение, выбранное из соединений №№ А75, СА51, СА70, D1R, D2, D3, D4R, D5R, D6 и D7 и их фармацевтически приемлемых солей.

151. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение, выбранное из соединений №№ А75, СА51, СА70, D1R, D2, D3, D4R, D5R, D6 и D7.

152. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № А75 или его фармацевтически приемлемую соль.

153. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № А75.

154. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № СА51 или его фармацевтически приемлемую соль.

155. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № СА51.

156. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № СА70 или его фармацевтически приемлемую соль.

157. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № СА70.

158. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D1R или его фармацевтически приемлемую соль.

159. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D1R.

160. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D2 или его фармацевтически приемлемую соль.

161. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D2.

162. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D3 или его фармацевтически приемлемую соль.

163. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D3.

164. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D4R или его фармацевтически приемлемую соль.

165. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D4R.

166. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D5R или его фармацевтически приемлемую соль.

167. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D5R.

168. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D6 или его фармацевтически приемлемую соль.

169. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D6.

170. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D7 или его фармацевтически приемлемую соль.

171. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой соединение № D7.

172. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 представляет собой селективный ингибитор ЕНМТ2.

173. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение ингибитора ЕНМТ2 обеспечивает активацию или деактивацию гена, связанного с нарушением со стороны крови.

174. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ген расположен на хромосоме, выбранной из группы, состоящей из 6q24, 7, 11p15.5, 14q32, 15q11q13, 15q11.2, 20q13 и 20.

175. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение ингибитора ЕНМТ2 обеспечивает ингибирование диметилирования гистона 3 по остатку лизина 9 (т. е. H3K9me2).

176. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

177. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят одновременно, последовательно или поочередно.

178. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение ингибитора ЕНМТ2 и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств одновременно.

179. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение ингибитора ЕНМТ2 и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств одновременно.

180. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение ингибитора ЕНМТ2 и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств поочередно.

181. Способ по любому из предыдущих пунктов, где ингибитор ЕНМТ2 вводят перед введением одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

182. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводят перед введением ингибитора ЕНМТ2.

183. Способ по любому из предыдущих пунктов, где нарушение со стороны крови представляет собой серповидноклеточное заболевание (SCD).

184. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают средство, являющееся стандартом лечения, терапевтическое средство для лечения нарушения со стороны крови, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), ингибитор ДНК-метилтрансферазы (DNMT) или гипометилирующее средство, ингибитор BCL11A, ингибитор KLF, ингибитор GATA, ингибитор с-MYB, ингибитор PRMT1, ингибитор PRMT5, ингибитор LSD, ингибитор Р-селектина, иммуносупрессивное средство, противовоспалительное средство, антигистаминное средство, декарбоксилазу ароматических L-аминокислот (AADC) или ингибитор DOPA-декарбоксилазы, иммуномодулирующее лекарственное средство, ингибитор интерлейкина-1 бета, клеточный трансплантат или трансплантат, представляющий собой популяцию клеток, клиническое вмешательство, связанное с подготовкой субъекта к процедуре трансплантации, ген или белок, который индуцирует экспрессию гена-мишени или который необходим для обеспечения и/или экспрессии функциональной копии продукта гена в клетке-мишени (например, в клетке крови), или любую их комбинацию.

185. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают 6R-BH4 (дигидрохлорид сапроптерина), А-001 (вареспладиб натрия), абатацепт, абризентан, ацетаминофен, ацетилхолин, Аес-103 (ВАХ-555, 5-гидроксиметил-2-фурфурол (5-HMF)), альбутерол, алемтузумаб, альфа-липоевую кислоту, ацетил-L-карнитин, амбризентан, антитимоцитарный глобулин (ATG), аписабан, аргинин (например, бутират аргинина, гидрохлорид аргинина; непрерывно или с нагрузочными дозами), аспирин, аторвастатин, азациадин, азитромицин, бензеразид, BG-45, BMD, ВРХ-501 (ривогенлеклеуцел), AP1903 (римидуцид), будесонид, бусульфам, бусульфамекс, бутират, канакинумаб, клотримазол, кодеин, когмед, кризанлизумаб, циклофосфамид (CTX), циклоспорин, далтепарин,

децитабин, тетрагидроуридин, деферазирокс (ICL670), деферипрон, дефероксамин (DFO), дефибротид, дезлоратидин, десмопрессин, дигидроартемизинин-пиперахин (DP), дифенгидрамин, ингибитор DNMT, докозагексаеновую кислоту, эритропоэтин, гидроксимочевину, этинонат, FBS0701, цитрат фентанила, Ferriprox, флударабин, габапентин, GBT440, GCSF, генную терапию, GMI-1070, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, GSK1024850A (Синфлорикс), средство для профилактики реакции "трансплантат против хозяина" (GVHD), ингибитор HDAC, ингибитор HDAC1/2, HIDA, ICA-17043 в высокой дозе, HQK-1001, гидроморфон, гидроксимочевину, гипометилирующее средство, ICL670, Иларис, иммуноглобулин для внутривенного введения, IMR-687, вакцину (например, вакцину на основе инактивированного вируса гриппа А (H1N1)), INCB059872, цитруллин, сульфат магния, изобутирамид, кетамин, LDV/SOF, LentiGlobin BB305, леветирацетам, L-глутамин, лидокаин, L-NMMA, лозартан, ICA-17043 в низкой дозе, кетамин в низкой дозе, ингибитор LSD1, мацитентан, пидолат магния, агонист TR2/TR4, агонист DRED (комплекса, распознающего прямые повторы, связанного с конечной стадией эритропоэза), ингибитор BCL11, ингибитор с-MYB, ингибитор GATA1, ингибитор KLF, мефлохин, артезунат, мелфалан, гидрохлорид мемантина, меперидин, месну (например, Mesnex), метформин, метадон, метотрексат, метилфенидат, метилпреднизолон, преднизон, фуроат мометазона, монтелукаст (например, в комбинации с гидроксимочевинной), морфин, MP4CO, MST-188 (vepoloxamer), мофетил микофенолата (MMF), N-ацетилцистеин (NAC), ниацин-ER, NiCord (трансплантат, представляющий собой размноженные ex vivo клетки, полученные из стволовых клеток пуповины), оксид азота (например, посредством ингаляции), нитроглицерин, NKTT120 (NKT Therapeutics), NO-CO (например, посредством ингаляции и выдыхания), нубаин (гидрохлорид налбуфина), NVX-508, омега-3 жирные кислоты, тетрагидроуридин, L-цитруллин, оксипуринол, Paludrine, фолиевую кислоту, панобинонат, PDE9i, пенициллин, пентостатин, плериксафор, полонксамер 188, помалидомид, прасугрел, ингибитор PRMT1, ингибитор PRMT5, прогуанил, пропранолол, PSI697, ингибиторы RAS, r-ATG, рекомбинантный фактор стволовых клеток человека с N-концевым метионилом, риоцигуат, ривароксабан, ривипансел, Sangstat, Sanguinate, SC411, SCD-101, SCD-Omegatex, SelG1 (кризанлизумаб), севупарин, Siklos (гидроксикарбамид), силденафил, симвастатин, сиролimus, бикарбонат натрия, нитрит натрия, SPD602 (FBS0701, SSP-004184), сульфадоксин и пириметамин, синтетические активаторы транскрипции с цинковыми пальцами, такролимус, трет-бутилгидрохинон, tDCS плюс PES, тиотепу, Тимоглобулин, тикагрелор, TLI, треосульфат, Тританрикс-НерВ/Hib, нефракционированный гепарин, средство для вакцинации (например, Polio Sabin, Превенар, Пневмо 23), vepoloxamer, витамин D3, воринонат или зилеутон или любую их комбинацию.

186. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение ингибитора EHMT2 и одного или нескольких дополнительных терапевтических средств приводит к панклеточной индукции HbF.

187. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают средство, индуцирующее HbF.

