

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091337 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.24

(22) Дата подачи заявки
2018.11.29

(51) Int. Cl. A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
C07C 255/00 (2006.01)
C07C 307/02 (2006.01)
C07C 317/50 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ГИСТОНАЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗ СЕМЕЙСТВА MYST

(31) 62/592,215

(32) 2017.11.29

(33) US

(86) PCT/US2018/063110

(87) WO 2019/108824 2019.06.06

(71) Заявитель:

ЭПИЗАЙМ, ИНК. (US)

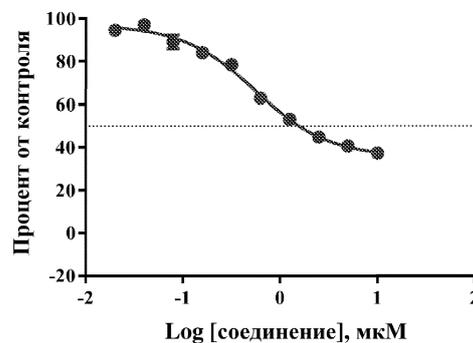
(72) Изобретатель:

Харви Даррен Мартин, Кэмпбелл
Джон Эммерсон, Дункан Кеннет
Уилльям (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предусмотрены соединения, их фармацевтически приемлемые композиции и способы их применения.



Относительное значение
IC₅₀ в мкМ

	3 ч.
IC ₅₀	0,5627

A1

202091337

202091337

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563074EA/022

ИНГИБИТОРЫ ГИСТОНАЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗ СЕМЕЙСТВА MYST

Краткое описание

[1] Ацетилирование белка вовлечено в несколько клеточных процессов. Сообщалось, что ацетилирование лизина модулирует (например, ингибирует) другие модификации белка, такие как метилирование и убиквитинирование, модифицирует стабильность белка, изменяет внутриклеточную локализацию или изменяет спектр взаимодействующих белков.

[2] Некоторые аспекты настоящего изобретения основаны на определении важности гистонацетилтрансфераз, таких как лизинацетилтрансферазы (КАТ), и, в частности, гистонацетилтрансфераз семейства MYST в возникновении и/или прогрессировании некоторых заболеваний и нарушений, например, при раке.

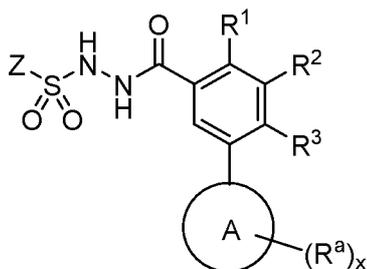
[3] Некоторые аспекты настоящего изобретения включают определение того, что КАТ семейства MYST представляют собой важную мишень для модуляции активности КАТ семейства MYST, например активности КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8, *in vitro* и *in vivo*, в том числе, например, в клиническом контексте, например, для средств противораковой терапии. В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрено, что КАТ семейства MYST являются терапевтическими мишенями при заболеваниях и состояниях, характеризующихся aberrантной активностью таких КАТ, например повышенной активностью КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8 по сравнению с соответствующей активностью, наблюдаемой в здоровых клетках, тканях или при нормальных непатологических состояниях.

[4] Некоторые аспекты настоящего изобретения предусматривают, что КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8, являются терапевтическими мишенями при различных видах рака. Некоторые аспекты настоящего изобретения основаны на определении того, что активность КАТ семейства MYST (например, КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8) в раковых клетках является важной для выживаемости и/или пролиферации клеток. Некоторые аспекты настоящего изобретения предусматривают способы и стратегии ингибирования выживаемости и/или пролиферации клеток, например неопластических или злокачественных клеток, включающие приведение таких клеток в контакт с ингибитором КАТ семейства MYST, например, путем приведения таких клеток в контакт с ингибитором, который ингибирует КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 или КАТ-8 или любую их комбинацию, *in vitro* или *in vivo*, например, путем введения ингибитора субъекту, несущему такие клетки или опухоль, содержащую такие клетки.

[5] Таким образом, настоящее изобретение предусматривает некоторые виды терапии, пригодные для лечения заболеваний или состояний, характеризующихся aberrантной активностью КАТ семейства MYST (например, КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8), таких как различные виды рака. Способы и композиции, предусмотренные

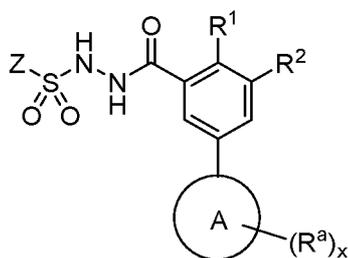
настоящим изобретением, могут быть применимы, например, для лечения широкого ряда солидных опухолей и/или гематологических злокачественных новообразований.

[6] В некоторых аспектах данного изобретения предложены соединения и их фармацевтически приемлемые композиции, которые являются ингибиторами лизинацетилтрансфераз (КАТ) семейства MYST. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает ингибиторы КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8. Такие соединения характеризуются общей формулой I':



I',

или предусматривают их фармацевтически приемлемую соль, где каждое из колец А, Z, R¹, R², R³, R^a и x, относящихся к формуле I', приведенной выше, является таким, как определено и описано в вариантах осуществления в данном документе. Такие соединения также характеризуются общей формулой I:



I,

или предусматривают их фармацевтически приемлемую соль, где каждое из колец А, Z, R¹, R², R^a и x, относящихся к формуле I, приведенной выше, является таким, как определено и описано в вариантах осуществления в данном документе.

[7] В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые композиции пригодны для лечения различных заболеваний, нарушений или состояний, характеризующихся, ассоциированных с или опосредованных активностью КАТ, например активностью КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8. Такие заболевания, нарушения или состояния включают те, что описаны в данном документе.

[8] Соединения, представленные в данном изобретении, также пригодны для исследования КАТ семейства MYST при биологических и патологических явлениях и сравнительной оценки новых ингибиторов КАТ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[9] На **фигуре 1** представлен график, изображающий ингибирование

ацетилирования НЗК23 в клеточной линии CAL-120 человека с помощью соединения А-30.

Определения

[10] Соединения по настоящему изобретению включают те, что описаны в целом выше, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, раскрытыми в данном документе. Как используется в данном документе, будут применяться следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Справочник по химии и физике, 75-е изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[11] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных)) форм структуры; например, R- и S-конфигураций для каждого асимметричного центра, Z- и E-изомеров с двойной связью и Z- и E-конформационных изомеров. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение соединений, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. В объем настоящего изобретения попадают, например, соединения с данными структурами, включая замену водорода дейтерием или тритием или замену углерода на обогащенный ¹³C или ¹⁴C углерод. Такие соединения пригодны, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

[12] Комбинации заместителей и переменных, предусмотренных настоящим изобретением, представляют собой только те, которые приводят к образованию стабильных соединений. Термин "стабильный", как используется в данном документе, относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для обеспечения их изготовления, и которая обеспечивает сохранение целостности соединения в течение достаточного периода времени, чтобы оно было пригодным для целей, подробно описанных в данном документе (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту).

[13] Изложение списка химических групп в любом определении переменной в данном документе включает определения этой переменной как любой отдельной группы или комбинации перечисленных групп. Изложение варианта осуществления для переменной в данном документе включает этот вариант осуществления в качестве любого

отдельного варианта осуществления или в сочетании с любыми другими вариантами осуществления или его частями.

[14] **Введение.** Как используется в данном документе, термин "введение" обычно относится к введению композиции субъекту или в систему. Обычным специалистам в данной области техники будет известен ряд путей, которые, при соответствующих условиях, можно использовать для введения субъекту, например человеку. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть системным или локальным. В некоторых вариантах осуществления введение может быть энтеральным или парентеральным. В некоторых вариантах осуществления введение можно осуществлять с помощью инъекции (например, внутримышечной, внутривенной или подкожной инъекции). В некоторых вариантах осуществления инъекция может включать болюсную инъекцию, капельное вливание, перфузию или инфузию. В некоторых вариантах осуществления введение может быть местным. Специалистам в данной области техники будут известны соответствующие пути введения для применения с конкретными средствами терапии, описанными в данном документе, например, из перечисленных на www.fda.gov, которые включают аурикулярный (ушной), буккальный, конъюнктивальный, кожный, дентальный, эндоцервикальный, эндосинусиальный, эндотрахеальный, энтеральный, эпидуральный, экстраамниотический, экстракорпоральный, интерстициальный, внутрибрюшинный, внутриамниотический, внутриартериальный, внутрисуставный, интрабилиарный, внутрибронхиальный, интрабурсальный, внутрисердечный, внутрихрящевой, внутрихвостовой, интракавернозный, внутripолостной, внутричерепальный, интрацистернальный, внутривошничный, внутрикоронарный, в пещеристые тела, внутрикожный, внутридисковый, внутripротоковый, интрадуоденальный, интрадуральный, внутривидермальный, внутripищеводный, внутрижелудочный, внутридесенный, внутривоагочовый, внутripросветный, внутривлмфатический, интрамедуллярный, межоболочечный, внутримышечный, внутривглазной, внутривяичниковый, внутривперикардильный, интраперитонеальный, внутривлевральный, внутрив предстательной железы, внутривлегочный, внутривсинусный, внутривпозвоночный, внутривсиновильный, внутривсухожильный, интратестиккулярный, интратекальный, внутривгрудной, интратубулярный, внутривпухолевый, интратимпанальный, внутривматочный, внутривсосудистый, внутриввенный, внутриввенный болюс, внутриввенное капельное вливание, внутривжелудочковй, интравитреальный, ларингеальный, назальный, назогастральный, офтальмический, пероральный, орофарингеальный, парентеральный, чрескожный, периартикулярный, перидуральный, периневральный, периодонтальный, ректальный, респираторный (например, ингаляция), ретробульбарный, в мягкие ткани, субарахноидальный, субконъюктивальный, подкожный, подъязычный, подслизистый, местный, трансдермальный, чресслизистый, трансплацентарный, транстрахеальный, мочеточниковый, уретральный или вагинальный. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать электроосмос, гемодиализ, инфльтрацию, ионтофорез,

орошение и/или наложение герметичной повязки. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать введение доз, которое представляет собой прерывистое (например, множество доз, разделенных по времени) и/или периодическое (например, отдельные дозы, разделенные одинаковым периодом времени) введение доз. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать непрерывное введение доз.

[15] *Средство*. Как используется в данном документе, термин "средство" может относиться к соединению, молекуле или структурной единице любого класса химических веществ, в том числе, например, малой молекуле, полипептиду, нуклеиновой кислоте, сахариду, липиду, металлу или их комбинации или комплексу. В некоторых вариантах осуществления термин "средство" может относиться к соединению, молекуле или структурной единице, которые предусматривают полимер. В некоторых вариантах осуществления термин может относиться к соединению или структурной единице, которые предусматривают один или несколько полимерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления термин "средство" может относиться к соединению, молекуле или структурной единице, которые фактически не содержат конкретного полимера или полимерного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления термин может относиться к соединению, молекуле или структурной единице, в которых отсутствует любой полимер или полимерный фрагмент, или которые фактически не содержат их.

[16] *Алифатический*. Термин "алифатический" или "алифатическая группа", как используется в данном документе, означает прямоцепочечную (т. е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим (также называемый в данном документе "карбоцикл", "карбоциклический", "циклоалифатический" или "циклоалкил"), который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В еще других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, а в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах осуществления "карбоциклический" (или "циклоалифатический", или "карбоцикл", или "циклоалкил") относится к моноциклическому C_3 - C_8 углеводороду, который является полностью насыщенным или содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но который не является ароматическим, который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические группы включают без ограничения линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные или алкинильные группы и их гибриды, такие как

(циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[17] *Алкилен*. Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. Иллюстративные алкилены включают $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ и т. д. В некоторых вариантах осуществления "алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, т. е. $-(\text{CH}_2)_n-$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой двухвалентную алкильную группу, в которой один или несколько атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают те, что описаны ниже для замещенной алифатической группы.

[18] *Аллеель*. Как используется в данном документе, термин "аллеель" относится к одному из двух или более существующих генетических вариантов конкретного полиморфного геномного локуса.

[19] *Аминокислота*. Как используется в данном документе, термин "аминокислота" относится к любому соединению и/или веществу, которые можно ввести в полипептидную цепь, например, посредством образования одной или нескольких пептидных связей. В некоторых вариантах осуществления аминокислота имеет общую структуру $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{COOH}$. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой встречающуюся в природе аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой неприродную аминокислоту; в некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой D-аминокислоту; в некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой L-аминокислоту. Как используется в данном документе, термин "стандартная аминокислота" относится к любой из двадцати L-аминокислот, обычно находящихся в пептидах, встречающихся в природе. "Нестандартная аминокислота" относится к любой аминокислоте, отличной от стандартных аминокислот, независимо от того, находится ли она или может находиться в природном источнике. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, в том числе карбокси- и/или аминоконцевая аминокислота в полипептиде, может содержать структурную модификацию по сравнению с вышеприведенной общей структурой. Например, в некоторых вариантах осуществления аминокислота может быть модифицирована путем метилирования, амидирования, ацетилирования, пегилирования, гликозилирования, фосфорилирования и/или замены (например, аминогруппы, группы карбоновой кислоты, одного или нескольких протонов и/или гидроксильной группы) по сравнению с общей структурой. В некоторых вариантах осуществления такая модификация может, например, обеспечивать изменение стабильности или периода полужизни в кровотоке полипептида, содержащего модифицированную аминокислоту, по сравнению с полипептидом, содержащим, наоборот, идентичную немодифицированную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления такая модификация не обеспечивает значительного изменения значимой активности полипептида, содержащего модифицированную аминокислоту, по сравнению с полипептидом, содержащим, наоборот, идентичную немодифицированную аминокислоту.

Как будет понятно из контекста, в некоторых вариантах осуществления термин "аминокислота" может использоваться для обозначения свободной аминокислоты; в некоторых вариантах осуществления он может использоваться для обозначения аминокислотного остатка полипептида, например, аминокислотного остатка в полипептиде.

[20] *Аналог*. Как используется в данном документе, термин "аналог" относится к веществу, которое имеет одно или несколько общих с эталонным веществом конкретных структурных характеристик, элементов, компонентов или фрагментов. Обычно "аналог" проявляет значительную структурную схожесть с эталонным веществом, например, имеет общую структуру ядра или консенсуса, но также отличается в одном или нескольких определенных отдельных направлениях. В некоторых вариантах осуществления аналог представляет собой вещество, которое может быть получено из эталонного вещества, например, путем осуществления химической манипуляции с эталонным веществом. В некоторых вариантах осуществления аналог представляет собой вещество, которое может быть получено посредством осуществления синтетического способа, фактически сходного (например, имеющего множество общих стадий) со способом, с помощью которого получают эталонное вещество. В некоторых вариантах осуществления аналог может быть получен посредством осуществления синтетического способа, отличного от способа, который применяют для получения эталонного вещества.

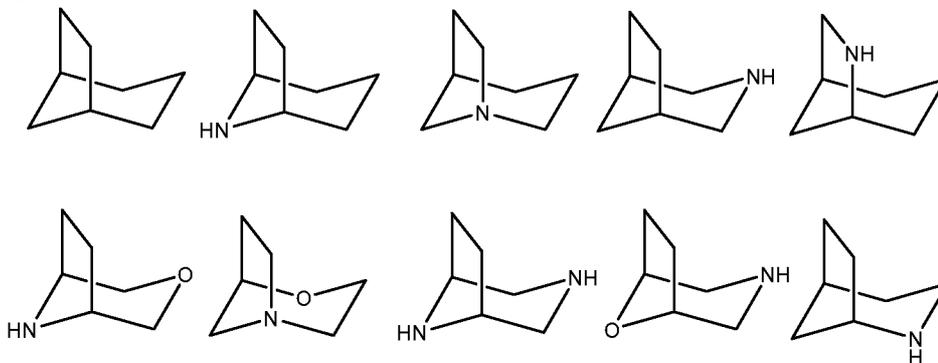
[21] *Примерно*. Как используется в данном документе, термин "примерно" или "приблизительно" при применении к одному или нескольким значениям, представляющим интерес, относится к значению, сходному с установленным эталонным значением. В определенных вариантах осуществления термин "примерно" или "приблизительно" относится к диапазону значений, который находится в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любом направлении (больше или меньше) от установленного эталонного значения, если не указано иное или иное не очевидно из контекста (например, если одно или несколько значений, представляющих интерес, определяют достаточно узкий диапазон, что применение такого отклонения процентных значений будет исключать установленный диапазон).

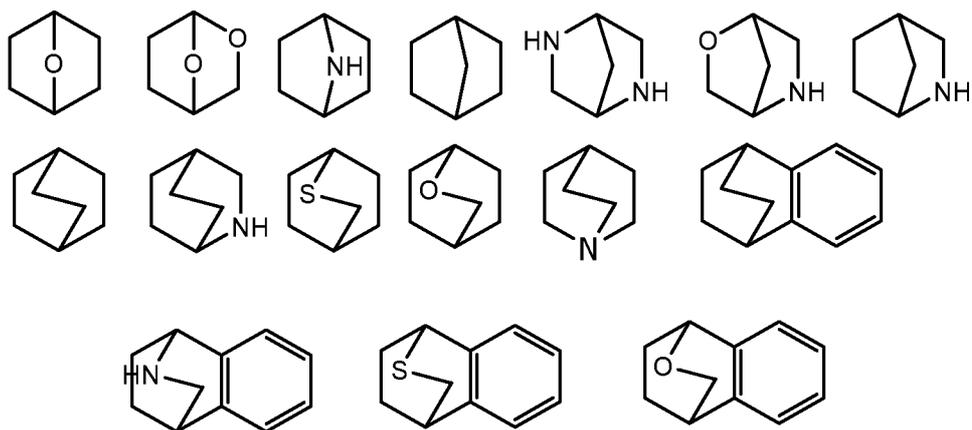
[22] *Арил*. Термин "арил", используемый отдельно или как часть большего фрагмента, как в "аралкиле", "аралкокси" или "арилоксиалкиле", относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, содержащим в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых членов, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов. Термин "арил" может применяться взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения "арил" относится к ароматической кольцевой системе, и иллюстративные группы включают фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т. п., которые могут нести один или несколько заместителей. Также в объем термина "арил", используемого в данном документе, включена группа, в

которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими неароматическими кольцами, такими как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т. п.

[23] **Биологический образец.** Термин "биологический образец", как используется в данном документе, включает без ограничения культуру клеток или их экстракты; биопсийный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, кал, семенную жидкость, слезы или другие жидкости организма или их экстракты. Ингибирование активности лизинацетилтрансферазы, например КАТ семейства MYST, такой как, например, КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8, в биологическом образце является пригодным для разнообразных целей, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают без ограничения переливание крови, трансплантацию органов, хранение биологических образцов и биологические анализы.

[24] **Мостиковые бициклические соединения.** Как используется в данном документе, термин "мостиковое бициклическое соединение" относится к любой бициклической кольцевой системе, т. е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, содержащей по меньшей мере одну мостиковую связь. Как определено в IUPAC, "мостиковая связь" представляет собой неразветвленную цепь атомов, или атом, или валентную связь, соединяющую два атома моста, где "атом моста" представляет собой любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами (за исключением водорода). В некоторых вариантах осуществления мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 кольцевых членов и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны из уровня техники и включают те группы, которые указаны ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы при любом замещающем атоме углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, указанными для алифатических групп. Дополнительно или в качестве альтернативы, любой замещаемый азот мостиковой бициклической группы является необязательно замещенным. Иллюстративные мостиковые бициклические соединения включают:





[25] **Рак.** Как используется в данном документе, термин "рак" относится к заболеванию, нарушению или состоянию, при которых клетки проявляют относительно аномальный, неконтролируемый и/или саморегулируемый рост таким образом, что они проявляют фенотип с аномально повышенной скоростью пролиферации и/или aberrантным ростом, характеризующийся значительной потерей контроля клеточной пролиферации. В некоторых вариантах осуществления рак может характеризоваться одной или несколькими опухолями. Специалистам в данной области техники известен ряд типов рака, включая, например, аденокарциному, астроцитому, базальноклеточную карциному, карциноидную опухоль, онкологическое заболевание сердца, холангиокарциному, хордому, хронические миелолифоидные неоплазии, краниофарингиому, протоковую карциному *in situ*, эпендимому, интраокулярную меланому, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), гестационную трофобластическую болезнь, глиому, гистиоцитоз, лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, миелоидный лейкоз, миелоидный лейкоз), лимфому (например, лимфому Беркитта [неходжкинскую лимфому], кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, грибовидный микоз, синдром Сезари, СПИД-ассоциированную лимфому, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому), меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, миелому (например, множественную миелому), миелодиспластический синдром, папилломатоз, параганглиому, феохромоцитому, плеврально-легочную бластому, ретинобластому, саркому (например, саркому Юинга, саркому Капоши, остеосаркому, рабдомиосаркому, саркому матки, сосудистую саркому), опухоль Вильмса и/или рак коры надпочечников, ануса, аппендикса, желчного протока, мочевого пузыря, кости, головного мозга, молочной железы, бронха, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, фаллопиевой трубы, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта, половой клетки, головы и шеи, сердца, кишечника, почки (например, опухоль Вильмса), гортани, печени, легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого), рта, носовой полости, полости рта, яичника, поджелудочной железы, прямой кишки, кожи, желудка,

яичек, горла, щитовидной железы, пениса, глотки, брюшины, гипофиза, предстательной железы, прямой кишки, слюнной железы, мочеточника, мочеиспускательного канала, матки, влагалища или вульвы.

[26] **Хромосома.** Как используется в данном документе, термин "хромосома" относится к молекуле ДНК, необязательно вместе с ассоциированными полипептидами и/или другими структурными единицами, например, находящимися в ядре эукариотических клеток. Обычно хромосома несет гены и функциональные элементы (например, точку начала репликации), которые позволяют ей передавать наследственную информацию.

[27] **Комбинированная терапия.** Как используется в данном документе, термин "комбинированная терапия" относится к клиническому вмешательству, при котором субъекта подвергают воздействию одновременно двух или более схем лечения (например, с помощью двух или более терапевтических средств). В некоторых вариантах осуществления две или более схем лечения можно применять одновременно. В некоторых вариантах осуществления две или более схем лечения можно применять последовательно (например, первую схему применяют перед введением каких-либо доз второй схемы). В некоторых вариантах осуществления две или более схем лечения применяют при перекрывающихся схемах введения дозы. В некоторых вариантах осуществления применение комбинированной терапии может предусматривать применение одного или нескольких терапевтических средств или способов в отношении субъекта, получающего другое(другие) средство(средства) или способ. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия не обязательно требует, чтобы отдельные средства вводили совместно в одной композиции (или даже не обязательно в одно и то же время). В некоторых вариантах осуществления два или более терапевтических средств или способов комбинированной терапии применяют в отношении субъекта отдельно, например, в отдельных композициях, с помощью отдельных путей введения (например, одно средство перорально, а другое средство внутривенно) и/или в различные моменты времени. В некоторых вариантах осуществления два или более терапевтических средств можно вводить совместно в комбинированной композиции или даже в комбинированном соединении (например, в виде части одного химического комплекса или структурной единицы, связанной ковалентной связью), с помощью одного и того же пути введения и/или в одно и то же время.

[28] **Соответствующий.** Как используется в данном документе в контексте полипептидов, нуклеиновых кислот и химических соединений, термин "соответствующий" обозначает положение/идентичность структурного элемента, например аминокислотного остатка, нуклеотидного остатка или химического фрагмента, в соединении или композиции посредством сравнения с соответствующими эталонными соединением или композицией.

[29] **Заболевание или нарушение, ассоциированное с КАТ семейства MYST.** Как используется в данном документе, термин "заболевание или нарушение, ассоциированное с КАТ семейства MYST" или в качестве альтернативы "заболевание или нарушение,

опосредованное КАТ семейства MYST" означает любое заболевание или другое вредное состояние, в развитии которого, как известно или предполагается, играет роль КАТ семейства MYST (например, КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 или КАТ-8) или мутантная КАТ семейства MYST. Например, как используется в данном документе, термин "заболевание или нарушение, ассоциированное с КАТ-7" или в качестве альтернативы "заболевание или нарушение, опосредованное КАТ-7" означает любое заболевание или другое вредное состояние, в развитии которого, как известно или предполагается, играет роль КАТ-7 или ее мутантная форма.

[30] *Заболевание или нарушение, характеризующееся aberrантной активностью КАТ семейства MYST.* Как используется в данном документе, термин "заболевание или нарушение, характеризующееся aberrантной активностью КАТ семейства MYST" означает любое заболевание или другое вредное состояние, в развитии которого, как известно или предполагается, играет роль aberrантная активность КАТ семейства MYST (например, КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 или КАТ-8) или ее мутантной формы. Aberrантная активность включает, например, повышенный уровень активности КАТ семейства MYST (например, КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8) по сравнению с контрольным или эталонным уровнем. В некоторых вариантах осуществления контрольный или эталонный уровень представляет собой уровень активности КАТ семейства MYST (например, КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8), наблюдаемый, измеряемый или ожидаемый в отсутствие заболевания или состояния, например, в нормальной клетке, ткани или образце. Например, как используется в данном документе, термин "заболевание или нарушение, характеризующееся aberrантной активностью КАТ-7" означает любое заболевание или другое вредное состояние, в развитии которого, как известно или предполагается, играет роль aberrантная активность КАТ-7 или ее мутантной формы. Aberrантная активность включает, например, повышенный уровень активности КАТ-7 по сравнению с контрольным или эталонным уровнем. В некоторых вариантах осуществления контрольный или эталонный уровень представляет собой уровень активности КАТ-7, наблюдаемый, измеряемый или ожидаемый в отсутствие заболевания или состояния, например, в нормальной клетке, ткани или образце.

[31] *Домен.* Как используется в данном документе, термин "домен" относится к отрезку или части полипептида. В некоторых вариантах осуществления "домен" ассоциирован с конкретным структурным и/или функциональным признаком полипептида таким образом, что если домен физически отделен от остальной части его исходного полипептида, то он фактически или полностью сохраняет конкретный структурный и/или функциональный признак. В некоторых вариантах осуществления домен может включать часть полипептида таким образом, что при отделении от этого (исходного) полипептида и при присоединении к другому (реципиентному) полипептиду он фактически сохраняет и/или придает реципиентному полипептиду один или несколько структурных и/или функциональных признаков, которые характеризовали его в исходном полипептиде. В некоторых вариантах осуществления домен представляет собой отрезок полипептида. В

некоторых таких вариантах осуществления домен характеризуется конкретным структурным элементом (например, конкретной аминокислотной последовательностью или мотивом последовательности, характером α -спирали, характером β -складчатого слоя, характером суперспирали, характером случайной спирали) и/или конкретным функциональным признаком (например, активностью связывания, ферментативной активностью, активностью сворачивания или активностью передачи сигнала).

[32] *Эпигенетический маркер*. Как используется в данном документе, термин "эпигенетический маркер" относится к признаку нуклеиновой кислоты или полипептида, непосредственно не управляемому генетическим кодом. Например, в некоторых вариантах осуществления эпигенетический маркер может представлять собой модификацию нуклеиновой кислоты или полипептида или являться ее результатом. В некоторых вариантах осуществления такая модификация может включать, например, метилирование, ацетилирование, убиквитинирование, фосфорилирование, рибозилирование, амидирование, гликозилирование или их комбинации.

[33] *Экспрессия*. Как используется в данном документе, термин "экспрессия" последовательности нуклеиновой кислоты относится к получению любого продукта гена, исходя из последовательности нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления продукт гена может представлять собой транскрипт. В некоторых вариантах осуществления продукт гена может представлять собой полипептид. В некоторых вариантах осуществления экспрессия последовательности нуклеиновой кислоты включает одну или несколько из следующих стадий: (1) получения матрицы РНК из последовательности ДНК (например, с помощью транскрипции); (2) процессинга РНК-транскрипта (например, с помощью сплайсинга, редактирования, образования 5'-кэпа и/или образования 3'-конца); (3) трансляции РНК с образованием полипептида или белка и/или (4) посттрансляционной модификации полипептида или белка.

[34] *Ген*. Как используется в данном документе, термин "ген" относится к последовательности ДНК в хромосоме, которая кодирует продукт гена (например, РНК-продукт и/или полипептидный продукт). В некоторых вариантах осуществления ген содержит кодирующую последовательность (например, последовательность, которая кодирует конкретный продукт гена); в некоторых вариантах осуществления ген содержит некодирующую последовательность. В некоторых конкретных вариантах осуществления ген может содержать как кодирующие (например, экзонные), так и некодирующие (например, интронные) последовательности. В некоторых вариантах осуществления ген может содержать один или несколько регуляторных элементов (например, промоторов, энхансеров, сайленсеров, сигналов терминации), которые, например, могут контролировать один или несколько аспектов генной экспрессии (например, клеточноспецифическую экспрессию, индуцибельную экспрессию) или оказывать влияние на них.

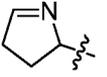
[35] *Галоген*. Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

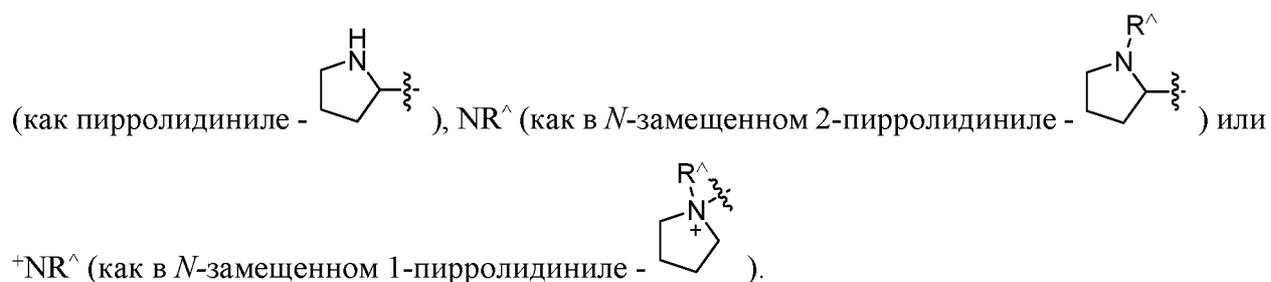
[36] *Гетероатом*. Термин "гетероатом" означает одно или несколько из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы,

фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного азота; или замещаемый азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[37] *Гетероарил*. Термины "гетероарил" и "гетероар-", используемые отдельно или как часть большего фрагмента, например "гетероаралкил" или "гетероаралкокси", относятся к группе, содержащей 5-10 атомов кольца, предпочтительно 5, 6 или 9 атомов кольца; содержащей 6, 10, или 14 π-электронов, распределенных в циклической структуре; и содержащей, в дополнение к атомам углерода, от одного до пяти гетероатомов. Термин "гетероатом" относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Иллюстративные гетероарильные группы включают тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и "гетероар-", как используется в данном документе, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Иллюстративные группы включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероарил" может применяться взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", причем любой из этих терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин "гетероаралкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, где алкильные и гетероарильные части независимо являются необязательно замещенными.

[38] *Гетероцикл*. Как используется в данном документе, термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" применяются взаимозаменяемо и они относятся к стабильному 5-7-членному моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является либо насыщенным, либо частично ненасыщенным, и содержит, в дополнение к атомам углерода, один или несколько, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин "азот" включает замещенный азот. В качестве примера, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или

азота, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле - ) , NH



[39] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре, и любой из атомов кольца может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, diaзепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклильное кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" применяются взаимозаменяемо в данном документе, а также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными, гетероарильными или циклоалкильными кольцами, такими как индолинил, 3*H*-индолил, изоиндолинил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, где радикал или точка присоединения находится на гетероциклильном кольце. Гетероциклильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильные и гетероциклильные части независимо являются необязательно замещенными.

[40] **Ингибитор.** Как используется в данном документе, термин "ингибитор" определяется как соединение, которое связывается с целевым белком и/или ингибирует его, в данном случае КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8, с измеряемой аффинностью. В некоторых вариантах осуществления ингибитор характеризуется IC₅₀ и/или константой связывания менее приблизительно 50 мкМ, менее приблизительно 1 мкМ, менее приблизительно 500 нМ, менее приблизительно 100 нМ или менее приблизительно 10 нМ.

[41] **Низший алкил.** Термин "низший алкил" относится к прямой или разветвленной C₁₋₄алкильной группе. Примерами низших алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

[42] **Низший галогеналкил.** Термин "низший галогеналкил" относится к прямой или разветвленной C₁₋₄алкильной группе, которая замещена одним или несколькими атомами галогена.

[43] **Измеряемая аффинность.** Термины "измеряемая аффинность" и "измеряемое ингибирование", как используется в данном документе, означают измеряемое изменение активности целевого фермента, в данном случае КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8, у образца, содержащего соединения по настоящему

изобретению или их композиции и целевой фермент, и эквивалентного образца, содержащего целевой фермент в отсутствие указанного соединения или его композиции.

[44] **Мутантный.** Как используется в данном документе, термин "мутантный" относится к организму, клетке или биомолекуле (например, нуклеиновой кислоте или белку), которые содержат генетическую вариацию по сравнению с эталонными организмом, клеткой или биомолекулой. Например, мутантная нуклеиновая кислота в некоторых вариантах осуществления может содержать мутацию, например замену нуклеотидного основания, делецию одного или нескольких нуклеотидных оснований, вставку одного или нескольких нуклеотидных оснований, инверсию двух или более нуклеотидных оснований или усечение по сравнению с эталонной молекулой нуклеиновой кислоты. Подобным образом, мутантный белок может содержать аминокислотную замену, вставку, инверсию или усечение по сравнению с эталонным полипептидом. Дополнительные мутации, например слияния и инсерционно-делеционные мутации, известны специалистам в данной области техники. Организм или клетка, содержащие или экспрессирующие мутантную нуклеиновую кислоту или полипептид, также в данном документе иногда называются "мутантными". В некоторых вариантах осуществления мутантная форма предусматривает генетический вариант, который ассоциирован с потерей функции продукта гена. Потеря функции может представлять собой полное устранение функции, например устранение ферментативной активности фермента, или частичную потерю функции, например сниженную ферментативную активность фермента. В некоторых вариантах осуществления мутантная форма предусматривает генетический вариант, который ассоциирован с приобретением функции, например, с отрицательным или нежелательным изменением в характеристике или активности продукта гена. В некоторых вариантах осуществления мутантная форма характеризуется снижением или потерей необходимого уровня или активности по сравнению с эталоном; в некоторых вариантах осуществления мутант характеризуется повышением или приобретением нежелательного уровня или активности по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах осуществления эталонные организм, клетка или биомолекула представляют собой организм, клетку или биомолекулу дикого типа.

[45] **Нуклеиновая кислота.** Как используется в данном документе, термин "нуклеиновая кислота" относится к полимеру из по меньшей мере трех нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота предусматривает ДНК. В некоторых вариантах осуществления предусматривает РНК. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота является однонитевой. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота является двухнитевой. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит как однонитевые, так и двухнитевые части. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит остов, который содержит одну или несколько фосфодиэфирных связей. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит остов, который содержит как фосфодиэфирные, так и отличные от фосфодиэфирных связи. Например, в некоторых

вариантах осуществления нуклеиновая кислота может содержать остов, который содержит одну или несколько тиофосфатных или 5'-N-амидофосфатных связей и/или одну или несколько пептидных связей, например, как в "пептид-нуклеиновой кислоте". В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит один или несколько или все из природных остатков (например, аденин, цитозин, дезоксиаденозин, дезоксицитидин, дезоксигуанозин, дезокситимидин, гуанин, тимин, урацил). В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота содержит один или несколько или все из неприродных остатков. В некоторых вариантах осуществления неприродный остаток содержит аналог нуклеозида (например, 2-аминоаденозин, 2-тиотимидин, инозин, пирролопиримидин, 3-метиладенозин, 5-метилцитидин, C-5-пропинилцитидин, C-5-пропинилуридин, 2-аминоаденозин, C5-бромурин, C5-фторуридин, C5-йодурин, C5-пропинилуридин, C5-пропинилцитидин, C5-метилцитидин, 2-аминоаденозин, 7-дезааденозин, 7-дезагуанозин, 8-оксаденозин, 8-оксогуанозин, O(6)-метилгуанин, 2-тиоцитидин, метилированные основания, интеркалированные основания и их комбинации). В некоторых вариантах осуществления неприродный остаток содержит один или несколько модифицированных сахаров (например, 2'-фторрибозу, рибозу, 2'-дезоксирибозу, арабинозу и гексозу) по сравнению с таковыми в природных остатках. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота имеет нуклеотидную последовательность, которая кодирует функциональный продукт гена, такой как РНК или полипептид. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота имеет нуклеотидную последовательность, которая содержит один или несколько интронов. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота может быть получена путем выделения из природного источника, ферментативного синтеза (например, с помощью полимеризации на основе комплементарной матрицы, например, *in vivo* или *in vitro*, воспроизводства в рекомбинантной клетке или системе, или химического синтеза. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновая кислота имеет длину по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 или больше остатков.

[46] **Парентеральный.** Термин "парентеральный", как используется в данном документе, включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, внутрисиновиальный, внутригрудный, интратекальный, внутрипеченочный, внутрипочечный и внутричерепной методы инъекции или инфузии.

[47] **Частично ненасыщенный.** Как используется в данном документе, термин "частично ненасыщенный" относится к фрагменту кольца, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" охватывает кольца с множественными сайтами ненасыщенности, но не включает арильные или гетероарильные фрагменты, как определено в данном документе.

[48] **Пептид.** Как используется в данном документе, термин "пептид" относится к полипептиду, который обычно является относительно коротким, например, имеет длину

менее приблизительно 100 аминокислот, менее приблизительно 50 аминокислот, менее приблизительно 40 аминокислот, менее приблизительно 30 аминокислот, менее приблизительно 25 аминокислот, менее приблизительно 20 аминокислот, менее приблизительно 15 аминокислот или менее 10 аминокислот.

[49] **Фармацевтическая композиция.** Как используется в данном документе, термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, которая является подходящей для введения субъекту-человеку или субъекту-животному. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит активное средство, составленное вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах осуществления активное средство присутствует в количестве единичной дозы, подходящем для введения в схеме лечения. В некоторых вариантах осуществления схема лечения предусматривает одну или несколько доз, вводимых в соответствии с графиком, при котором, как было определено, демонстрируется статистически значимая вероятность достижения необходимого терапевтического эффекта при введении субъекту или популяции, нуждающимся в этом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть специально составлена для введения в твердой или жидкой форме, включая формы, адаптированные для следующего: перорального введения, например, жидкие лекарственные формы для перорального введения (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, таблетки, предназначенные для буккального, сублингвального и системного всасывания, болюсы, порошки, гранулы, пасты для применения по отношению к языку; парентерального введения, например, с помощью подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции в виде, например, стерильного раствора или суспензии или состава с замедленным высвобождением; местного применения, например, в виде крема, мази, или пластыря с контролируемым высвобождением, или спрея, применяемого по отношению к коже, легким или полости рта; внутривагинально или внутриванально, например, в виде пессария, крема или пены; сублингвально; через глаза; трансдермально; или назально, ингаляционно и в отношении других слизистых поверхностей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена и является подходящей для введения субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция является стерильной и фактически апиrogenной.

[50] **Фармацевтически приемлемая соль.** Как используется в данном документе, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые по результатам медицинской оценки являются приемлемыми для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., а также соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники. Например, S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают

полученные из приемлемых неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминогруппы, образованные неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или органическими кислотами, такими как уксусная кислота, оксалиновая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, используемых в уровне техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т. п.