188. Способ по любому из предыдущих пунктов, где средство, индуцирующее HbF, не представляет собой средство, обеспечивающее панклеточную индукцию HbF.

189. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают средство, обеспечивающее панклеточную индукцию HbF.

190. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств не предусматривают средство, обеспечивающее панклеточную индукцию HbF.

191. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают гидроксимочевину.

192. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор Pan-HDAC.

193. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают энтинонат, воринонат или панобинонат.

194. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC.

195. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC 1/2.

196. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают Acethylon ACY-957.

197. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор HDAC 3.

198. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают Acethylon BG-45.

199. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор DNMT1.

200. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают децитабин.

201. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор декарбоксилазы.

202. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают бензеразид.

203. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают иммуномодулятор.

204. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают помалидомид.

205. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают индуктор FOXO-3.

206. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают метформин.

207. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают ингибитор фосфодиэстеразы 9.

208. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств предусматривают PDE9.

209. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств представляют собой гидроксимочевину.

210. Способ по любому из предыдущих пунктов, где одно или несколько дополнительных терапевтических средств представляют собой L-глутамин.

211. Ингибитор ЕНМТ2, указанный в любом из предыдущих пунктов, для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови.

212. Ингибитор ЕНМТ2, указанный в любом из предыдущих пунктов, для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови, где нарушение со стороны крови представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитемию, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железodefицитную анемию, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию (дефицит В12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), венозную тромбозную эмболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмоцитарную лимфому).

213. Ингибитор ЕНМТ2, указанный в любом из предыдущих пунктов, для применения в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови.

214. Ингибитор ЕНМТ2, указанный в любом из предыдущих пунктов, для применения в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови, где нарушение со стороны крови представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитемию, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железodefицитную анемию, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию (дефицит В12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТР), венозную тромбоземболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмоцитарную лимфому).

215. Применение ингибитора ЕНМТ2, указанного в любом из предыдущих пунктов, в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови.

216. Применение ингибитора ЕНМТ2, указанного в любом из предыдущих пунктов, в изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови, где нарушение со стороны крови представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитемию, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железodefицитную анемию, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую

лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию (дефицит В12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), венозную тромбоэмболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмочитарную лимфому).

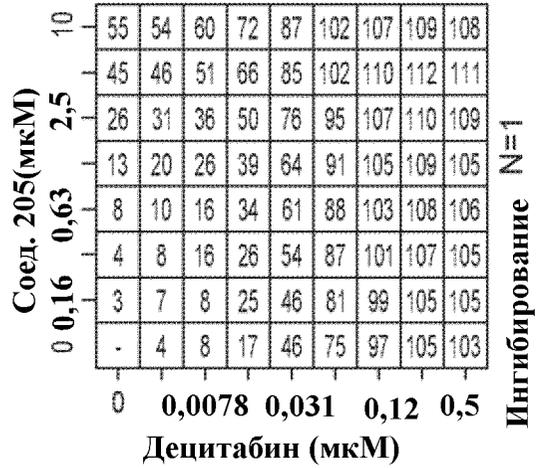
217. Применение ингибитора ЕНМТ2, указанного в любом из предыдущих пунктов, в изготовлении лекарственного препарата для применения в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови.

218. Применение ингибитора ЕНМТ2, указанного в любом из предыдущих пунктов, в изготовлении лекарственного препарата для применения в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови, где нарушение со стороны крови представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемию, апластическую анемию, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемию Даймонда-Блекфена, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальную тромбоцитемию, анемию Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическую анемию, гемофилию, наследственный сфероцитоз, лимфому Ходжкина, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железodefицитную анемию, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопению, мастоцитоз, моноклональную гаммапатию, множественную миелому, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные неоплазмы (MPN), неходжкинскую лимфому, ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), пернициозную анемию (дефицит В12), истинную полицитемию, порфирию, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), легочную эмболию (PE), синдром Швахмана-Даймонда (SDS), серповидноклеточное заболевание (SCD), талассемию, тромбоцитопению, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), венозную тромбоэмболию, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемию Вальденстрема (лимфоплазмочитарную лимфому).