[51] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочного металла, щелочно-земельного металла, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкила})_4$. Типичные соли щелочного или щелочно-земельного металла включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, в случае необходимости, катионы нетоксичного аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоположных ионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[52] ***Фармацевтически приемлемый носитель, адьювант или среда-носитель.*** Термин "фармацевтически приемлемый носитель, адьювант или среда-носитель" относится к нетоксичному носителю, адьюванту или среде-носителю, которые не разрушают фармакологическую активность соединения, с которым они составлены. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или среды-носители, которые могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Количество соединений по настоящему изобретению, которое может быть объединено с материалами носителя для получения композиции в форме однократной дозы, будет изменяться в зависимости от подвергаемого лечению организма, конкретного способа введения и т. д. Предпочтительно

предусмотренные композиции составлены так, что дозу от 0,01 до приблизительно 100 мг/кг или от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг и предпочтительно от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг веса тела субъекта/сутки ингибитора можно вводить пациенту, получающему данные композиции, для получения требуемого терапевтического эффекта. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

[53] *Полипептид*. Как используется в данном документе, термин "полипептид", который в данном документе используется взаимозаменяемо с термином "белок", относится к полимеру из по меньшей мере трех аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит одну или несколько или все из природных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит одну или несколько или все из неприродных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит одну или несколько или все из D-аминокислот. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит одну или несколько или все из L-аминокислот. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит одну или несколько боковых групп или других модификаций, например, модифицирующих одну или несколько аминокислотных боковых цепей или присоединенных к ним на N-конце полипептида, на C-конце полипептида, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит одну или несколько модификаций, таких как ацетилирование, амидирование, аминоэтилирование, биотинилирование, карбамоилирование, карбонилирование, цитруллинирование, дезамидирование, деиминирование, элиминирование, гликозилирование, липидизация, метилирование, пегилирование, фосфорилирование, сумоилирование или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления полипептид может участвовать в образовании одной или нескольких внутри- или межмолекулярных дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления полипептид может быть циклическим и/или может содержать циклическую часть. В некоторых вариантах осуществления полипептид не является циклическим и/или не содержит любой циклической части. В некоторых вариантах осуществления полипептид является линейным. В некоторых вариантах осуществления полипептид может предусматривать сшитый полипептид. В некоторых вариантах осуществления полипептид участвует в образовании нековалентного комплекса за счет нековалентного или ковалентного связывания с одним или несколькими другими полипептидами (например, как в антителе). В некоторых вариантах осуществления полипептид имеет аминокислотную последовательность, которая встречается в природе. В некоторых вариантах осуществления полипептид имеет аминокислотную последовательность, которая не встречается в природе. В некоторых вариантах осуществления полипептид имеет аминокислотную последовательность, которая создана способами генной инженерии в том смысле, что она является сконструированной и/или полученной посредством действия, осуществляемого человеком. В некоторых вариантах осуществления термин "полипептид" можно прилагать к названию эталонного полипептида, активности или структуры; в таких случаях в данном

документе он применяется для обозначения полипептидов, которые имеют общую значимую активность или структуру и тем самым могут рассматриваться в качестве представителей одного класса или семейства полипептидов. В случае каждого такого класса настоящее описание предусматривает внутри класса иллюстративные полипептиды, аминокислотные последовательности и/или функции которых являются известными, и/или специалистам в данной области техники они будут очевидны; в некоторых вариантах осуществления такие иллюстративные полипептиды представляют собой эталонные полипептиды для класса или семейства полипептидов. В некоторых вариантах осуществления представитель класса или семейства полипептидов характеризуется значительной гомологией или идентичностью последовательности, имеет общий мотив последовательности (например, характерный элемент последовательности), и/или имеет общую активность (в некоторых вариантах осуществления при сравнимом уровне или в рамках обозначенного диапазона) с эталонным полипептидом класса; в некоторых вариантах осуществления со всеми полипептидами внутри класса). Например, в некоторых вариантах осуществления полипептид, являющийся представителем, характеризуется общей степенью гомологии или идентичности последовательности с эталонным полипептидом, которая составляет по меньшей мере приблизительно 30-40% и часто составляет более приблизительно 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или больше, и/или содержит по меньшей мере одну область (например, консервативную область, которая может в некоторых вариантах осуществления содержать характерный элемент последовательности), которая характеризуется очень высокой идентичностью последовательности, часто более 90% или даже 95%, 96%, 97%, 98% или 99%. Такая консервативная область обычно охватывает по меньшей мере 3-4 и часто до 20 или более аминокислот; в некоторых вариантах осуществления консервативная область охватывает по меньшей мере один участок из по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более смежных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления пригодный полипептид может содержать фрагмент исходного полипептида. В некоторых вариантах осуществления пригодный полипептид может содержать множество фрагментов, каждый из которых находится в одном исходном полипептиде в другом пространственном расположении относительно друг друга, чем находится в полипептиде, представляющем интерес (например, фрагменты, которые непосредственно связаны в исходном полипептиде, могут быть пространственно разделены в полипептиде, представляющем интерес, или наоборот, и/или фрагменты могут присутствовать в полипептиде, представляющем интерес, в другом порядке, чем в исходном полипептиде), так что полипептид, представляющий интерес, является производным от его исходного полипептида.

[54] *Эталон*. Как используется в данном документе, термин "эталон" относится к стандарту или контролю, относительно которого осуществляют сравнение. Например, в некоторых вариантах осуществления средство, животное, индивидуум, популяция, образец, последовательность или значение, представляющие интерес, сравнивают с эталонным или

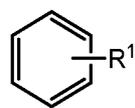
контрольным средством, животным, индивидуумом, популяцией, образцом, последовательностью или значением. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль тестируют и/или определяют по сути одновременно с тестированием или определением объекта, представляющего интерес. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль представляют собой исторический эталон или контроль, необязательно воплощенные на материальном носителе. Обычно, как будет понятно специалистам в данной области техники, эталон или контроль определяют или характеризуют при состояниях или условиях, сравнимых с таковыми при проведении оценки. Специалистам в данной области техники будет очевидно, когда имеют место достаточные сходства для подтверждения основания на конкретном возможном эталоне или контроле и/или сравнения с ними.

[55] *Образец*. Как используется в данном документе, термин "образец" относится к биологическому образцу, полученному или выделенному из источника, представляющего интерес, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления источник, представляющий интерес, предусматривает организм, такой как микроорганизм, растение, животное или человек. В некоторых вариантах осуществления биологический образец включает биологическую ткань или жидкость. В некоторых вариантах осуществления биологический образец может включать костный мозг; кровь; кровяные клетки; асциты; ткань или образцы тонкоигольной биопсии; клеточносодержащие жидкости организма; свободноплавающие нуклеиновые кислоты; мокроту; слюну; мочу; спинномозговую жидкость, перитонеальную жидкость; плевральную жидкость; кал; лимфу; гинекологические жидкости; кожные мазки; вагинальные мазки; мазки со слизистой оболочки полости рта; мазки со слизистой оболочки носа; образцы, полученные после промывания, или образцы, полученные после лаважа, такие как образцы, полученные после протокового лаважа, или образцы, полученные после бронхоальвеолярного лаважа; аспираты; соскобы; препараты костного мозга; препараты биопсии тканей; хирургические препараты; другие жидкости организма, выделения и/или образцы экскреции; и/или клетки, полученные из них. В некоторых вариантах осуществления биологический образец предусматривает клетки, полученные от индивидуума, например, от субъекта-человека или субъекта-животного. В некоторых вариантах осуществления полученные клетки представляют собой клетки от индивидуума, от которого получен образец, или включают их. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой "первичный образец", полученный непосредственно из источника, представляющего интерес, с помощью любых соответствующих способов. Например, в некоторых вариантах осуществления первичный биологический образец получен с помощью способов, выбранных из группы, состоящей из биопсии (например, тонкоигольной аспирационной биопсии или биопсии тканей), хирургического вмешательства, сбора жидкости организма (например, крови, лимфы, кала). В некоторых вариантах осуществления, как будет очевидно из контекста, термин "образец" относится к препарату, который получен с помощью обработки (например, с помощью удаления одного или нескольких его

компонентов и/или с помощью добавления к нему одного или нескольких средств) первичного образца. Например, фильтрация с применением полупроницаемой мембраны. Такой "обработанный образец" может содержать, например, нуклеиновые кислоты или полипептиды, экстрагированные из образца или полученные путем подвергания первичного образца методикам, таким как амплификация или обратная транскрипция mRNA, выделение и/или очистка определенных компонентов.

[56] **Субъект.** Как используется в данном документе, термин "субъект" относится к организму, например млекопитающему (например, человеку, млекопитающему, отличному от человека, примату, отличному от человека, примату, лабораторному животному, мыши, крысе, хомячку, песчанке, кошке или собаке). В некоторых вариантах осуществления субъект-человек может являться взрослым субъектом, субъектом-подростком или субъектом-ребенком. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от заболевания, нарушения или состояния, например, заболевания, нарушения или состояния, в отношении которых можно осуществлять лечение, предусмотренное в данном документе, например, рака или опухоли, перечисленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления субъект восприимчив к заболеванию, нарушению или состоянию; в некоторых вариантах осуществления восприимчивый субъект предрасположен к развитию заболевания, нарушения или состояния и/или характеризуется повышенным риском их развития (по сравнению со средним риском, наблюдаемым у эталонного субъекта или популяции). В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявляется один или несколько симптомов заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не проявляется конкретный симптом (например, клиническое проявление заболевания) или характерный признак заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не проявляется любой симптом или характерный признак заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект является пациентом. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой индивидуума, в отношении которого применяется и/или применялась диагностика и/или терапия.

[57] **Замещенный или необязательно замещенный.** Как описано в данном документе, соединения по настоящему изобретению могут содержать "необязательно замещенные" фрагменты. Как правило, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, означает, что один или несколько атомов водорода указанного фрагмента заменены подходящим заместителем. "Замещенный" относится к одному или нескольким атомам водорода, которые в явном или



неявном виде присутствуют в структуре (например,

относится к по меньшей мере



или (). Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и если более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть либо одним и тем же, либо различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных настоящим изобретением, представляют собой предпочтительно те, что приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Термин "стабильный", как используется в данном документе, относится к соединениям, которые практически не изменяются, когда подвергаются воздействию условий, обеспечивающих их получение, обнаружение и, в некоторых вариантах осуществления, их извлечение, очистку и использование для одной или нескольких целей, раскрытых в данном документе.

[58] Подходящими одновалентными заместителями на замещаемом атоме углерода "необязательно замещенной" группы являются независимо галоген; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$,

[59] $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$;

[60] $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$;

[61] $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$;

[62] $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$;

[63] $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$;

[64] $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$;

[65] $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$;

[66] $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$;

[67] $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{прямой или разветвленный } \text{C}_{1-4}\text{алкилен})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; или $-(\text{прямой или разветвленный } \text{C}_{1-4}\text{алкилен})\text{C}(\text{O})\text{O}-$

$N(R^\circ)_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и представляет собой независимо водород, C_{1-6} -алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ - (5-6-членное гетероарильное кольцо) или 3-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых варианта R° вместе с их промежуточным(и) атомом(ами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которые могут быть замещены, как определено ниже.

[68] Подходящие одновалентные заместителями при R° (или кольца, образованном двумя независимыми вариантами R° вместе с их промежуточными атомами) представляют собой независимо галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\lambda$, $-(\text{галоген}R^\lambda)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\lambda$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\lambda)_2$, $-O(\text{галоген}R^\lambda)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\lambda$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\lambda$,

[69] $-(CH_2)_{0-2}SR^\lambda$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\lambda$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\lambda_2$, $-NO_2$, $-SiR^\lambda_3$,

[70] $-OSiR^\lambda_3$, $-C(O)SR^\lambda$, $-(\text{прямой или разветвленный } C_{1-4}\text{алкилен})C(O)OR^\lambda$, $-SSR^\lambda$ или $-Ph$, который может быть замещен R^λ , где каждый R^λ является незамещенным или, в случае приставки "галоген", является замещенным только одним или несколькими галогенами и независимо выбран из C_{1-4} -алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода R° включают $=O$ и $=S$.

[71] Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода "необязательно замещенной" группы включают следующие: $=O$ ("оксо"), $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где каждый независимый вариант R^* выбран из водорода, C_{1-6} -алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними замещаемыми атомами углерода "необязательно замещенной" группы, включают: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где каждый независимый вариант R^* выбран из водорода, C_{1-6} -алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[72] Подходящие заместители в алифатической группе R^* включают галоген,

[73] $-R^\lambda$, $-(\text{галоген}R^\lambda)$, $-OH$, $-OR^\lambda$, $-O(\text{галоген}R^\lambda)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\lambda$, $-NH_2$, $-NHR^\lambda$, $-NR^\lambda_2$ или $-NO_2$, где каждый R^λ является незамещенным или, в случае приставки "галоген", является замещенным только одним или несколькими галогенами и независимо представляет собой C_{1-4} -алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное

насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[74] Подходящие заместители в замещаемом азоте "необязательно замещенной" группы включают $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)NR^\dagger_2$, $-C(O)C(O)R^\dagger$,

[75] $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая может быть замещена, как определено ниже, незамещенный $-OPh$ или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых варианта R^\dagger вместе с их промежуточным(и) атомом(ами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[76] Подходящие заместители в алифатической группе R^\dagger независимо представляют собой галоген,

[77] $-R^\lambda$, $-(\text{галоген}R^\lambda)$, $-OH$, $-OR^\lambda$, $-O(\text{галоген}R^\lambda)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\lambda$, $-NH_2$, $-NHR^\lambda$, $-NR^\lambda_2$ или $-NO_2$, где каждый R^λ является незамещенным или, в случае приставки "галоген", является замещенным только одним или несколькими галогенами и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[78] *Терапевтическое средство*. Как используется в данном документе, термин "терапевтическое средство" в общем относится к любому средству, которое вызывает необходимый эффект (например, необходимый биологический, клинический или фармакологический эффект) при введении субъекту. В некоторых вариантах осуществления средство рассматривается в качестве терапевтического средства, если оно демонстрирует статистически значимый эффект среди соответствующей популяции. В некоторых вариантах осуществления соответствующая популяция представляет собой популяцию субъектов, страдающих от заболевания, нарушения или состояния и/или восприимчивых к ним. В некоторых вариантах осуществления соответствующая популяция представляет собой популяцию модельных организмов. В некоторых вариантах осуществления соответствующая популяция может быть определена с помощью одного или нескольких критериев, таких как возрастная группа, пол, генетический фон, ранее существующие клинические состояния или предшествующее подвергание воздействию терапии. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой вещество, которое обеспечивает смягчение, уменьшение интенсивности, облегчение, подавление, предотвращение, отсрочку начала проявления, снижение тяжести и/или снижение частоты встречаемости одного или нескольких симптомов или признаков заболевания, нарушения и/или состояния у субъекта при введении субъекту в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления "терапевтическое средство"

представляет собой средство, для которого требовалось или требуется одобрение правительственным учреждением перед тем, как его можно будет вывести на рынок для введения людям. В некоторых вариантах осуществления "терапевтическое средство" представляет собой средство, для которого требуется медицинский рецепт для введения людям. В некоторых вариантах осуществления терапевтические средства могут представлять собой ингибиторы КАТ семейства MYST, например, ингибиторы КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8, описанные в данном документе.

[79] *Терапевтически эффективное количество.* Как используется в данном документе, термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, которое обеспечивает необходимый эффект (например, необходимый биологический, клинический или фармакологический эффект) у субъекта или в популяции, которым его вводят. В некоторых вариантах осуществления термин относится к количеству, которое со статистической вероятностью обеспечивает достижение необходимого эффекта при введении субъекту в соответствии с конкретной схемой введения доз (например, терапевтической схемой введения доз). В некоторых вариантах осуществления термин относится к количеству, достаточному для получения эффекта у по меньшей мере значительной процентной доли (например, по меньшей мере приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или больше) популяции, которая страдает от заболевания, нарушения и/или состояния и/или восприимчива к ним. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое обеспечивает снижение частоты встречаемости и/или тяжести одного или нескольких симптомов заболевания, нарушения и/или состояния и/или отсрочку начала их проявления. Обычным специалистам в данной области техники будет очевидно, что термин "терапевтически эффективное количество" фактически не предполагает достижения успешного лечения у конкретного индивидуума. Скорее терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, которое обеспечивает конкретный необходимый ответ у значительного числа субъектов при введении пациентам, нуждающимся в таком лечении, например, у по меньшей мере приблизительно 25%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90%, приблизительно 95% или более пациентов в подвергаемой лечению популяции пациентов. В некоторых вариантах осуществления ссылка на терапевтически эффективное количество может быть ссылкой на количество, достаточное для индуцирования необходимого эффекта, измеряемого в одной или нескольких конкретных тканях (например, ткани, пораженной заболеванием, нарушением или состоянием) или жидкостях (например, крови, слюне, сыворотке крови, поту, слезной жидкости, моче). Обычным специалистам в данной области техники будет очевидно, что в некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество конкретного средства или средства терапии можно составлять и/или вводить в однократной дозе. В некоторых вариантах

осуществления терапевтически эффективное средство можно составлять и/или вводить во множестве доз, например, как часть схемы введения доз.

[80] *Лечить, лечение или осуществление лечения.* Как используется в данном документе, термины "лечение", "лечить" и "осуществление лечения" относятся к частичному или полному смягчению, подавлению, отсрочке начала проявления, предотвращению, уменьшению интенсивности и/или облегчению проявления заболевания или состояния или одного или нескольких симптомов нарушения или состояния, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или нескольких симптомов. В некоторых вариантах осуществления термин "осуществление лечения" включает предотвращение или остановку прогрессирования заболевания или нарушения. В других вариантах осуществления лечение можно проводить в отсутствие симптомов. Например, лечение можно проводить восприимчивому индивидууму до появления симптомов (например, с учетом истории симптомов и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также может быть продолжено после устранения симптомов, например, для предотвращения или отсрочки их рецидива. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления термин "осуществление лечения" включает предотвращение рецидива или повторения заболевания или нарушения.

[81] *Опухоль.* Как используется в данном документе, термин "опухоль" относится к аномальному росту клеток или ткани. В некоторых вариантах осуществления опухоль может содержать клетки, которые являются предраковыми (например, доброкачественными), злокачественными, предметастатическими, метастатическими и/или неметастатическими. В некоторых вариантах осуществления опухоль ассоциирована с раком или является его проявлением. В некоторых вариантах осуществления опухоль может представлять собой рассеянную опухоль или опухоль жидких тканей. В некоторых вариантах осуществления опухоль может представлять собой солидную опухоль.

[82] *Стандартная лекарственная форма.* Выражение "стандартная лекарственная форма", как используется в данном документе, относится к физически дискретной единице представленного соединения и/или его композиций, подходящих для субъекта, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общее суточное применение активного средства (т. е. соединений и композиций по настоящему изобретению) будет назначаться лечащим врачом по результатам медицинской оценки. Конкретный эффективный уровень дозы для какого-либо конкретного субъекта (т. е. пациента) или организма будет зависеть от ряда факторов, включающих нарушение, подлежащее лечению, и тяжесть нарушения; активность конкретного используемого активного средства, конкретную используемую композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и питание субъекта; время введения, путь введения и скорость выделения конкретного используемого активного средства; длительность лечения; и подобные факторы, известные в области медицины.

[83] *Ненасыщенный.* Термин "ненасыщенный", как используется в данном

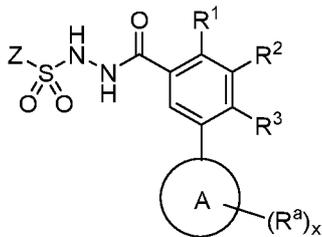
документе, означает, что фрагмент содержит одну или несколько единиц ненасыщенности.

[84] *Дикий тип*. Как используется в данном документе, термин "дикий тип" относится к форме структурной единицы (например, полипептида или нуклеиновой кислоты), которая имеет структуру и/или активность, обнаруживаемые в природе в "нормальном" (по сравнению с мутантным, болезненным, измененным) состоянии или контексте. В некоторых вариантах осуществления в природе может существовать более чем одна форма "дикого типа" конкретного полипептида или нуклеиновой кислоты, например, в виде "аллелей" конкретного гена или нормальных вариантов конкретного полипептида. В некоторых вариантах осуществления эта форма (или эти формы) конкретного полипептида или нуклеиновой кислоты, которые наиболее часто наблюдаются в популяции (например, в популяции людей), представляет собой форму "дикого типа".

[85] \sim . Как используется в данном документе, " \sim " представляет собой точку присоединения между двумя атомами в химической структуре.

Подробное описание определенных вариантов осуществления

[86] В соответствии с некоторыми аспектами настоящее изобретение предусматривает соединение формулы I':



I',

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Z выбран из -Су, -(C₁₋₃алифатическая группа)-Су или необязательно замещенной C₁₋₄алифатической группы;

Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 6-10-членного мостикового бициклического карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R¹ и R² независимо выбран из галогена и C₁₋₄алифатической группы;

R³ выбран из водорода, галогена, -CN, -NR₂ и необязательно замещенной C₁₋₄алифатической группы;

каждый R независимо выбран из водорода, необязательно замещенной C₁₋

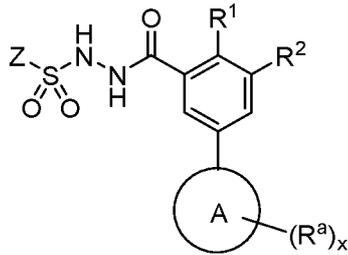
4алифатической группы и $-C(O)O(C_{1-4}$ алифатическая группа);

кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^a выбран из галогена и необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы; и

x равняется 0-3.

[87] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего изобретение предусматривает соединение формулы I:



I,

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Z выбран из $-Su$, $-(C_{1-3}$ алифатическая группа)- Su или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы;

Su представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

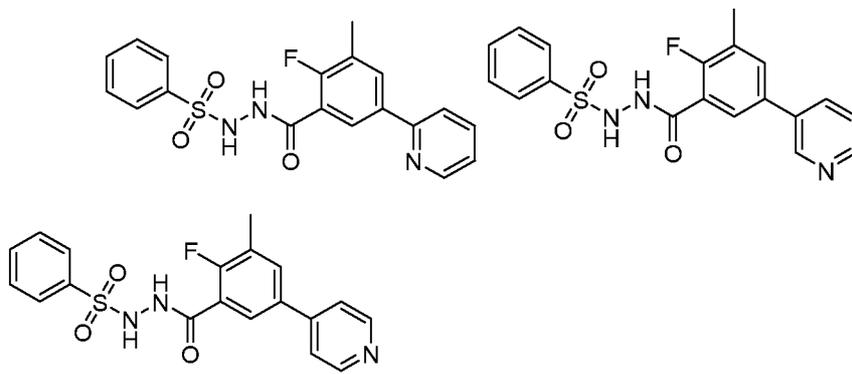
каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из галогена и C_{1-4} алифатической группы;

кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^a выбран из галогена и необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы; и

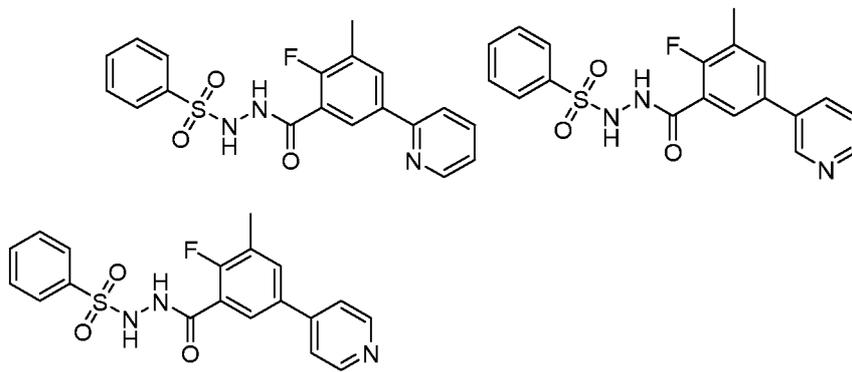
x равняется 0-3.

[88] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I не представляет собой



ИЛИ

[89] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I не представляет собой

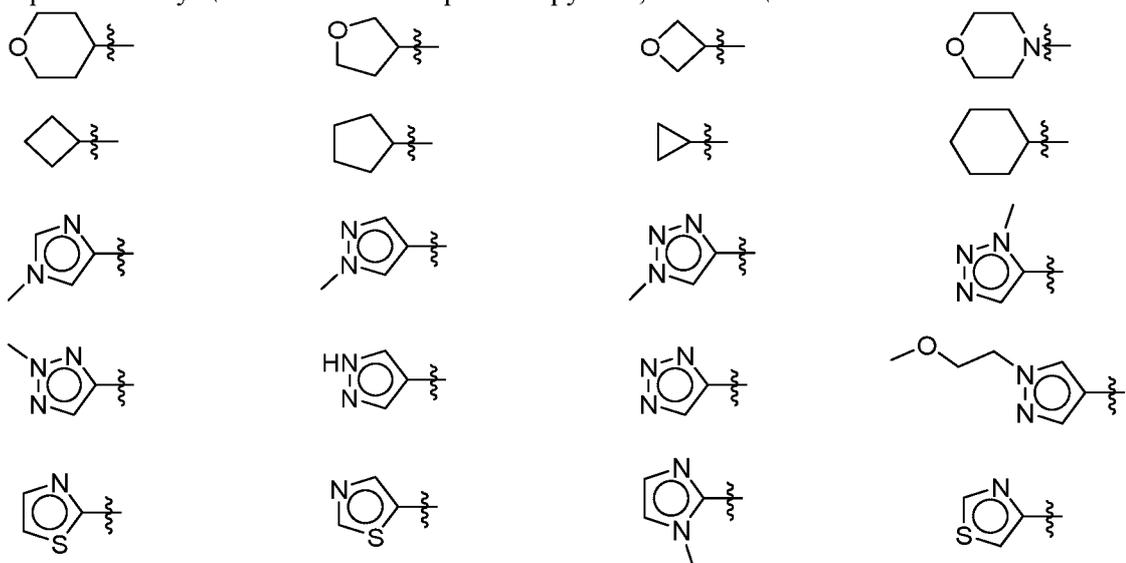


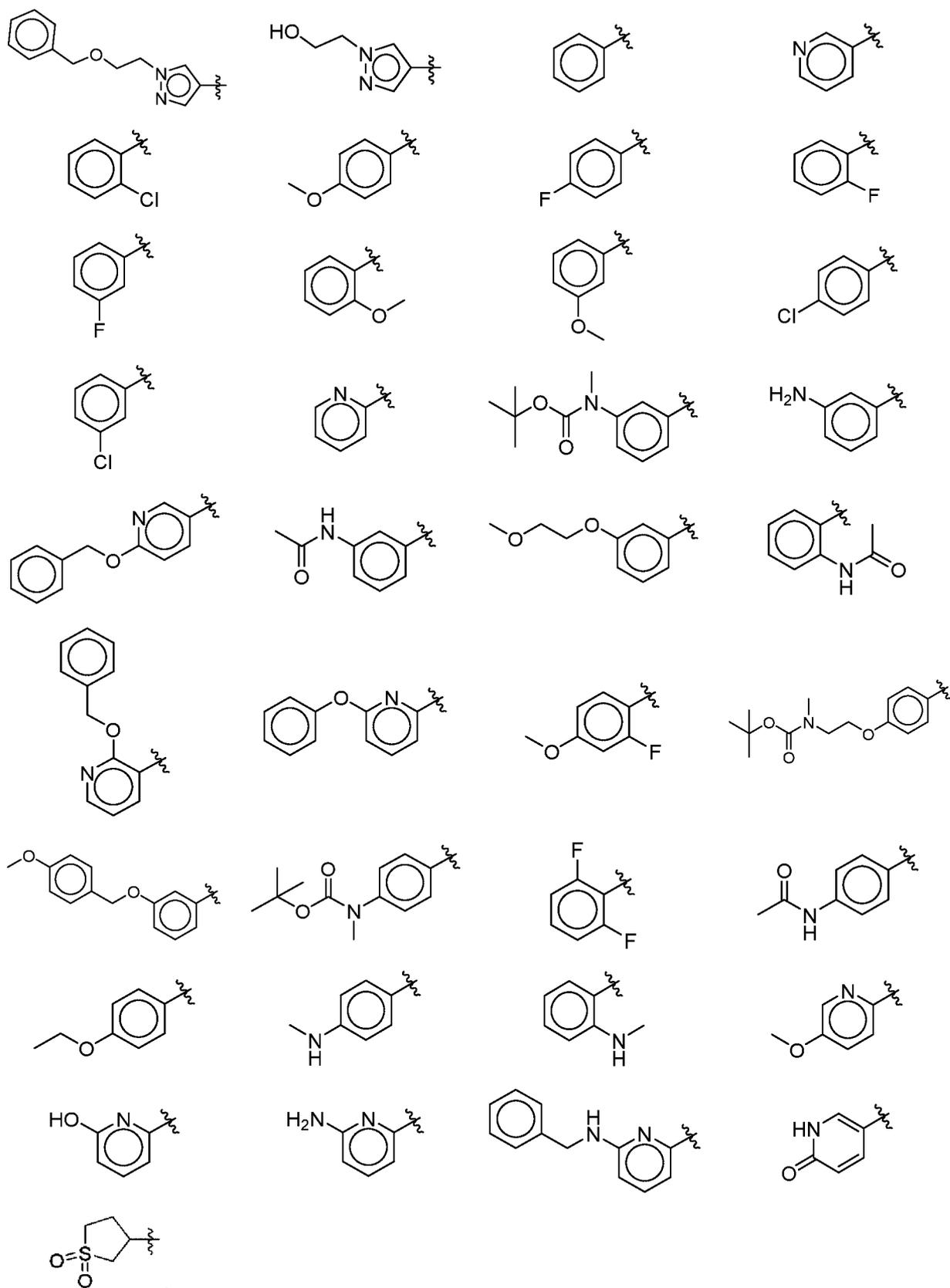
ИЛИ

[90] Как определено выше, Z выбран из -Су, -(C₁₋₃алифатическая группа)-Су или необязательно замещенной C₁₋₄алифатической группы.

[91] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую группу. В некоторых таких вариантах осуществления Z представляет собой метил, этил, изопропил и *трет*-бутил.

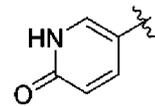
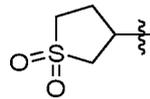
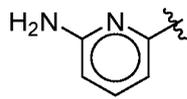
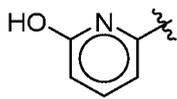
[92] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой -Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



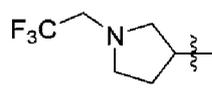
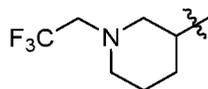
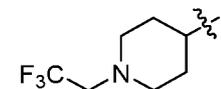
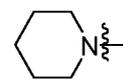
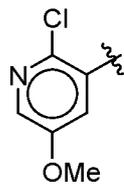
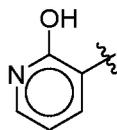
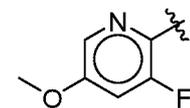
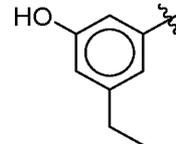
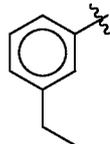
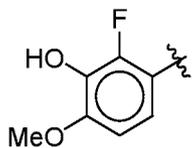
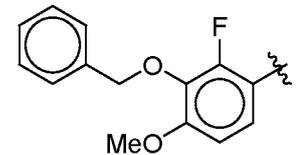
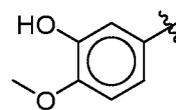
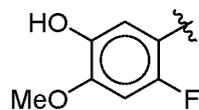
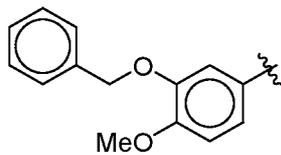
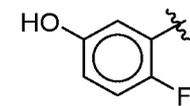
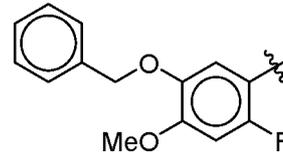
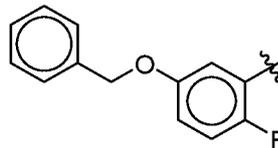
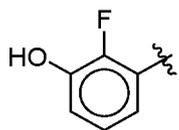
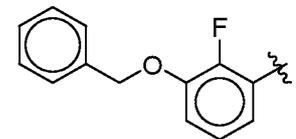
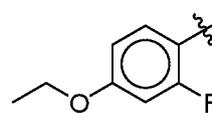
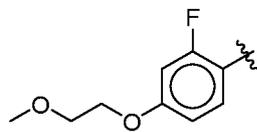
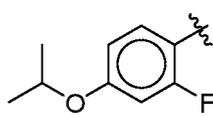
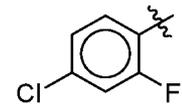
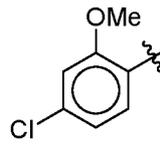
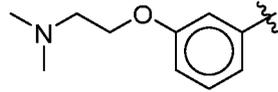
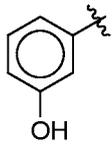
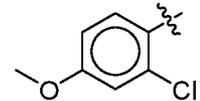
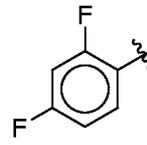
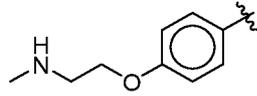
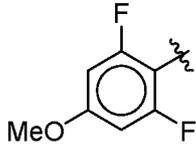


[93] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой -Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:

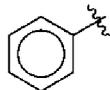




[94] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой -Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:

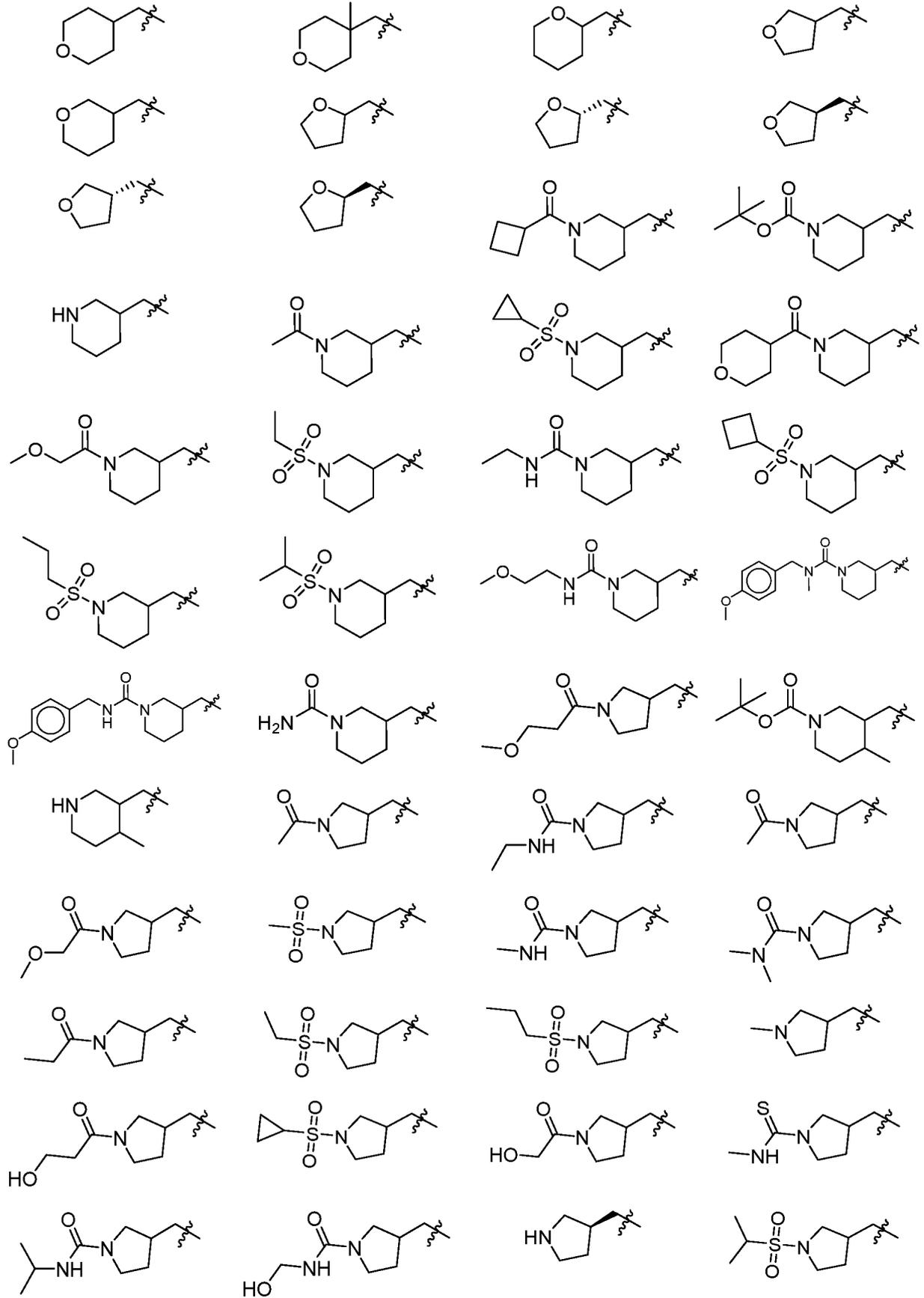


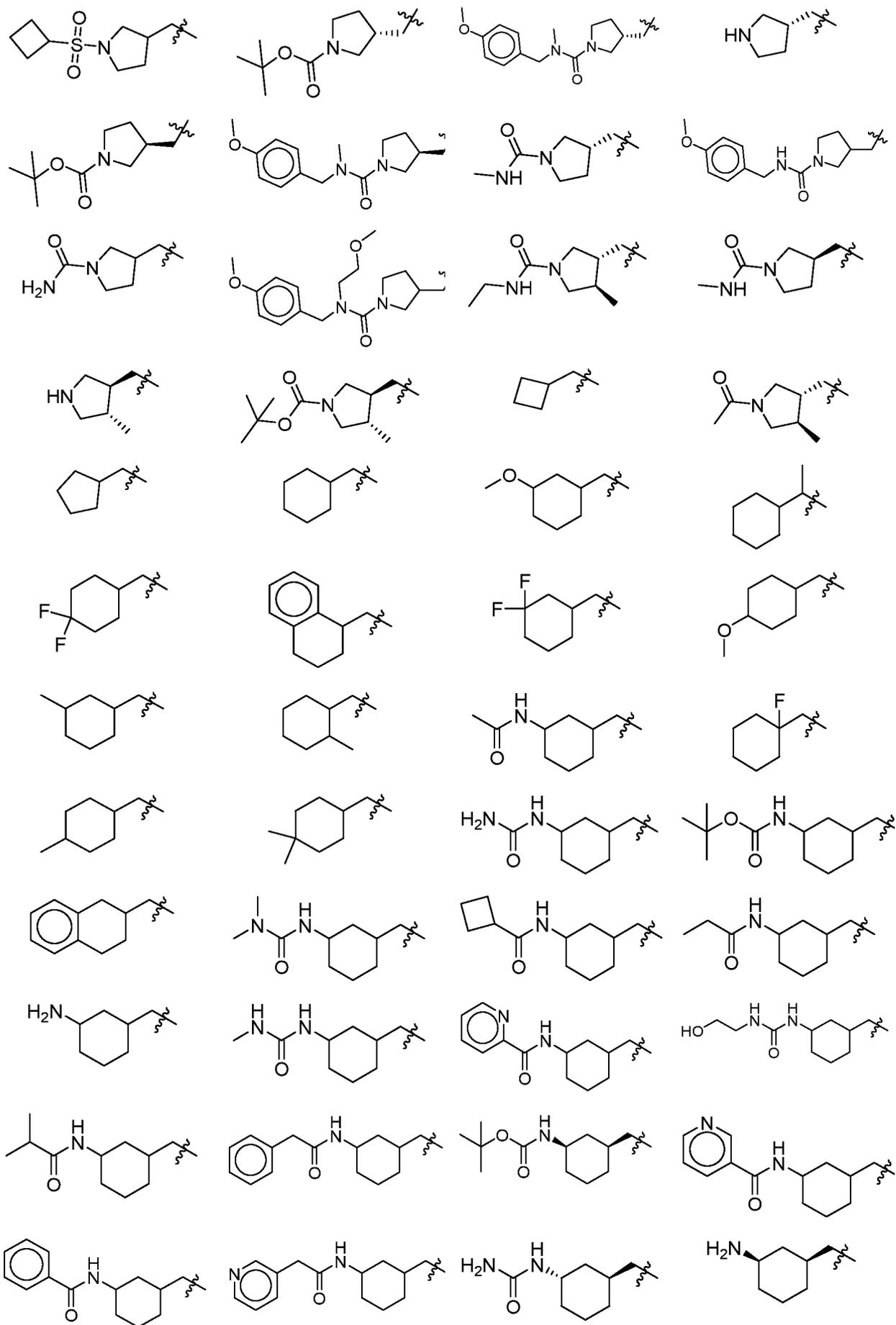
[95] В некоторых вариантах осуществления Z не представляет собой