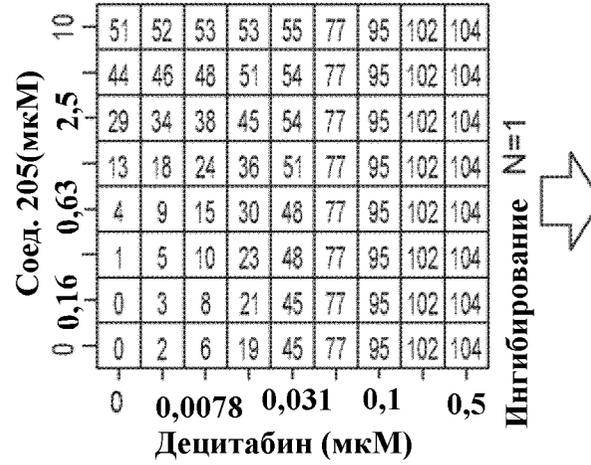
По доверенности

Фигура 1А

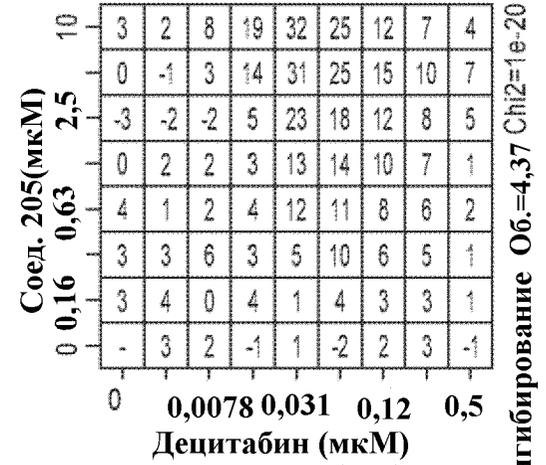
Матрица доз



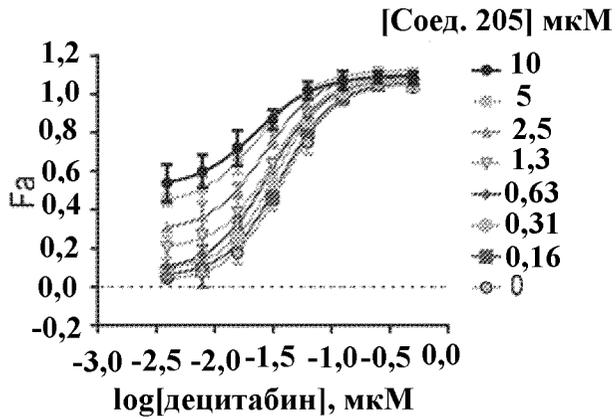
Модель Леве



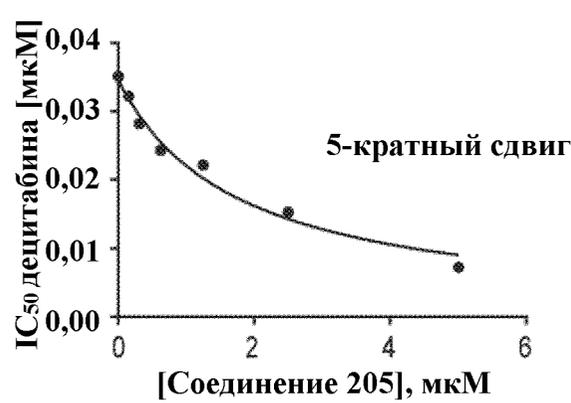
Избыток по Леве



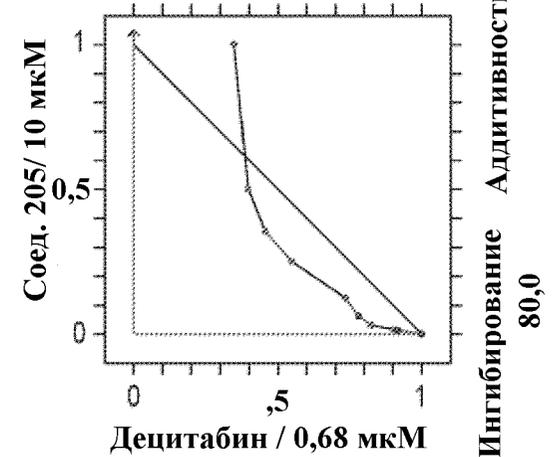
Клеточная линия SKM-1



Клеточная линия SKM-1: график сдвига IC50

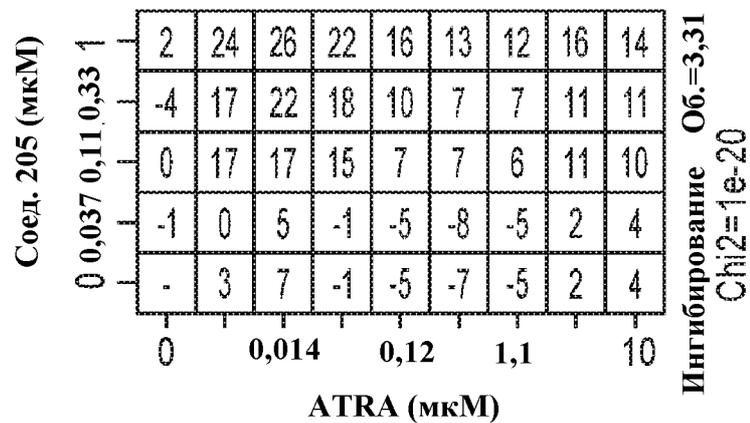
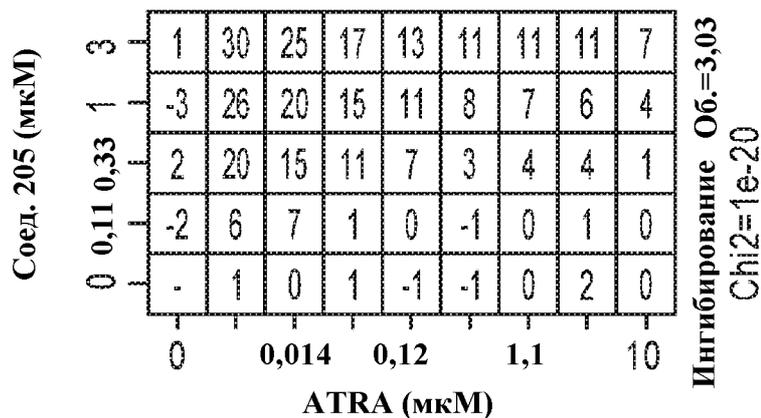
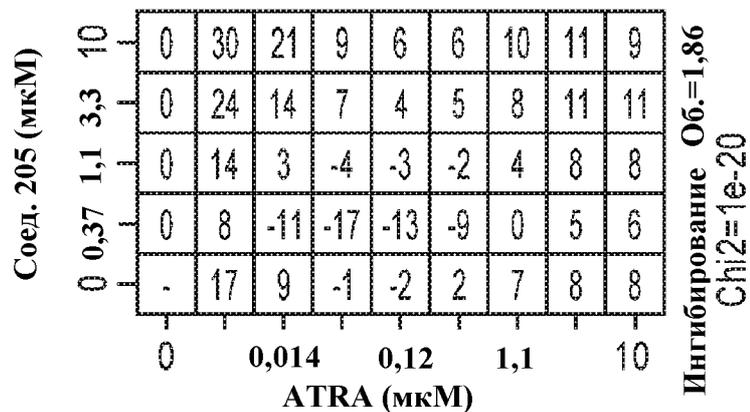


Изоболограмма

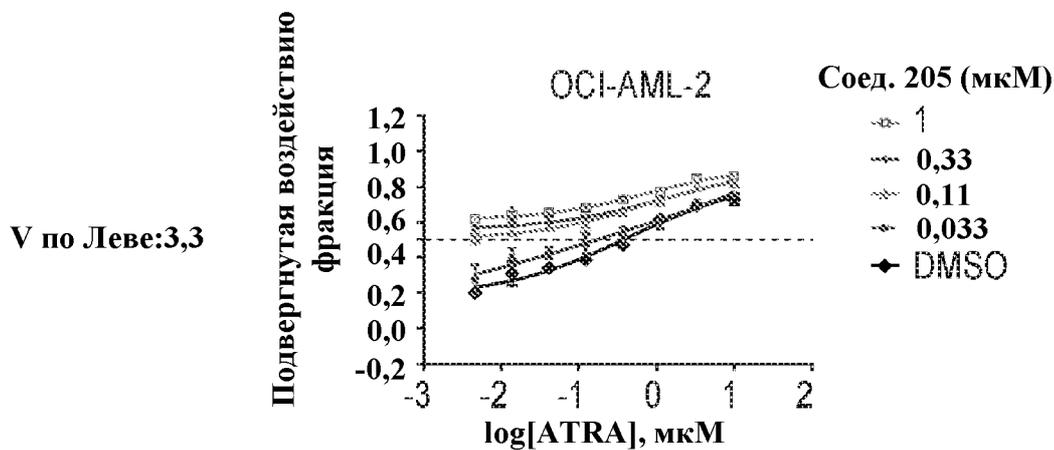
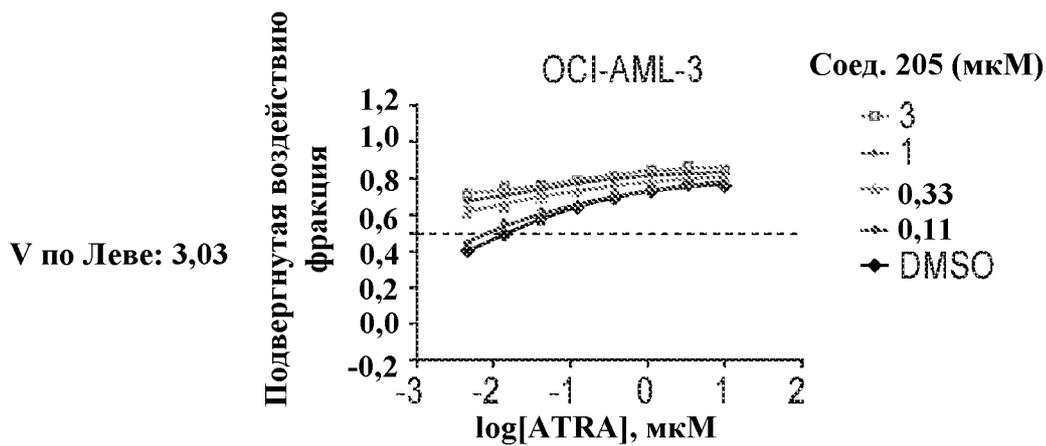
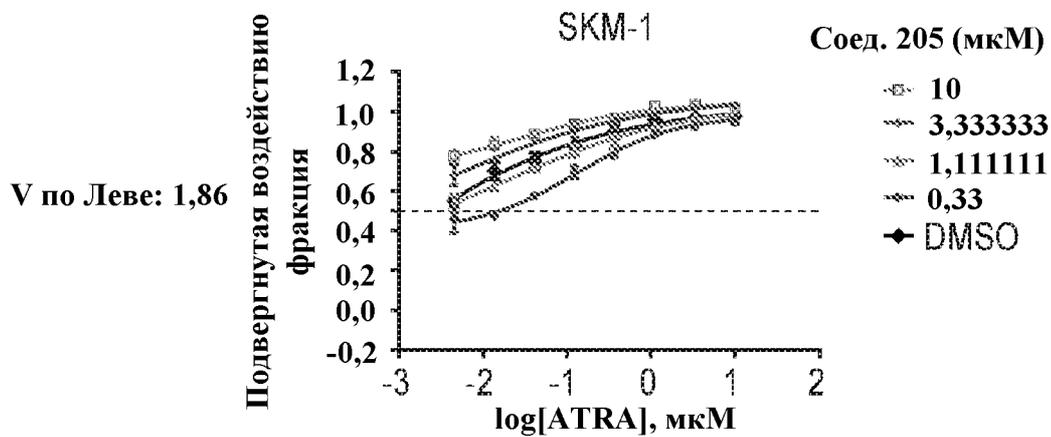


Фигура 1В

Избыток по Лево

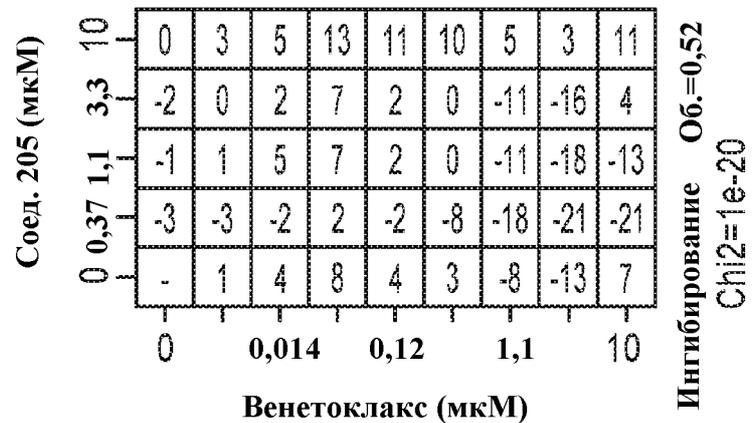


Фигура 1В (продолж.)

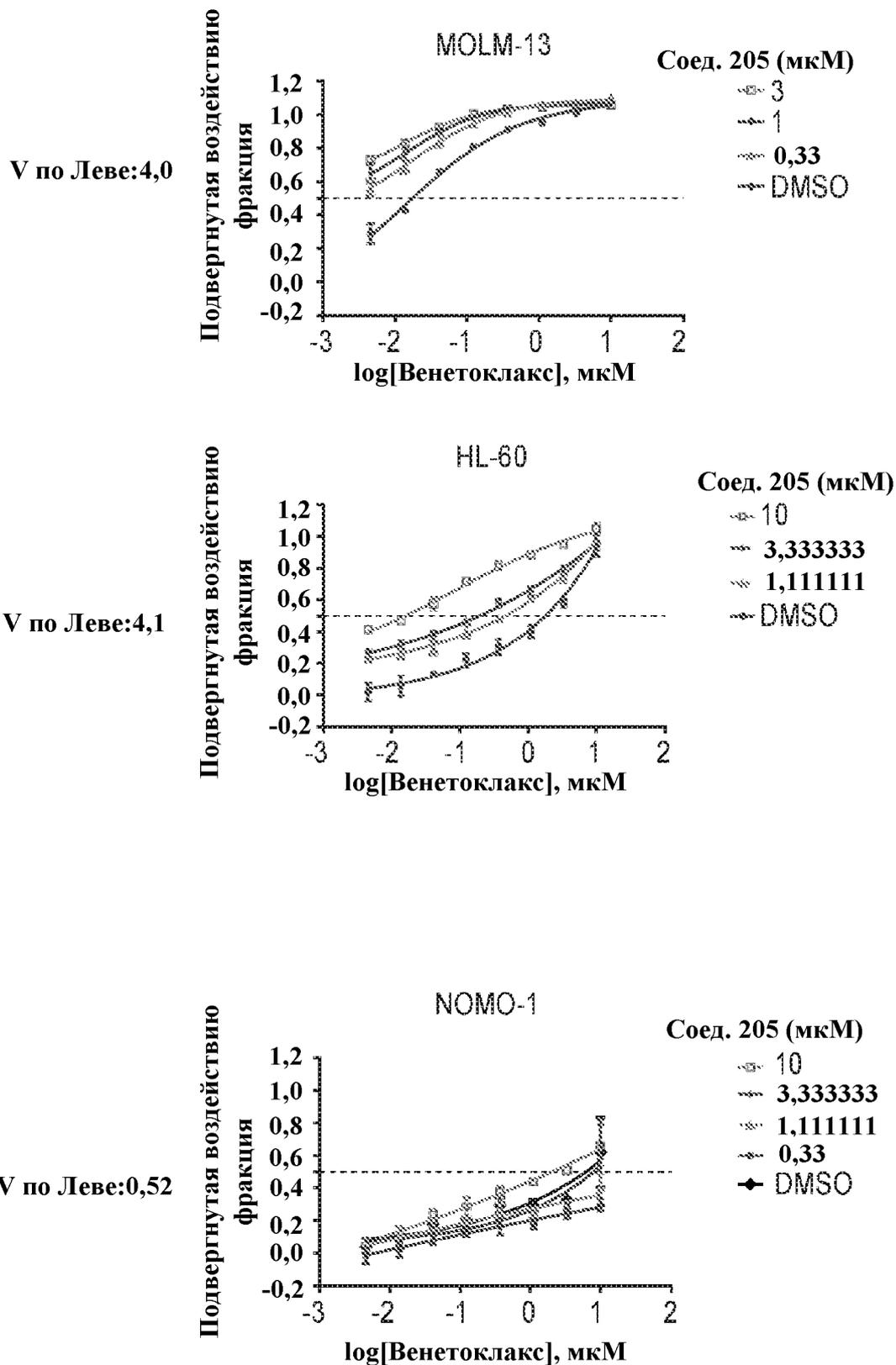


Фигура 1С

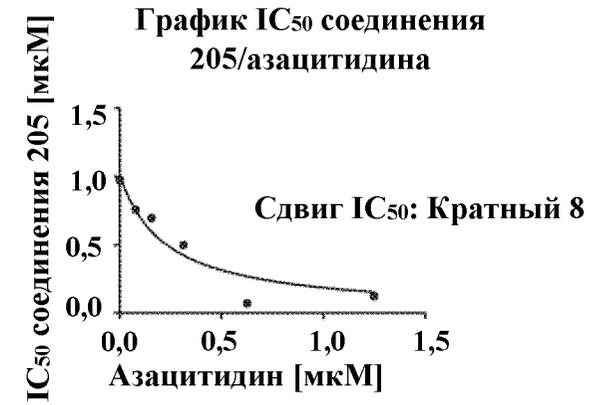
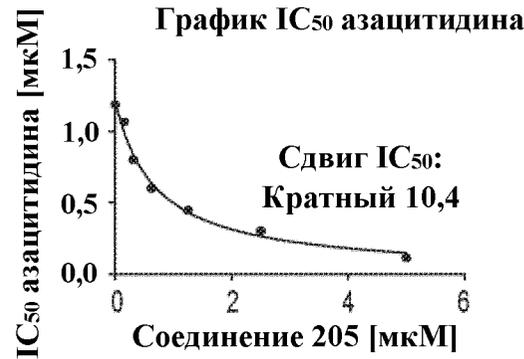
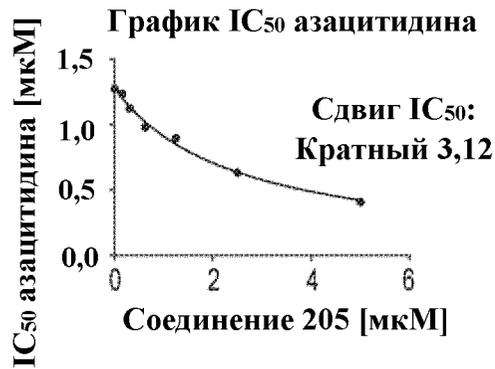
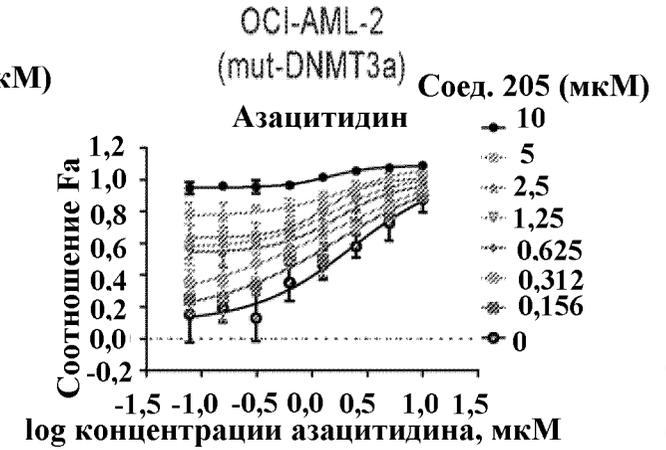
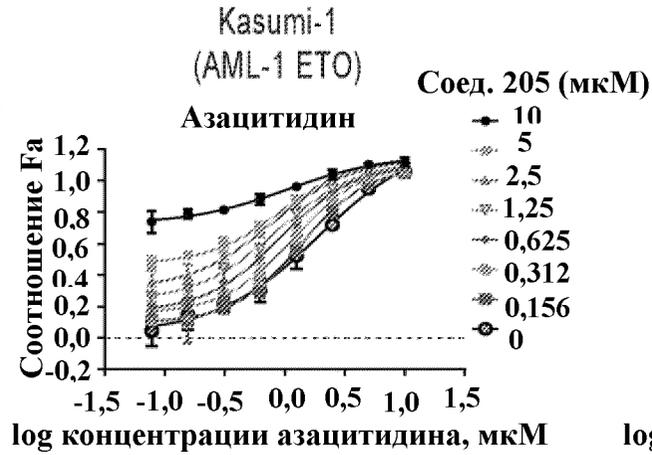
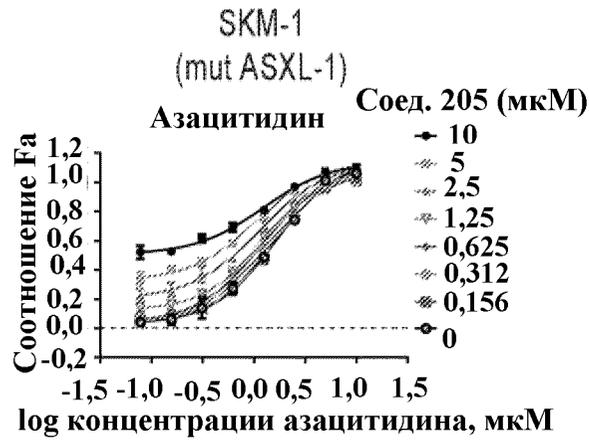
Избыток по Леве