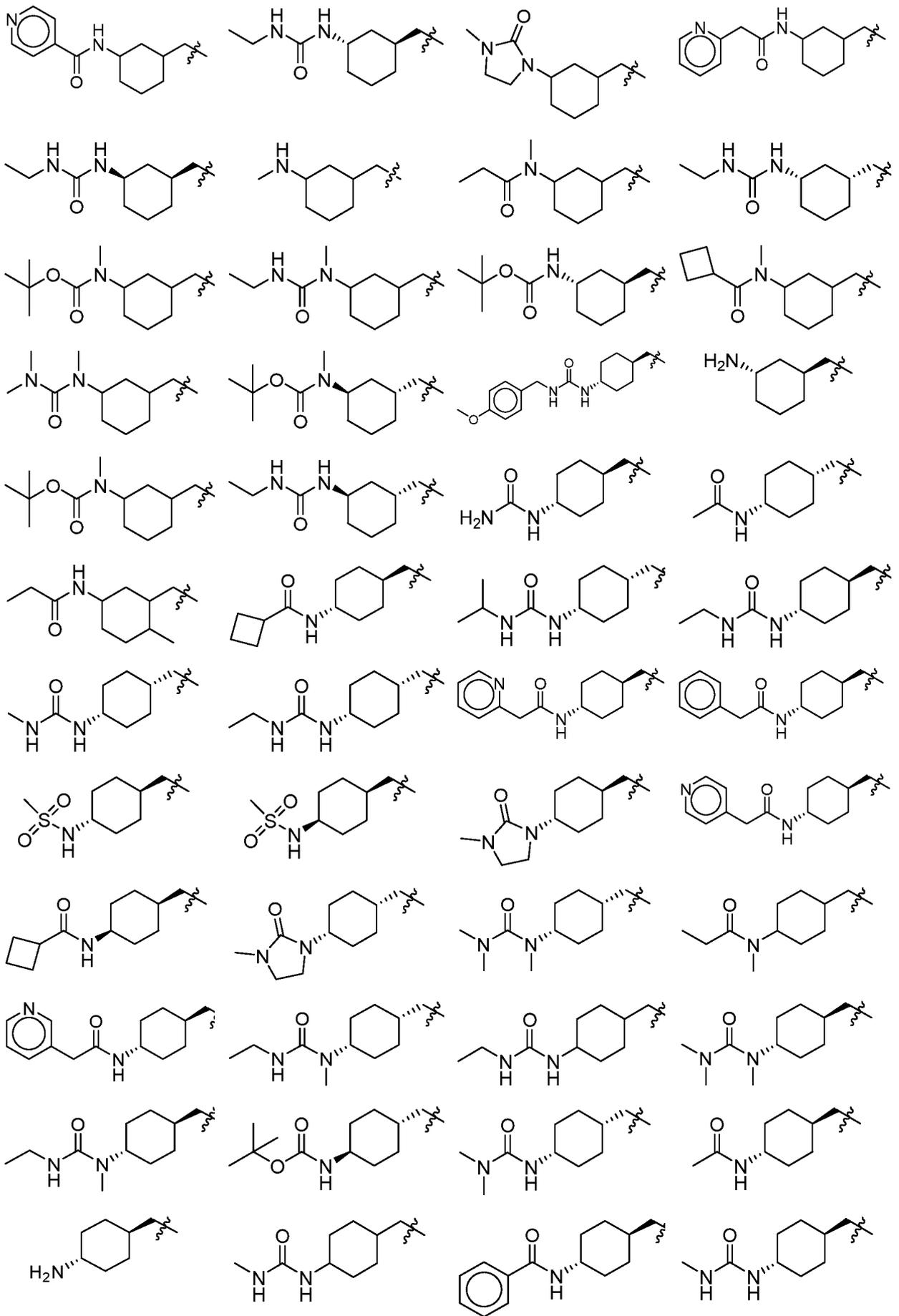


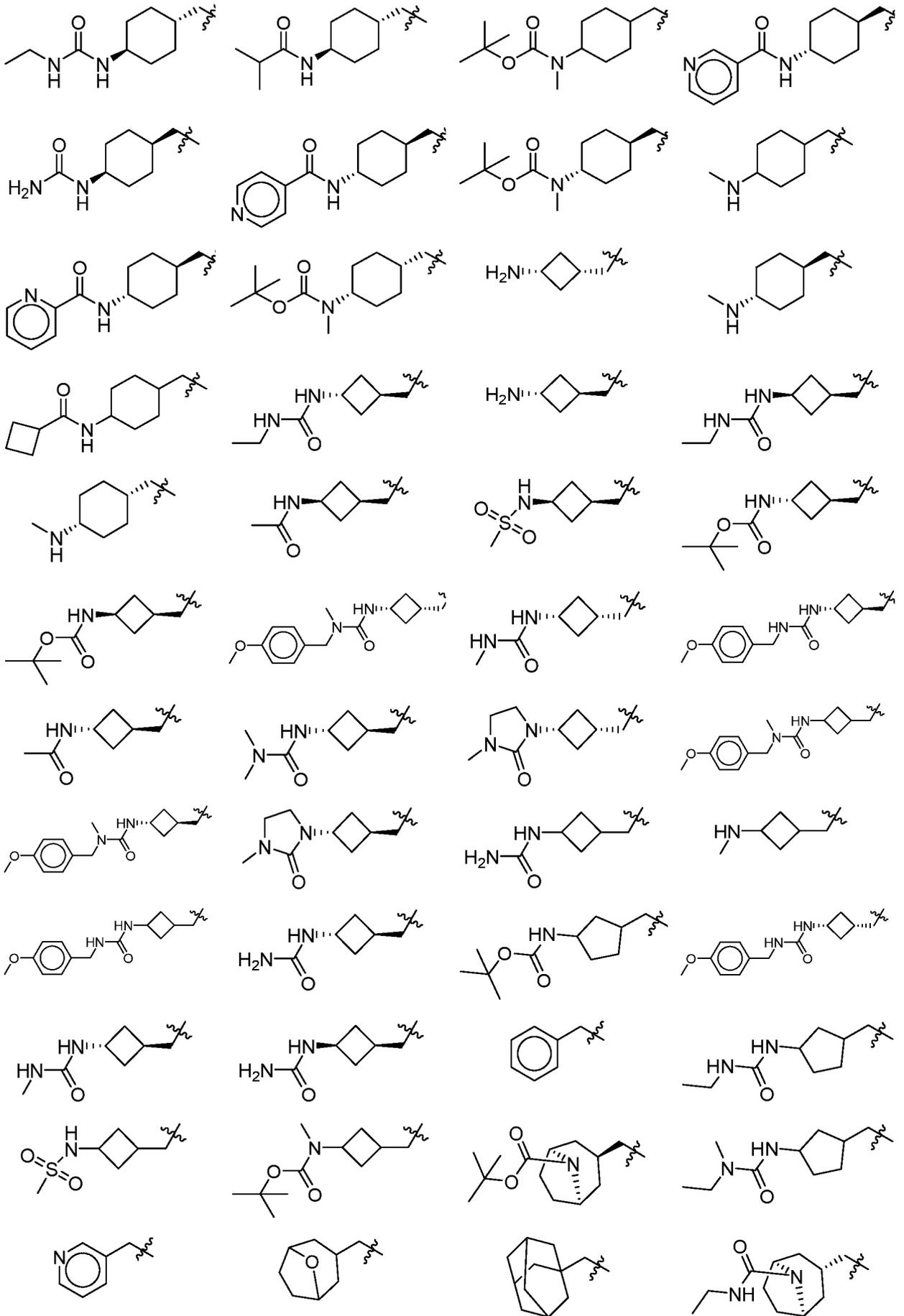
[96] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой -(C₁₋₃ алифатическая группа)-Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z представляет собой -CH₂-Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы,

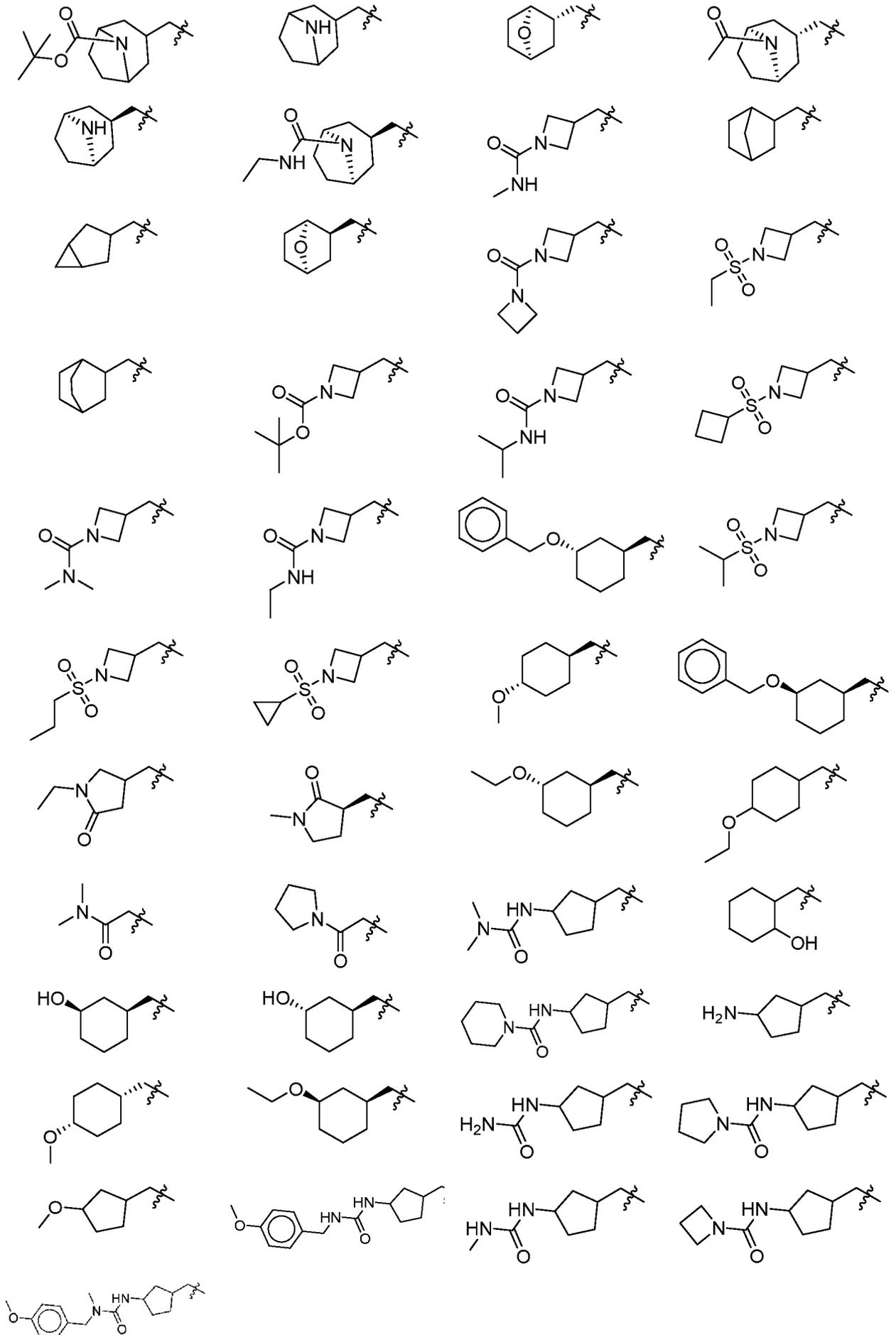
состоящей из:



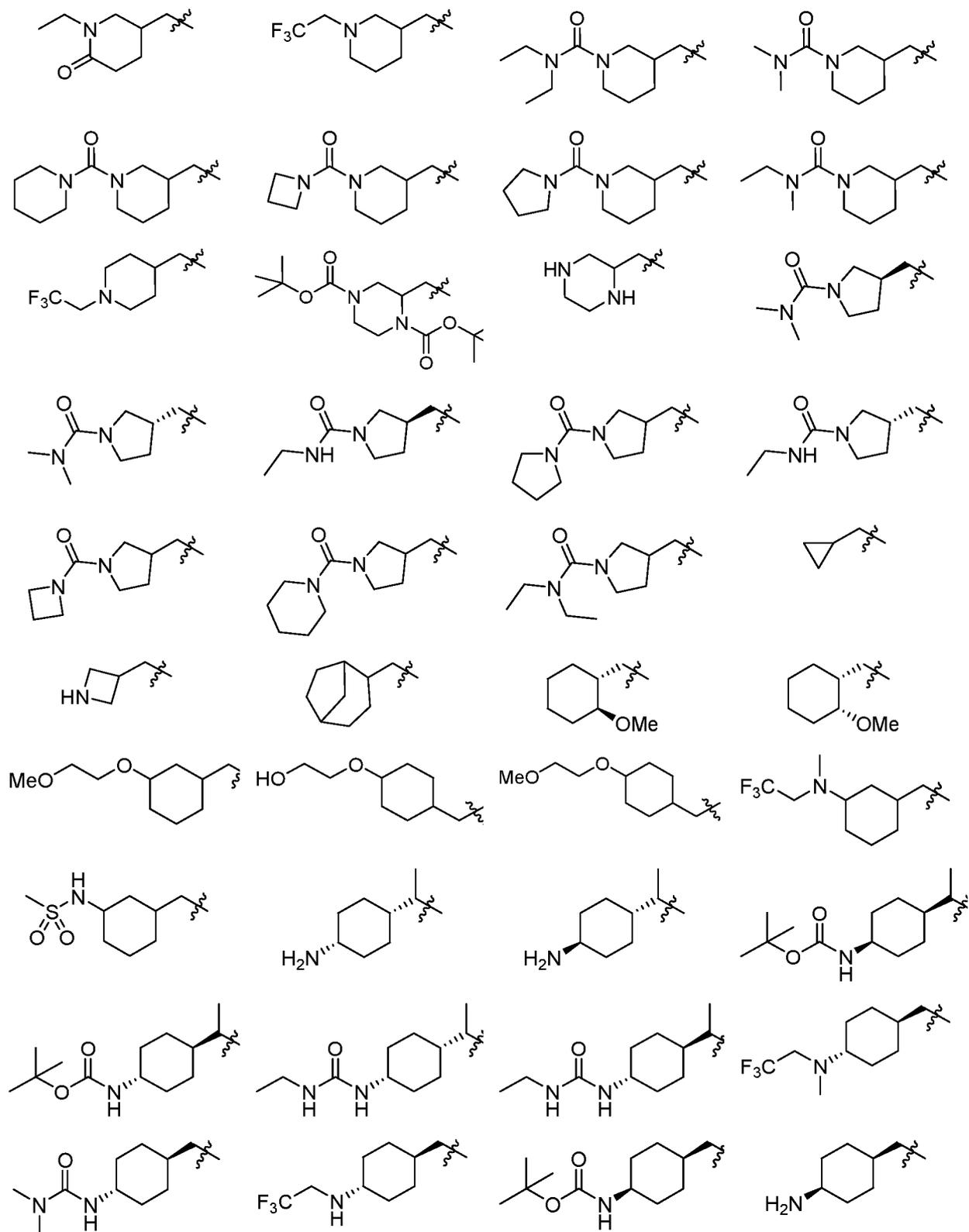


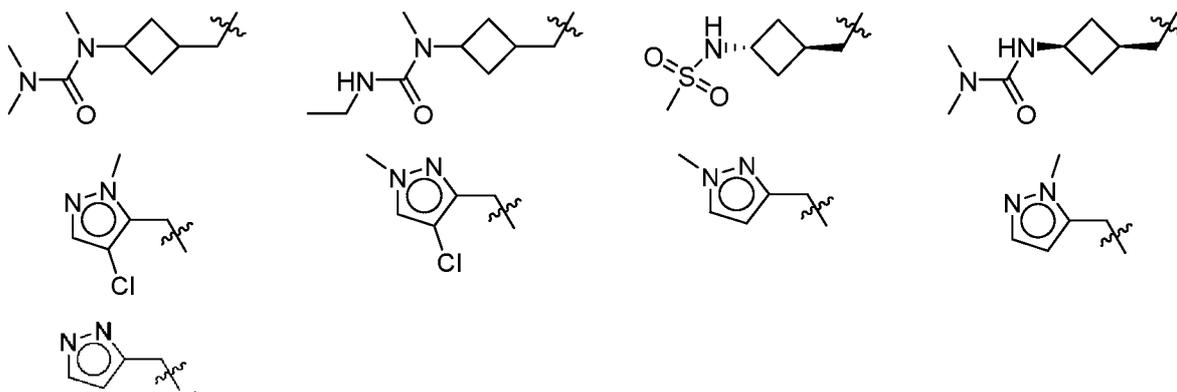






[97] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $-(C_{1-3}$ алифатическая группа)-Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z представляет собой $-CH_2-$ Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



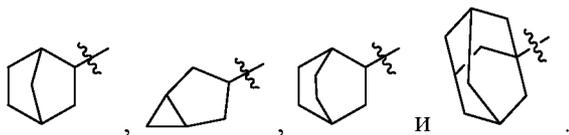


[98] Как определено выше, Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 6-10-членного мостикового бициклического карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

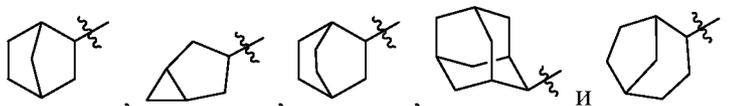
[99] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой фенил.

[100] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила.