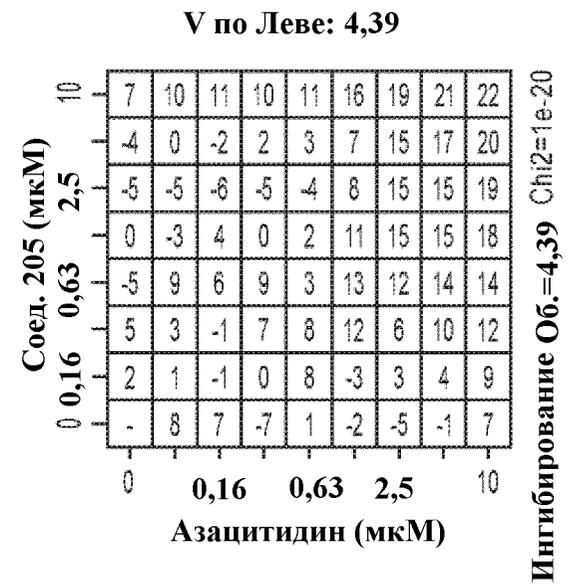
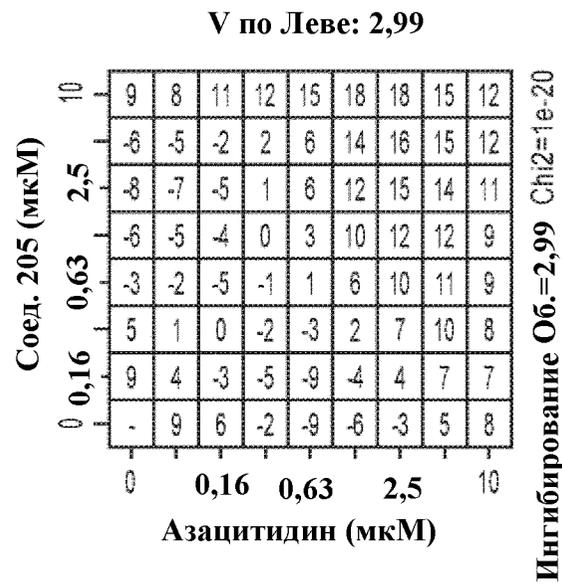
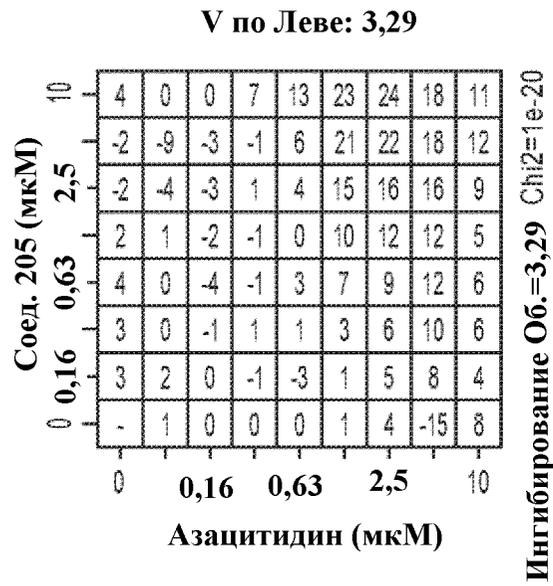
Фигура 1С (продолж.)



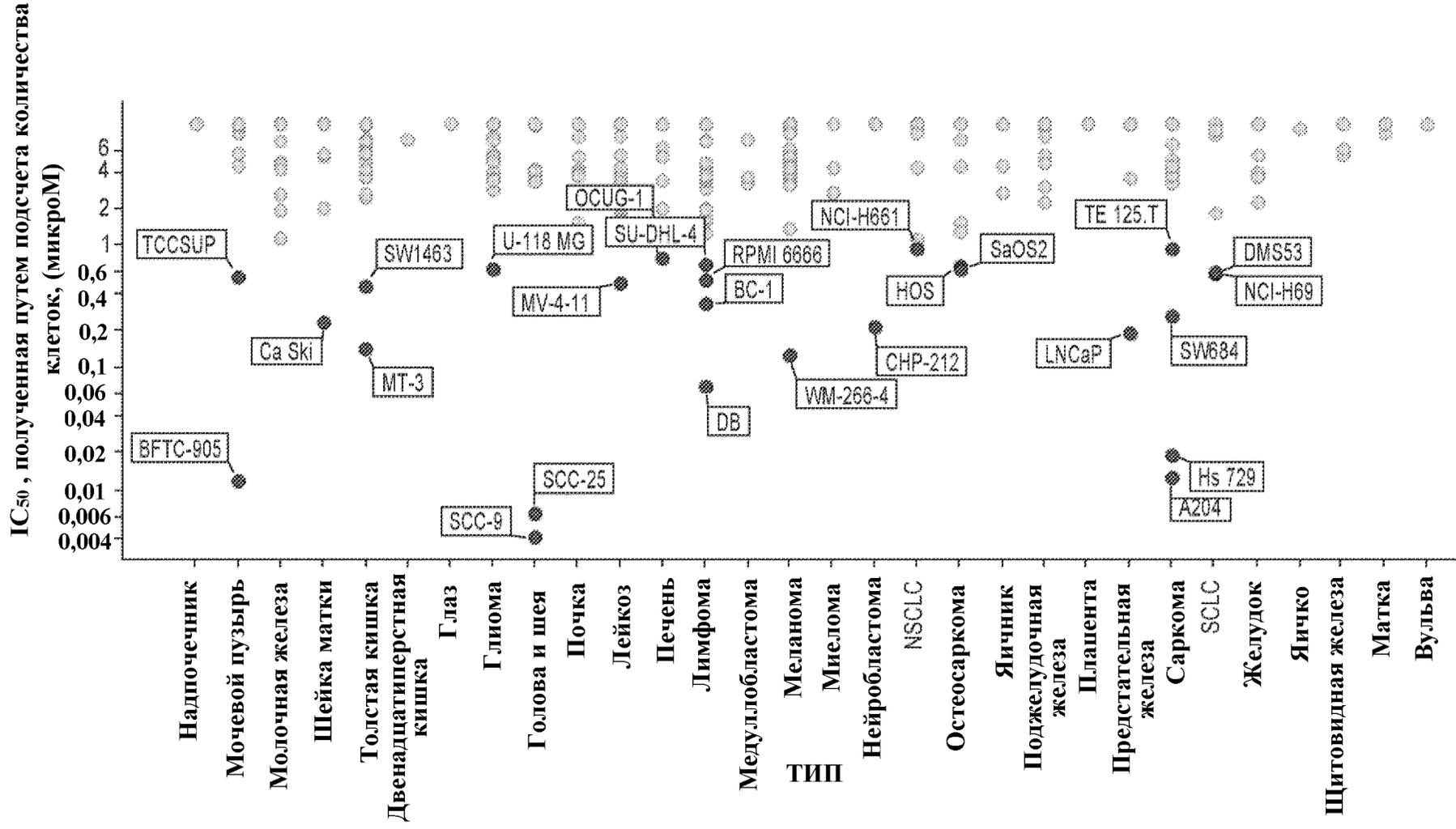
Фигура 1D



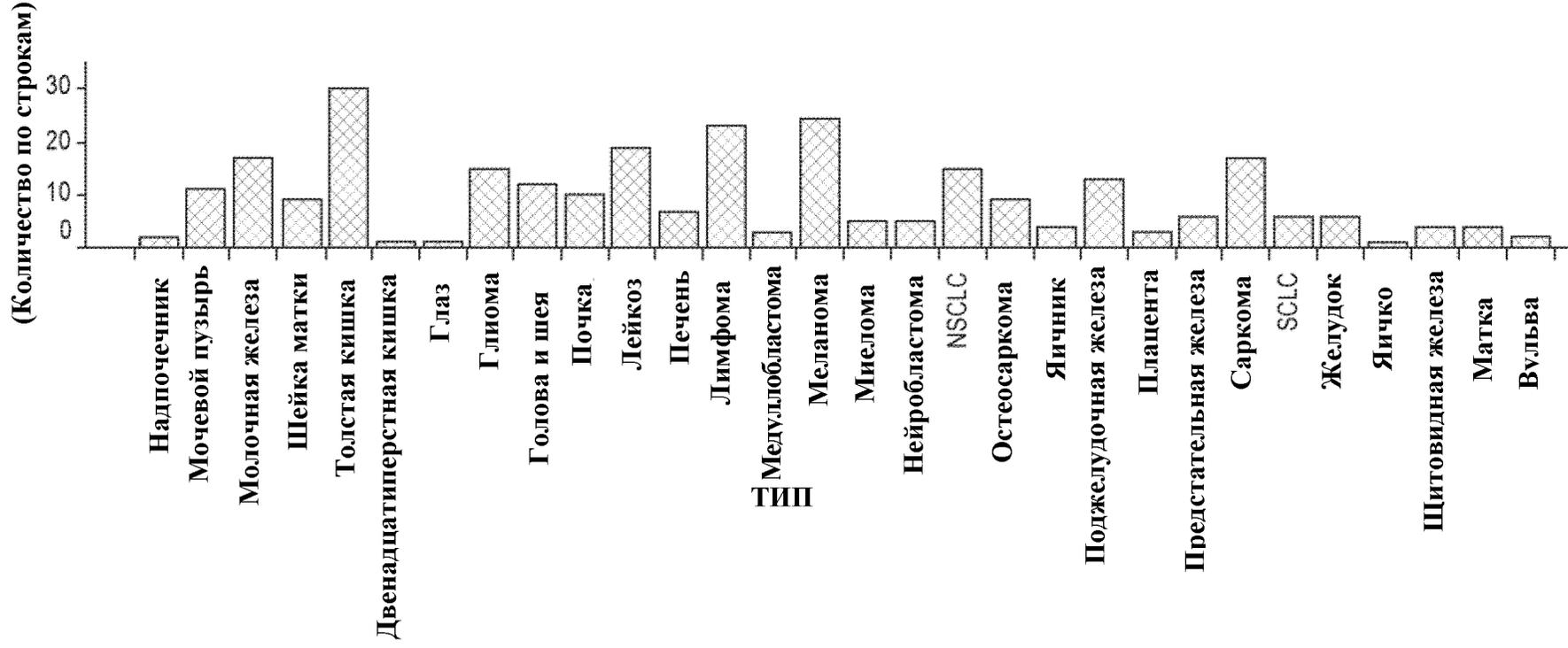
Фигура 1D (продолж.)