[101] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенное бициклическое карбоциклическое кольцо. Понятно, что бициклическое карбоциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:

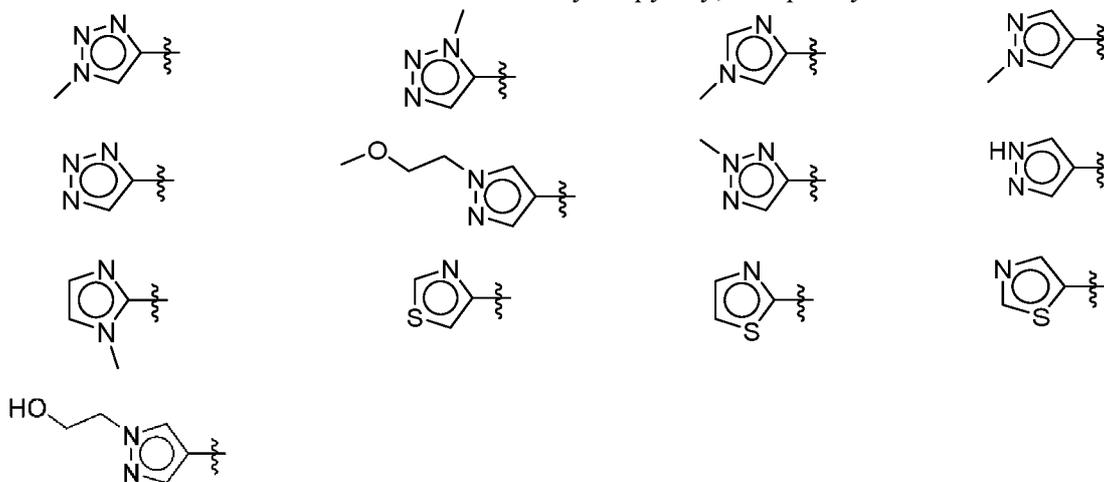


В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно

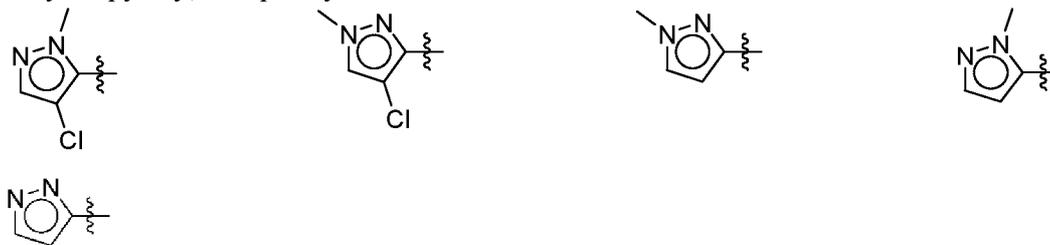
замещенную группу, выбранную из:



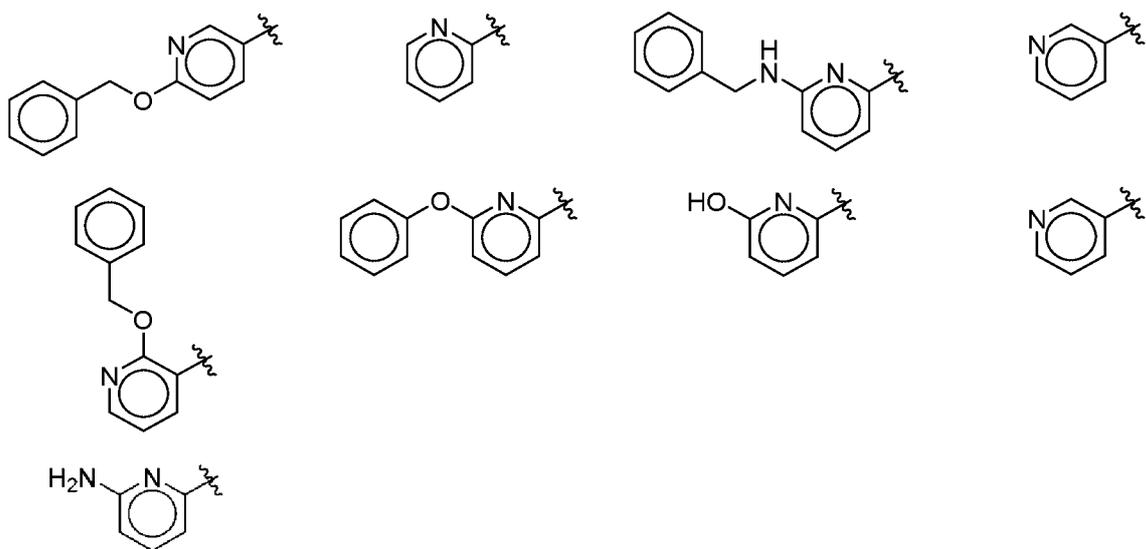
[102] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиразолила, имидазолила и триазолила. В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



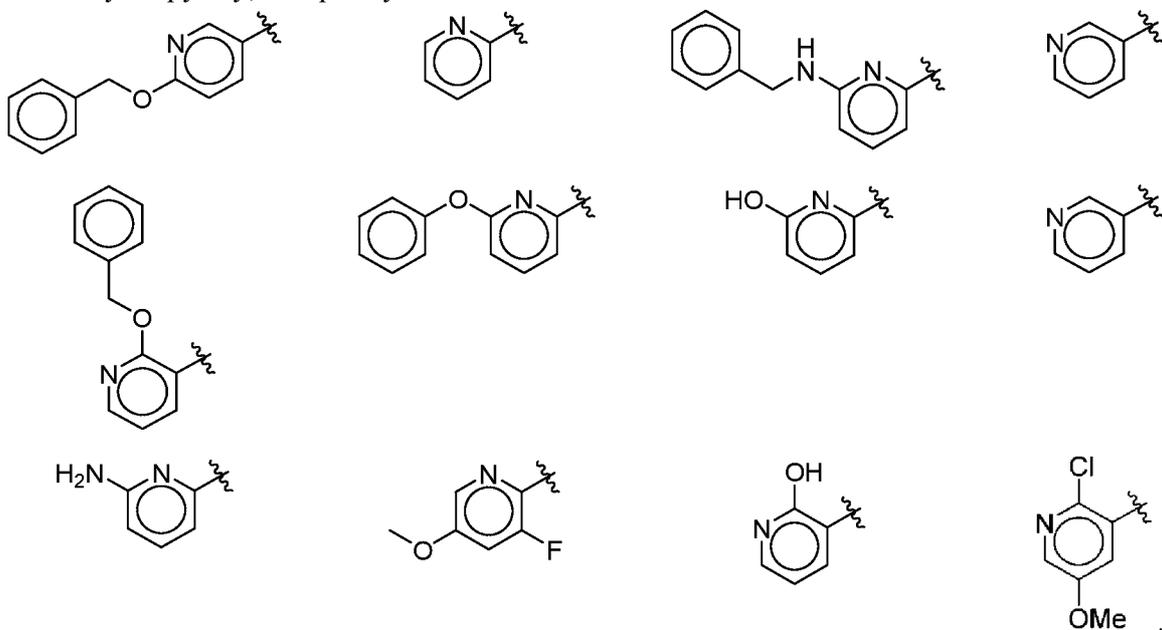
[103] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



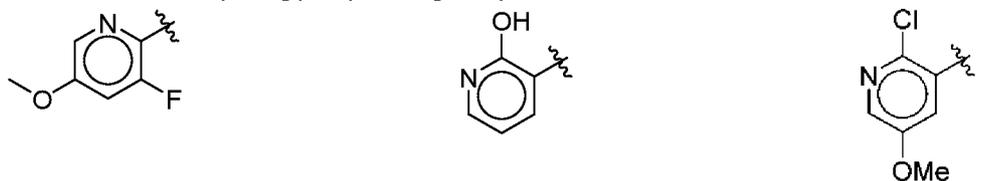
[104] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиридирила. В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[105] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[106] В некоторых вариантах осуществления формулы I-a Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[107] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

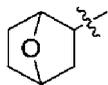
[108] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную 4-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых таких

вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенный оксетанил. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенный оксетанил или азетидинил.

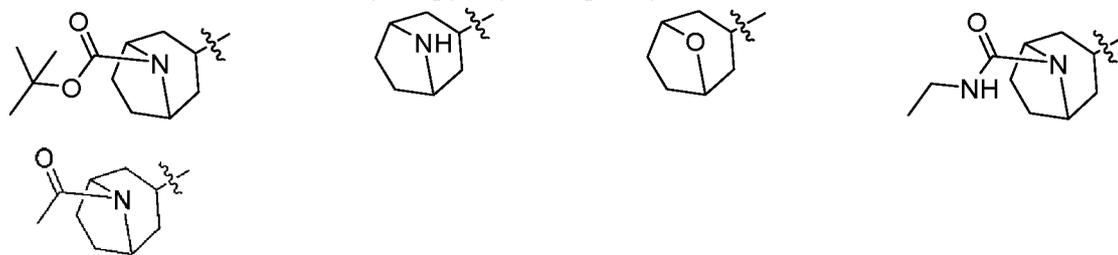
[109] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную 5-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидрофуранила и пирролидинила.

[110] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную 6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидропиранила и пиперидинила. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидропиранила, пиперидинила и пиперазинила.

[111] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную 7-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Понятно, что 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[112] В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную 8-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Понятно, что 8-членное насыщенное гетероциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[113] Как определено выше, каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из галогена и C_{1-4} алифатической группы. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^2

представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления, R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор, и R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой метил.

[114] Как определено выше, R^3 выбран из водорода, галогена, $-CN$, $-NR_2$ и необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой $-N(C(O)O^tBu)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу.

[115] Как определено выше, каждый R независимо выбран из водорода, необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы и $-C(O)O(C_{1-4}$ алифатическая группа). В некоторых вариантах осуществления каждый R представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R представляет собой $-C(O)O(C_{1-4}$ алифатическая группа). В некоторых вариантах осуществления каждый R представляет собой $-C(O)O^tBu$.

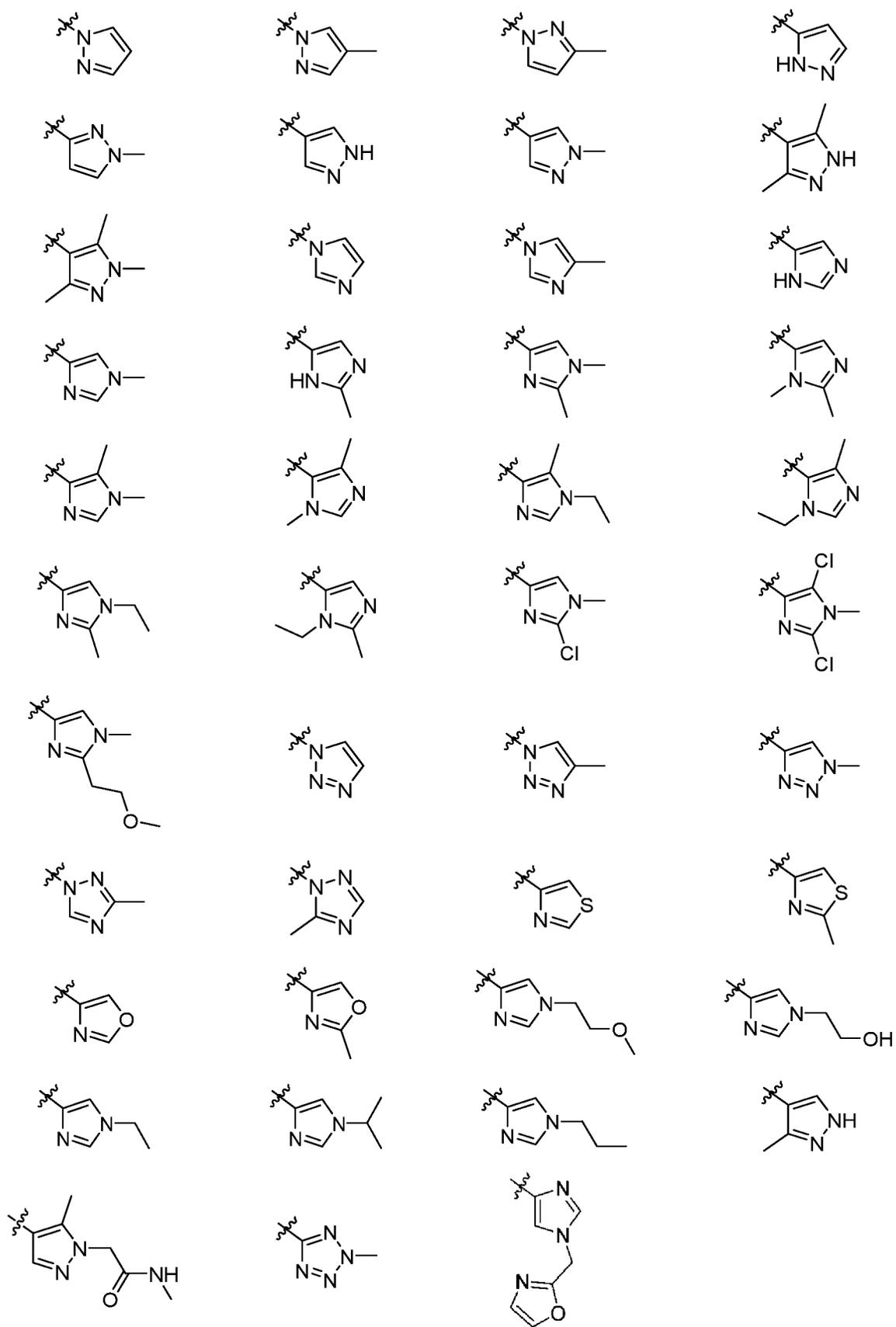
[116] Как определено выше, кольцо A представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[117] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2-3 атома азота. В некоторых таких вариантах осуществления кольцо A выбрано из пиразолила, имидазолила и триазолила.

[118] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенный тетразол-5-ил.

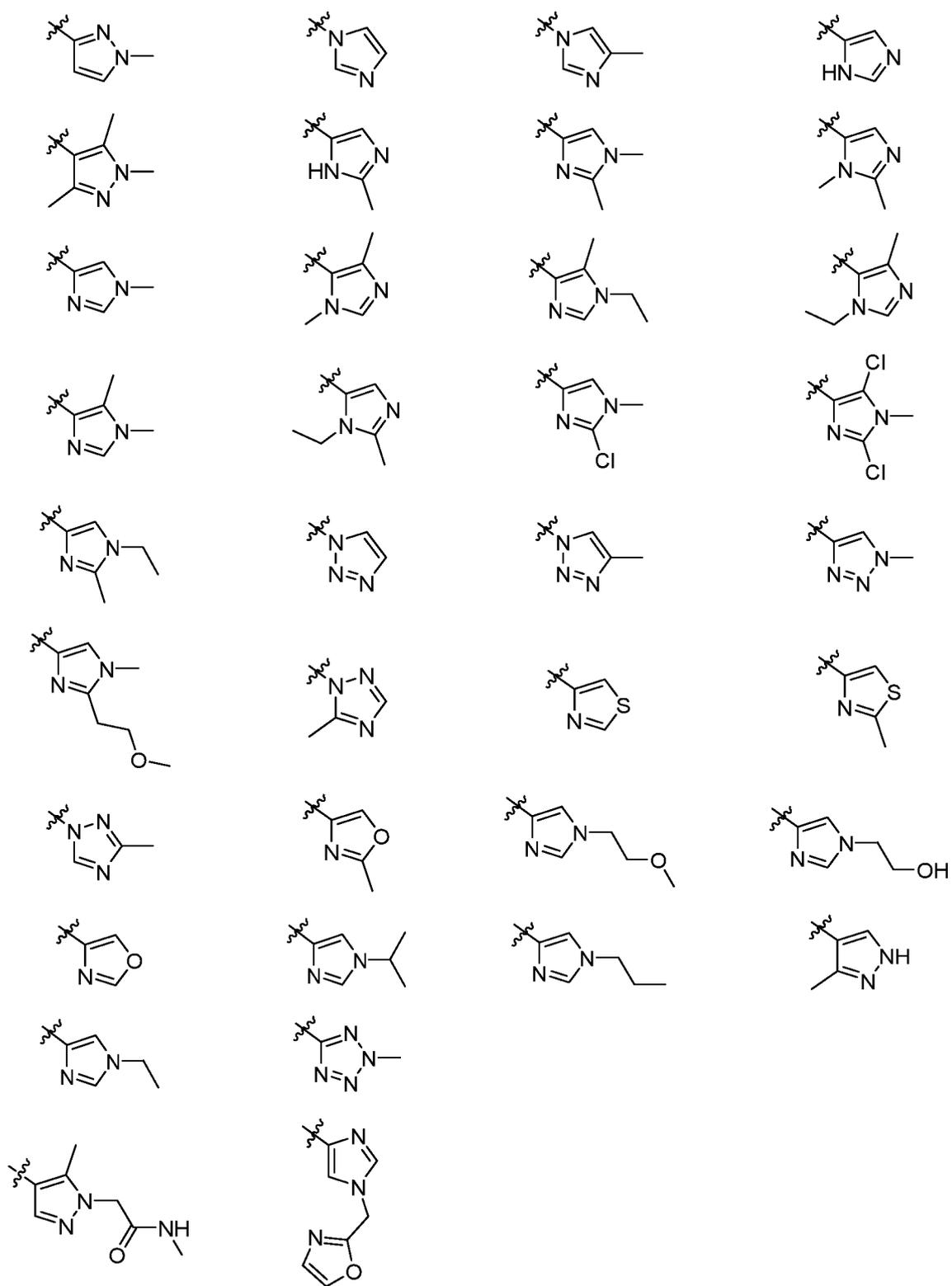
[119] В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 атом азота и 1 дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления кольцо A выбрано из оксазолила и тиазолила.

[120] В некоторых вариантах осуществления кольцо A выбрано из:

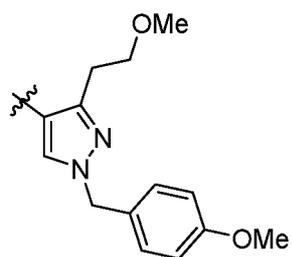


[121] В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из:

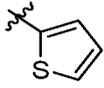




[122] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

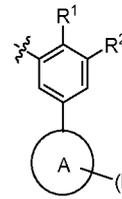


[123] В некоторых вариантах осуществления кольцо А не представляет собой

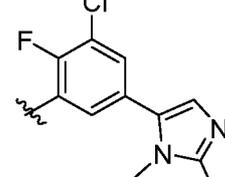
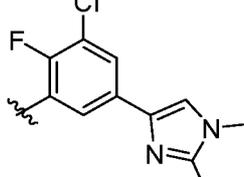
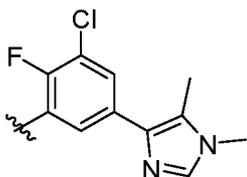
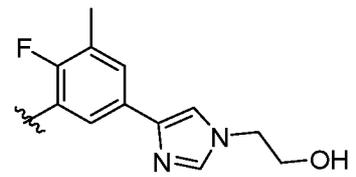
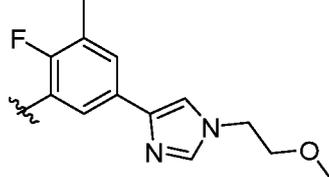
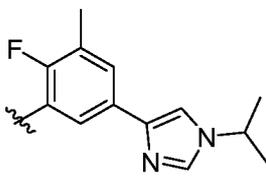
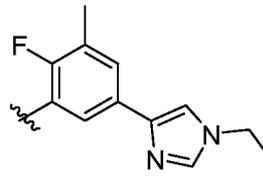
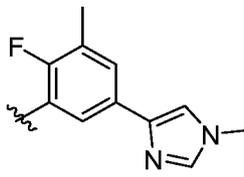
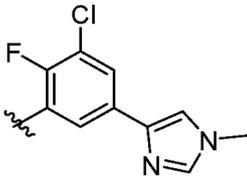
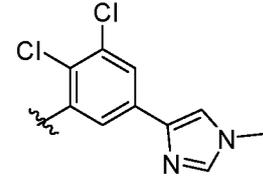
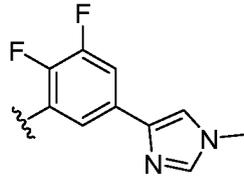
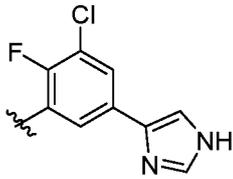


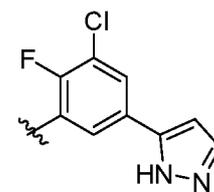
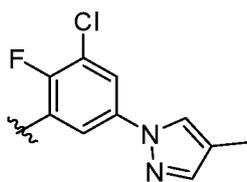
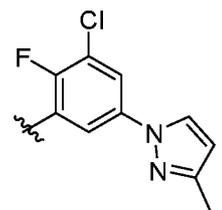
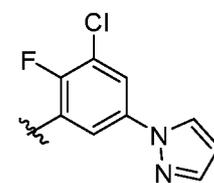
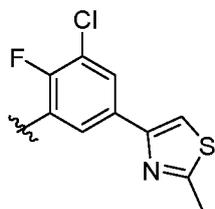
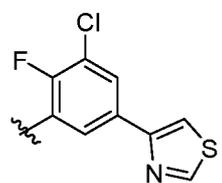
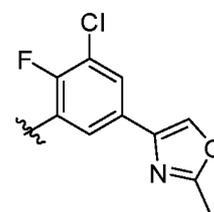
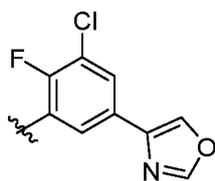
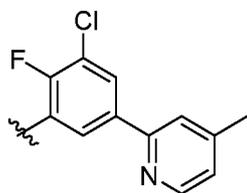
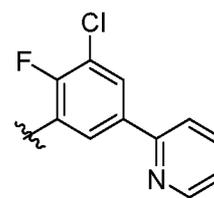
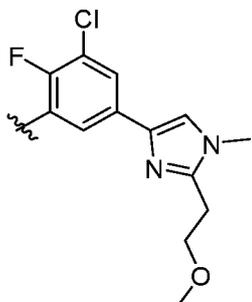
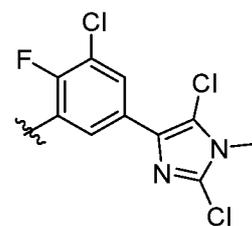
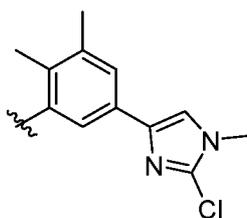
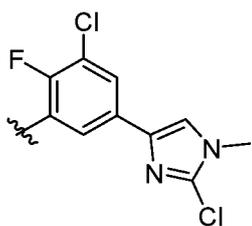
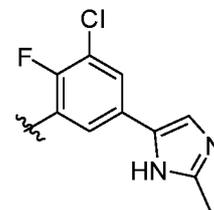
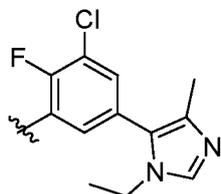
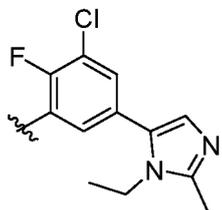
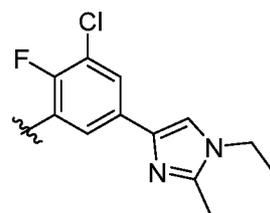
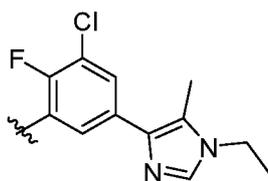
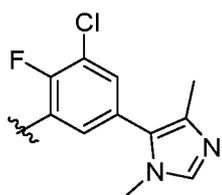
[124] В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления кольцо А выбрано из 2-пиридила, 3-пиридила и 4-пиридила.

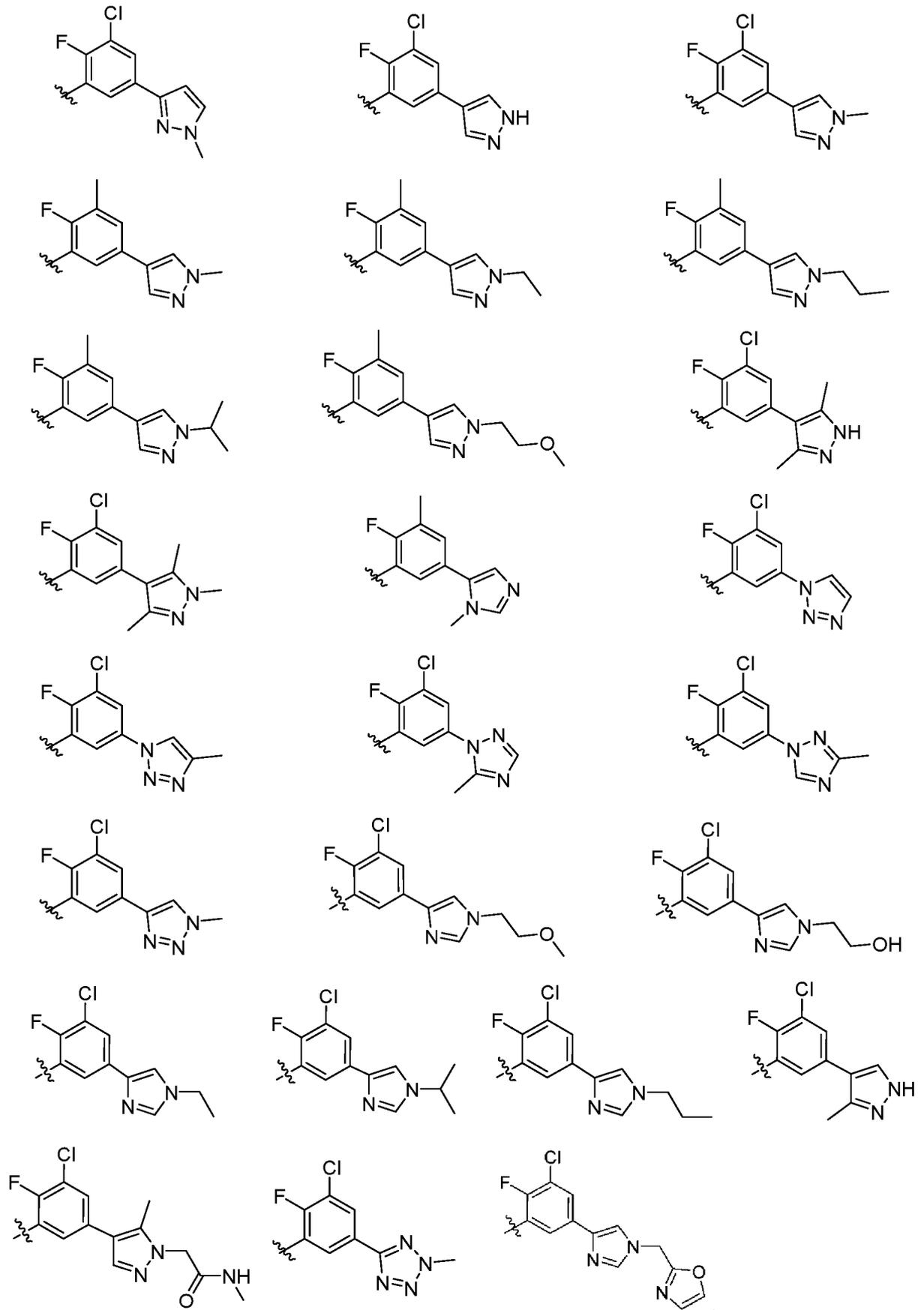
[125] Как определено выше, x равняется 0-3. В некоторых вариантах осуществления x равняется 0. В некоторых вариантах осуществления x равняется 1. В некоторых вариантах осуществления x равняется 2. В некоторых вариантах осуществления x равняется 3. В некоторых вариантах осуществления x равняется 0-1. В некоторых вариантах осуществления x равняется 1-2.

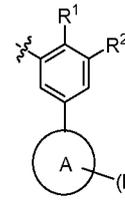


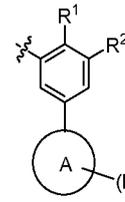
[126] В некоторых вариантах осуществления $(R^3)_x$ выбран из группы, состоящей из:

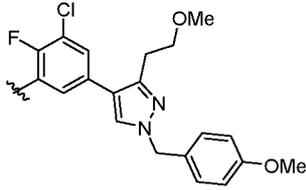








[127] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой

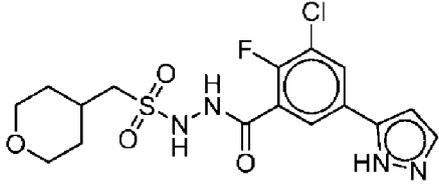
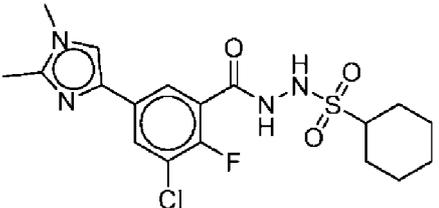
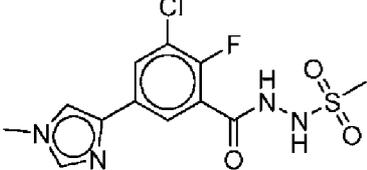
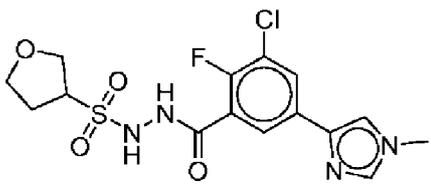
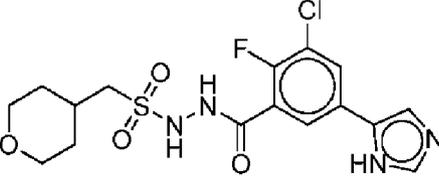
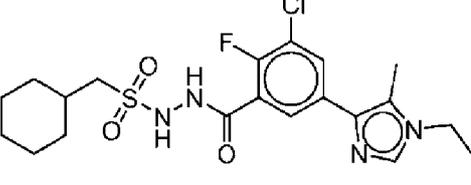
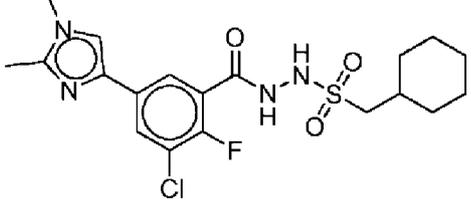
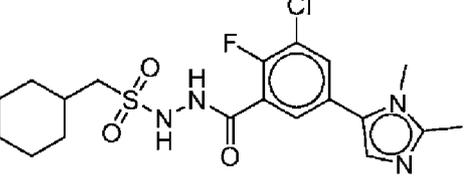
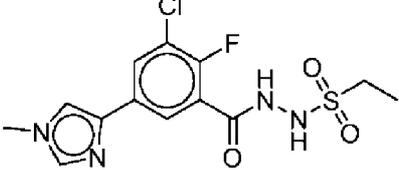
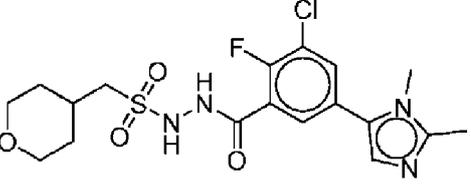
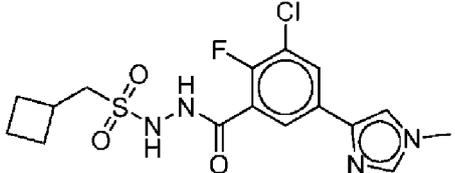
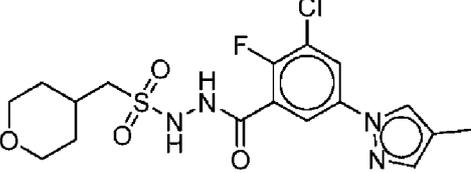


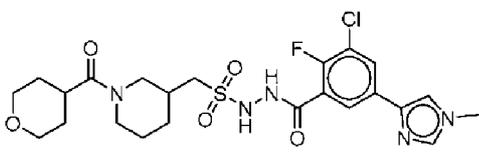
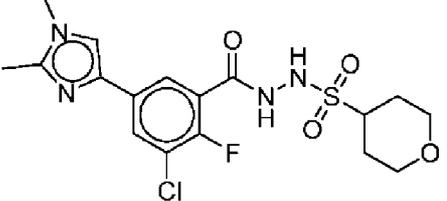
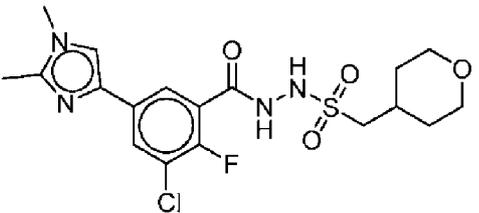
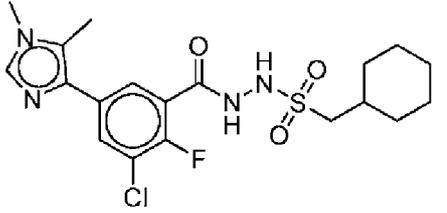
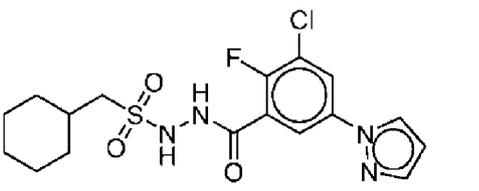
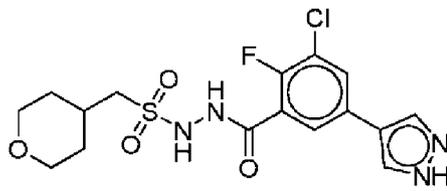
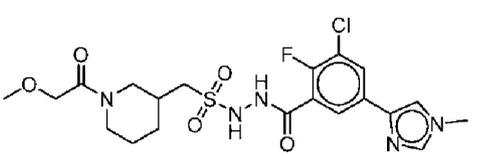
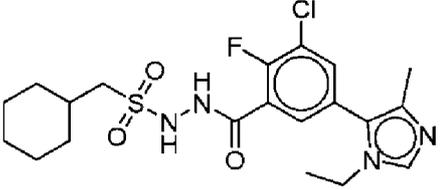
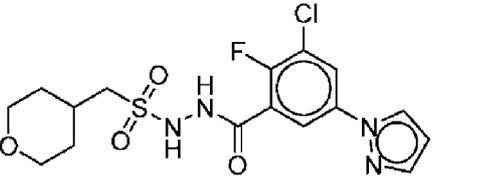
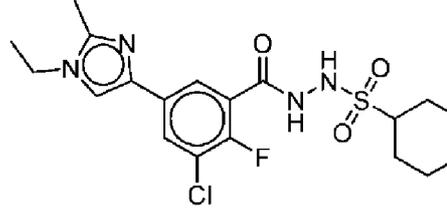
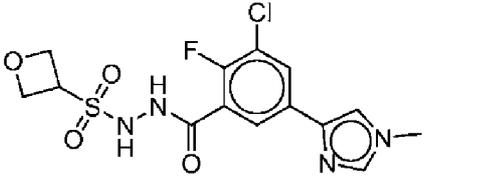
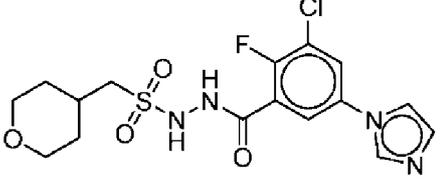
[128] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы **I** выбрано из группы, состоящей из соединений, перечисленных в **таблице 1**.

Таблица 1

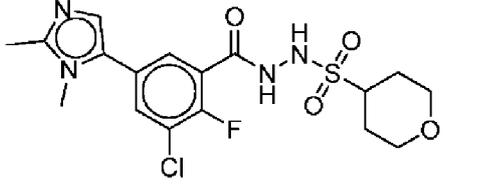
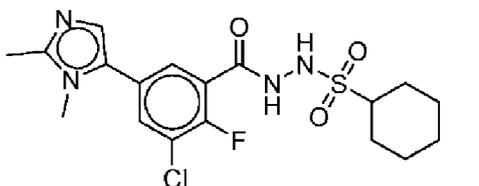
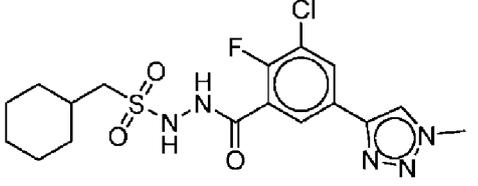
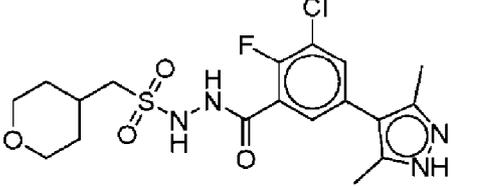
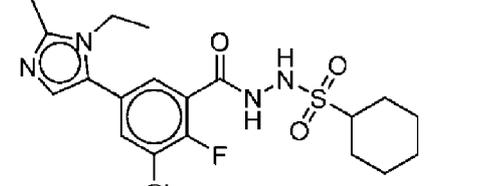
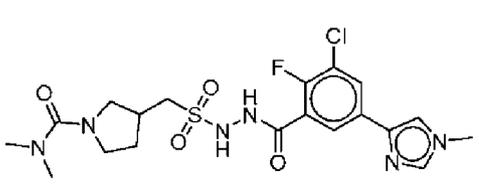
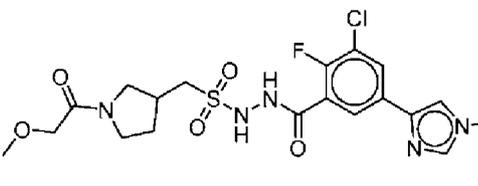
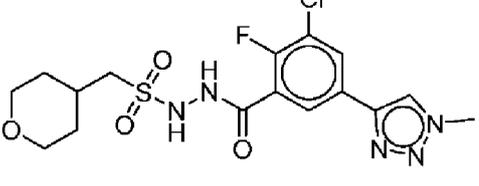
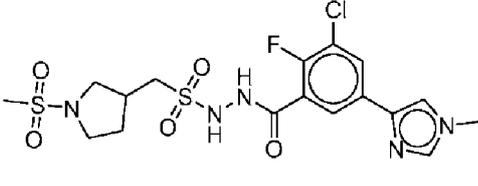
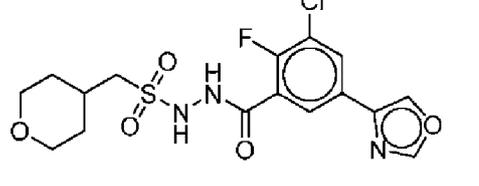
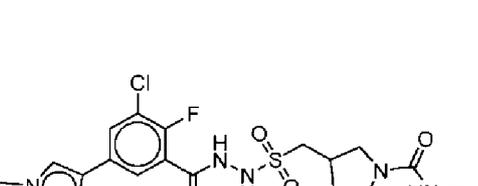
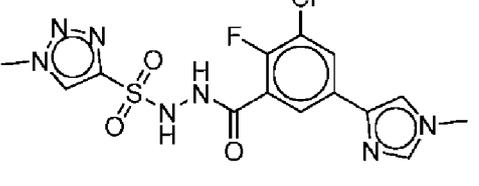
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-1		I-6	
I-2		I-7	
I-3		I-8	
I-4		I-9	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-5		I-10	
I-11		I-16	
I-12		I-17	
I-13		I-18	
I-14		I-19	
I-15		I-20	

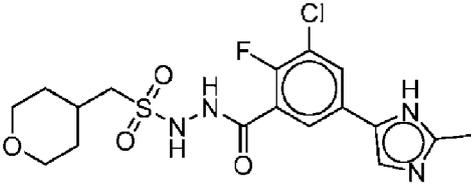
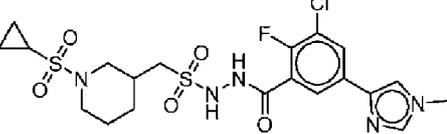
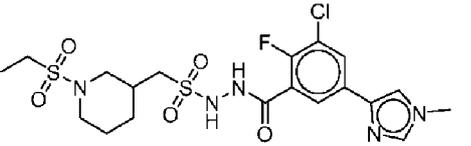
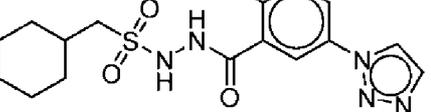
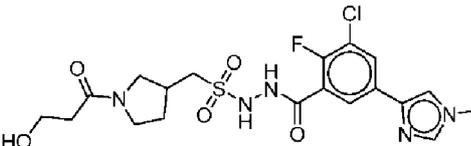
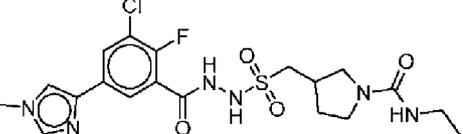
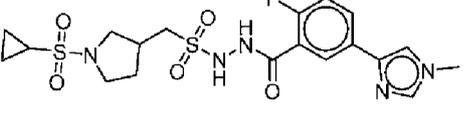
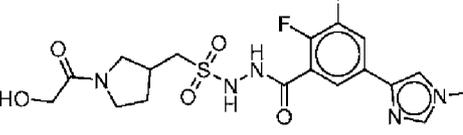
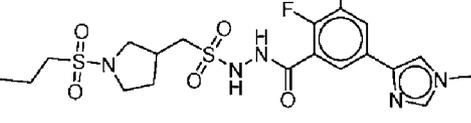
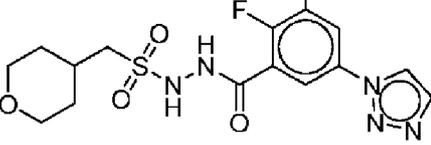
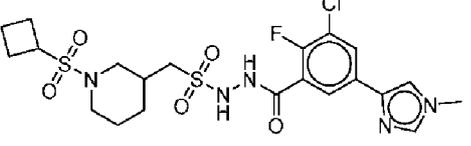
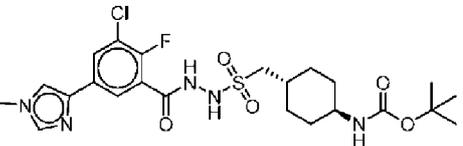
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-21		I-26	
I-22		I-27	
I-23		I-28	
I-24		I-29	
I-25		I-30	
I-31		I-36	