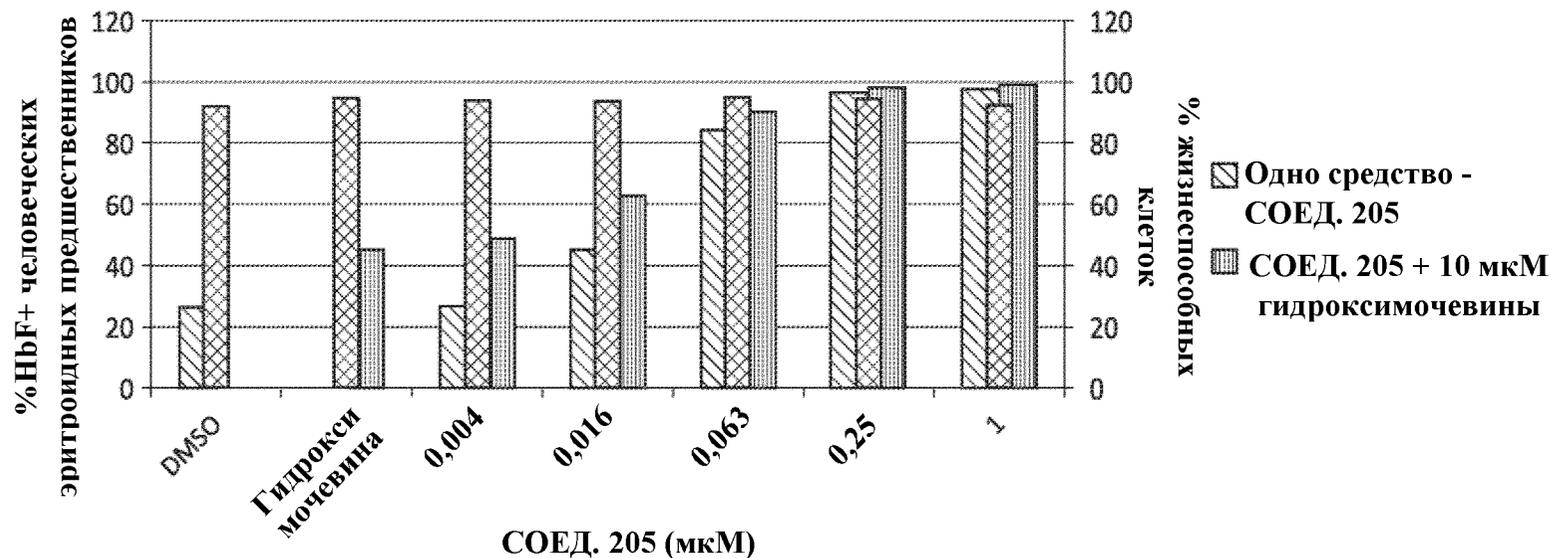
Фигура 2А



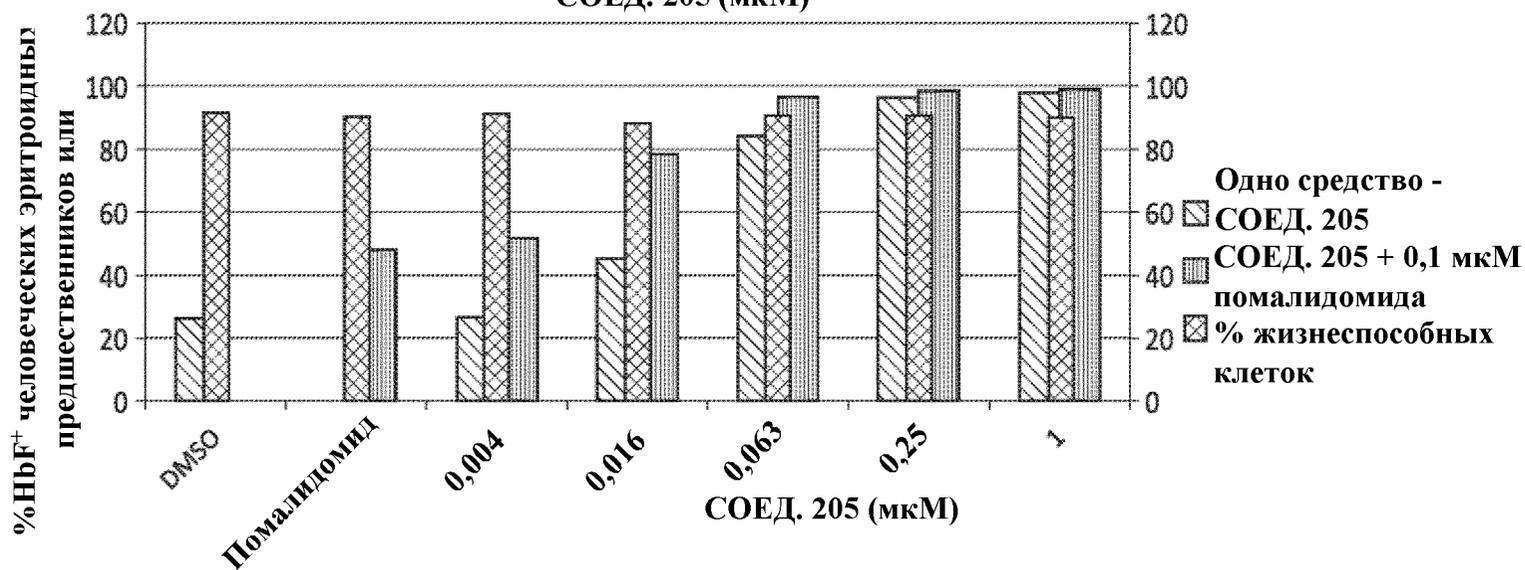
Фигура 2В



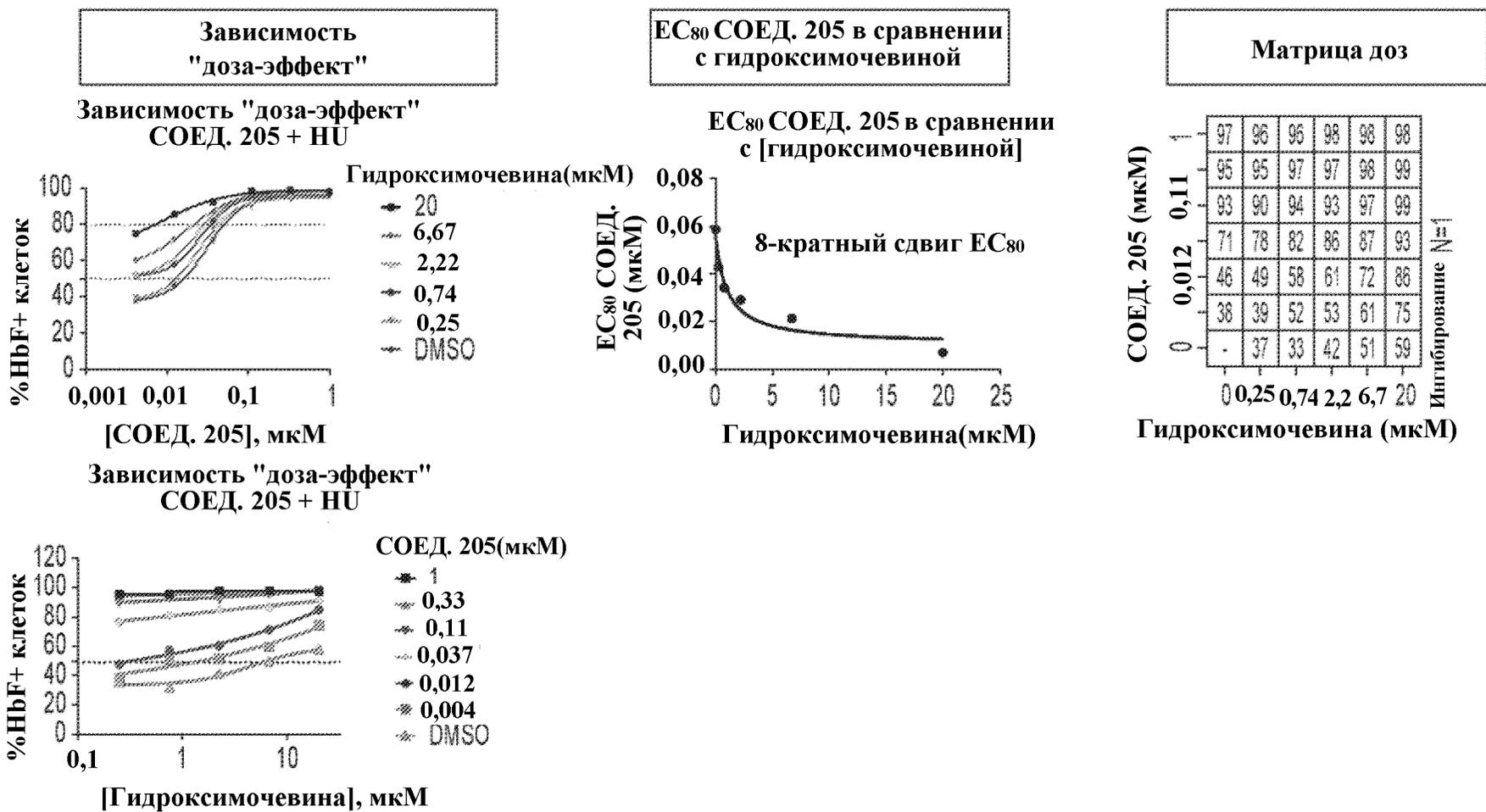
Фигура 3А



Фигура 3В



Фигура 4

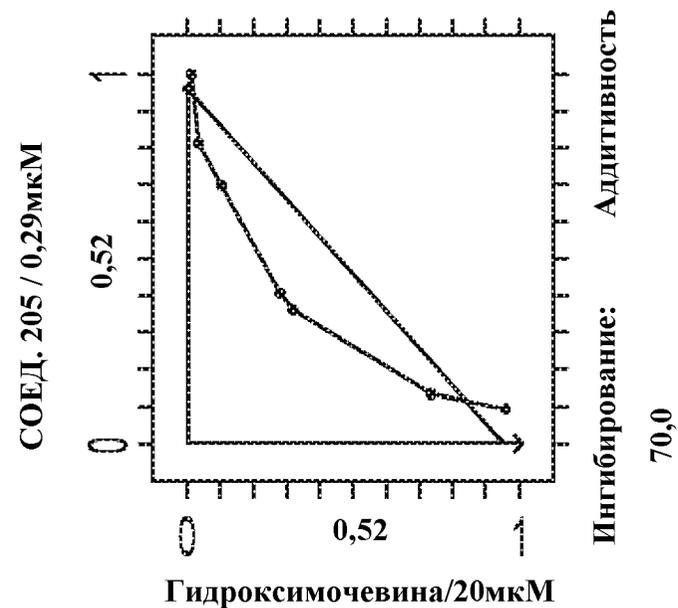
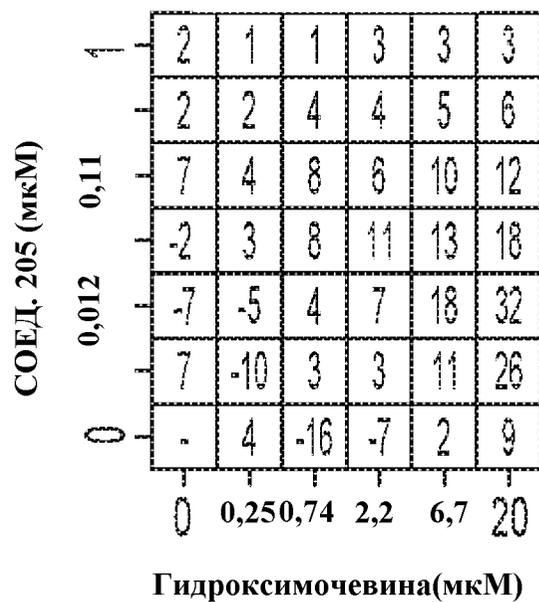


Фигура 4 (продолж.)

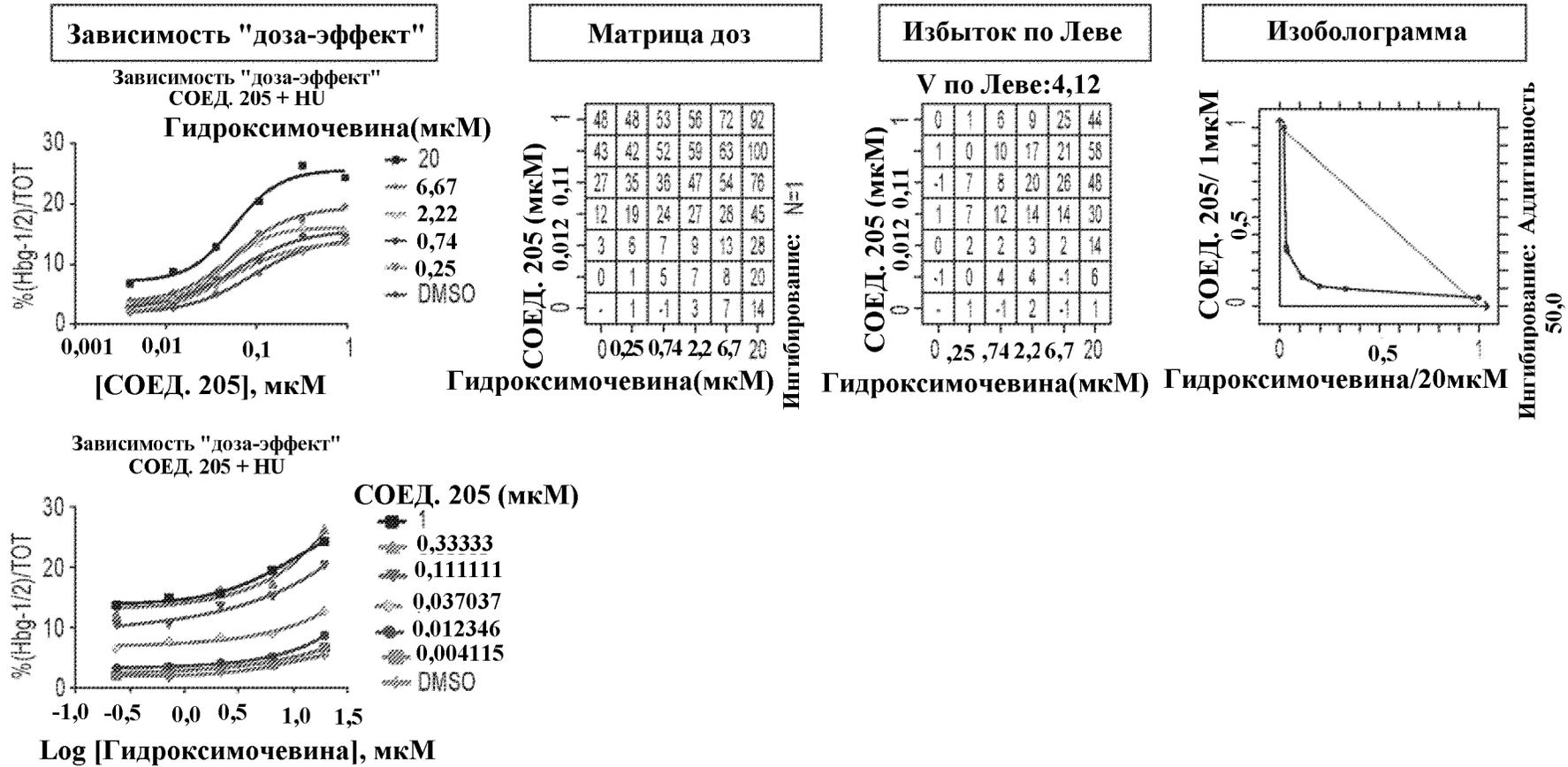
Избыток по Лево

Изоболограмма

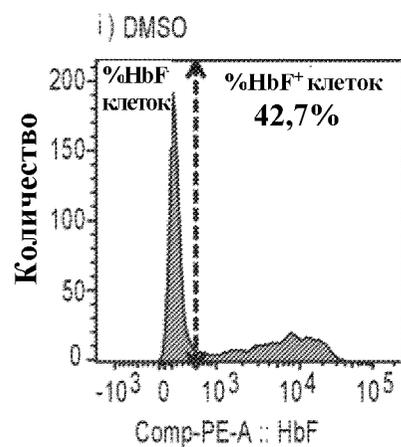
V по Лево: 2,17



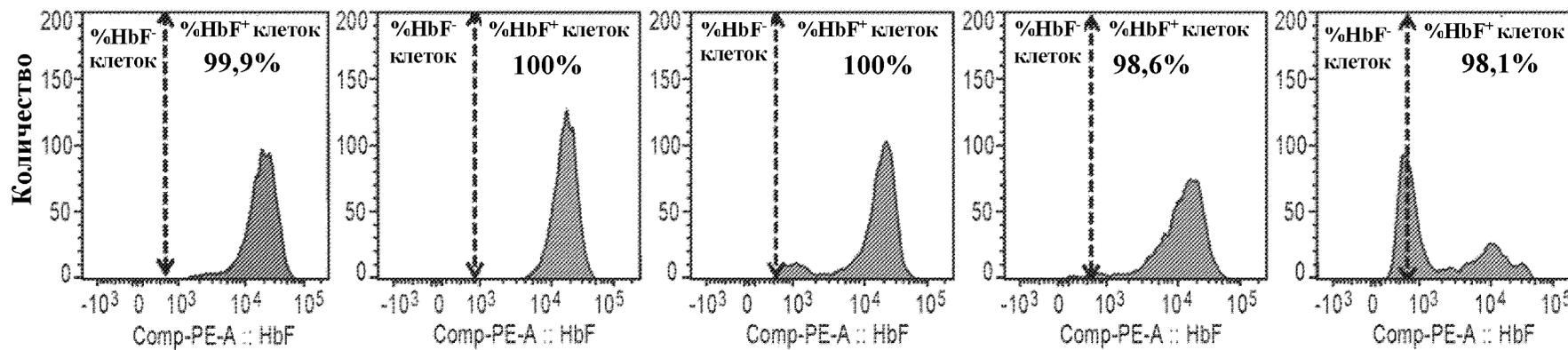
Фигура 5



Фигура 6



ii) 1 мкМ СОЕД. D5R iii) 0,3 мкМ СОЕД. D5R iv) 0,1 мкМ СОЕД. D5R v) 0,1 мкМ СОЕД. D5R vi) 0,012 мкМ СОЕД. D5R



Фигура 7