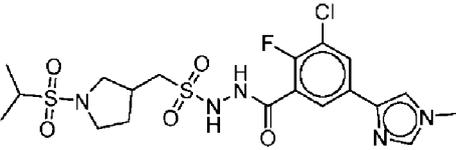
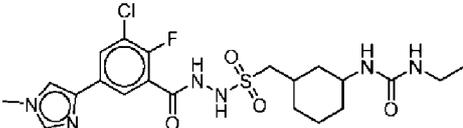
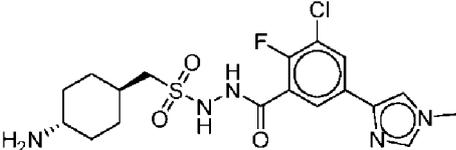
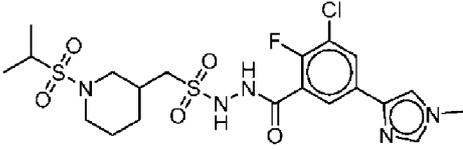
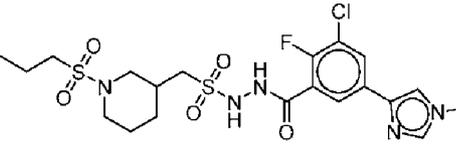
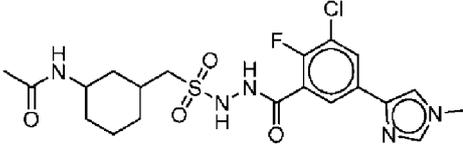
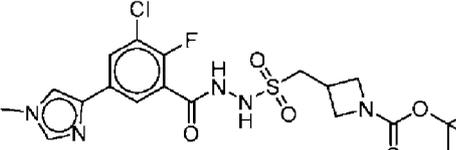
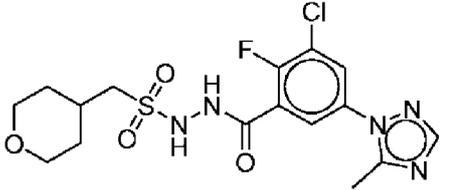
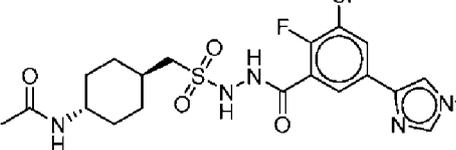
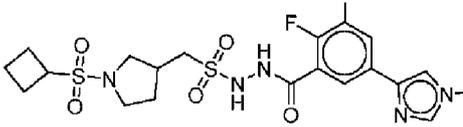
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-32		I-37	
I-33		I-38	
I-34		I-39	
I-35		I-40	
I-41		I-46	
I-42		I-47	

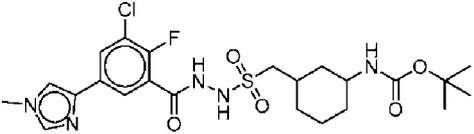
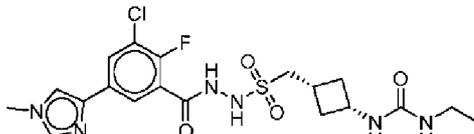
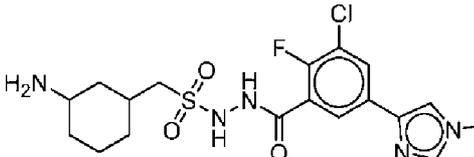
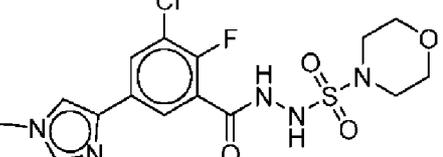
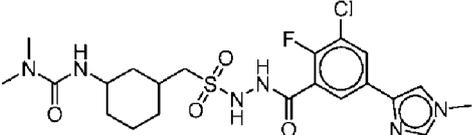
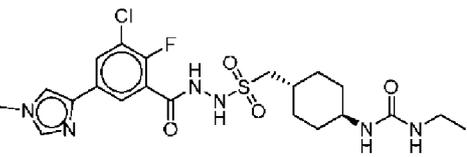
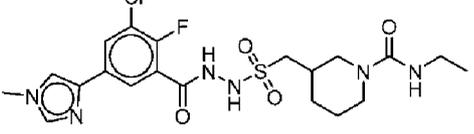
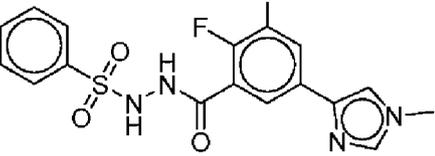
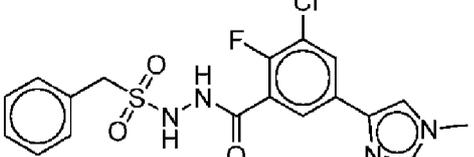
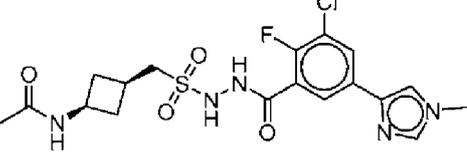
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-43		I-48	
I-44		I-49	
I-45		I-50	
I-51		I-56	
I-52		I-57	
I-53		I-58	

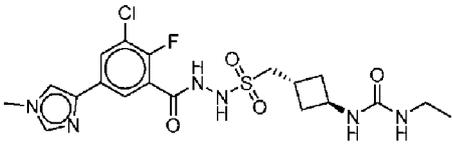
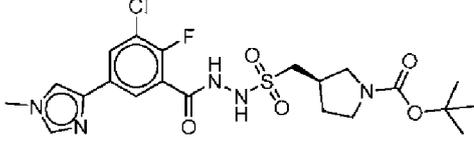
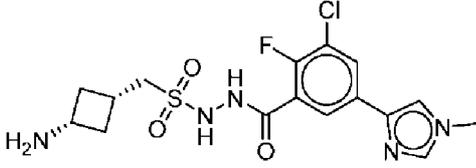
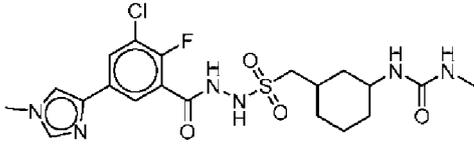
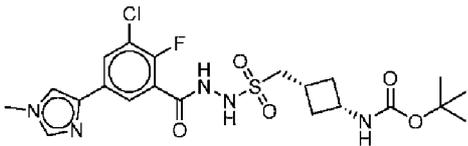
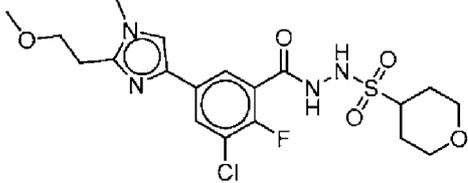
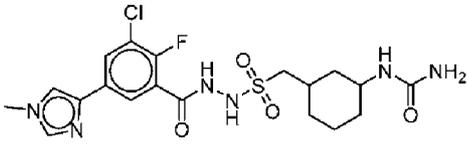
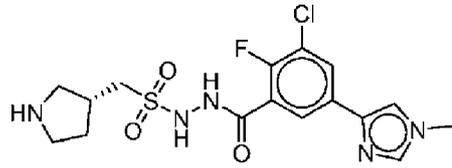
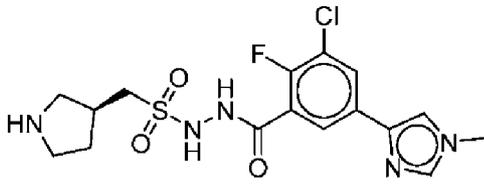
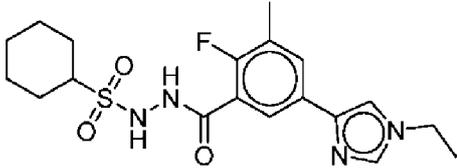
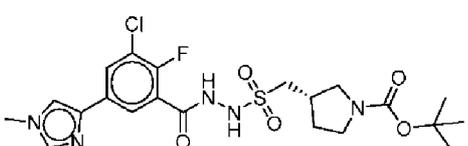
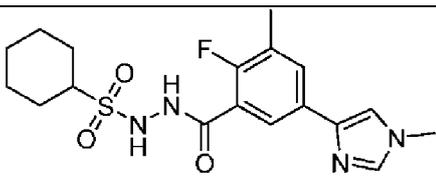
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-54		I-59	
I-55		I-60	
I-61		I-66	
I-62		I-67	
I-63		I-68	
I-64		I-69	

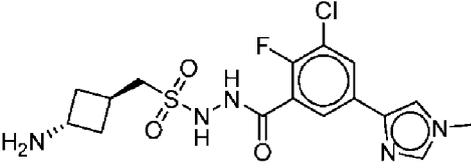
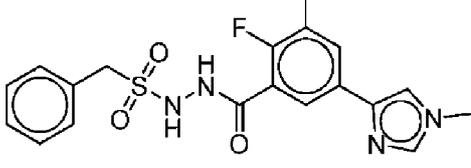
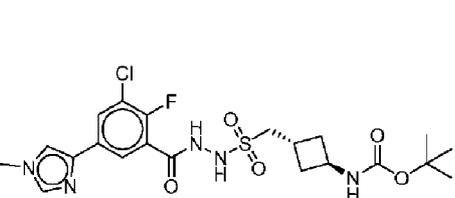
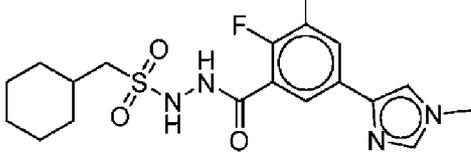
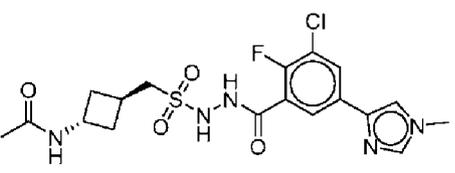
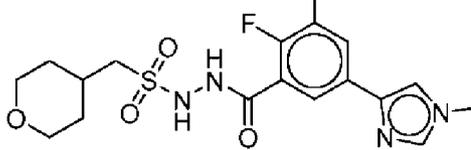
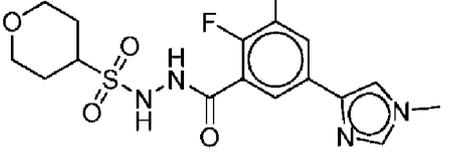
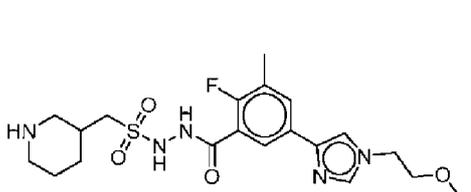
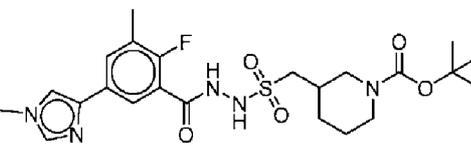
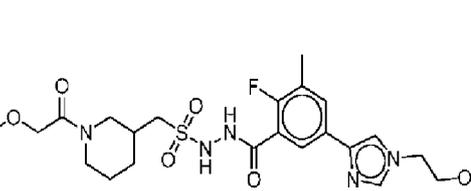
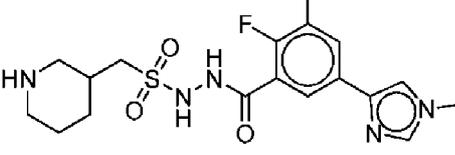
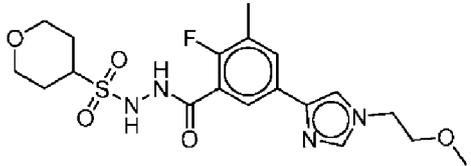
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-65		I-70	
I-71		I-76	
I-72		I-77	
I-73		I-78	
I-74		I-79	
I-75		I-80	

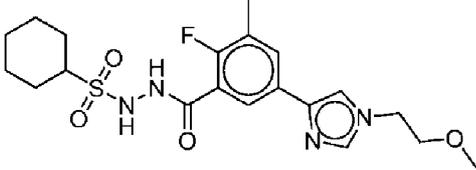
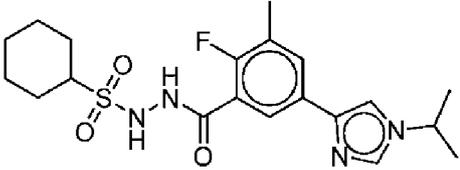
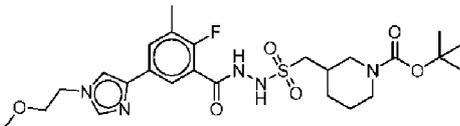
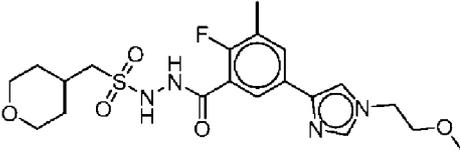
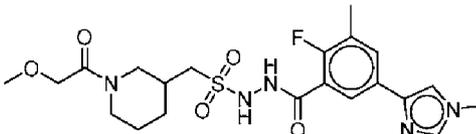
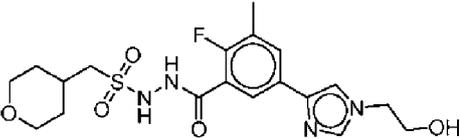
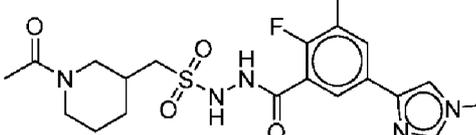
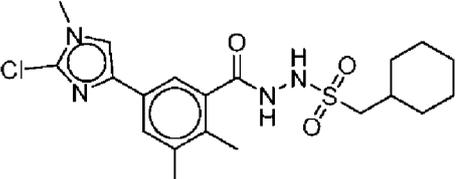
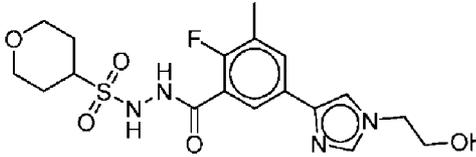
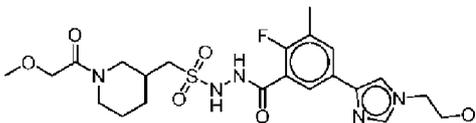
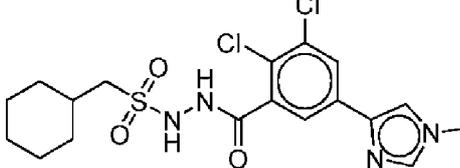
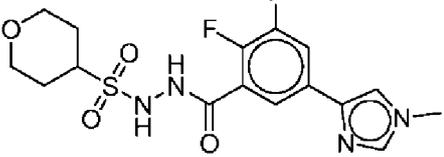
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-81		I-86	
I-82		I-87	
I-83		I-88	
I-84		I-89	
I-85		I-90	
I-91		I-96	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-92		I-97	
I-93		I-98	
I-94		I-99	
I-95		I-100	
I-101		I-106	

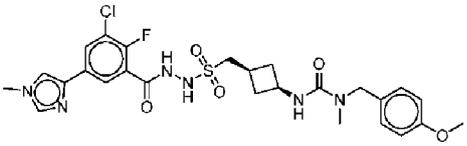
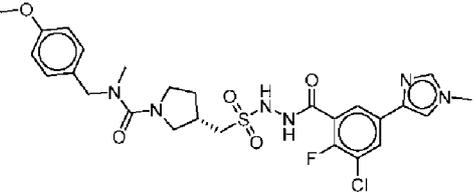
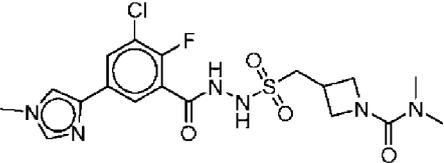
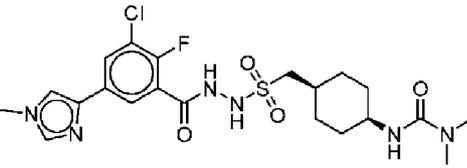
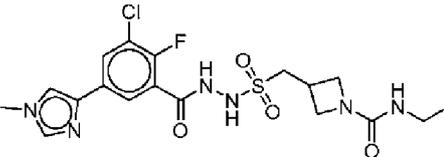
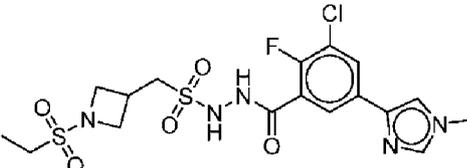
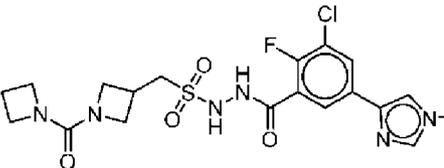
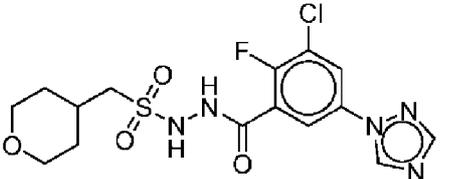
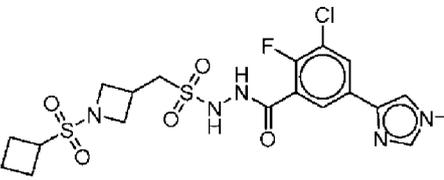
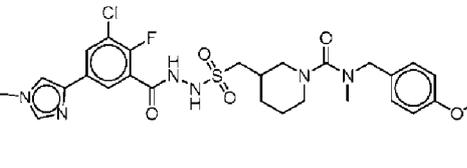
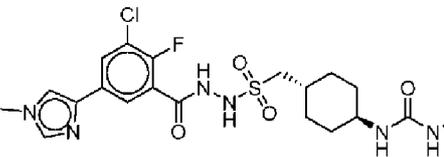
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-102		I-107	
I-103		I-108	
I-104		I-109	
I-105		I-110	
I-111		I-116	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-112		I-117	
I-113		I-118	
I-114		I-119	
I-115		I-120	
I-121		I-126	
I-122		I-127	

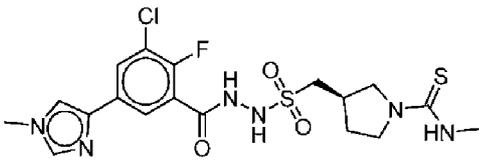
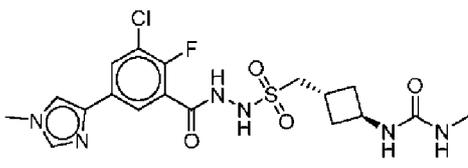
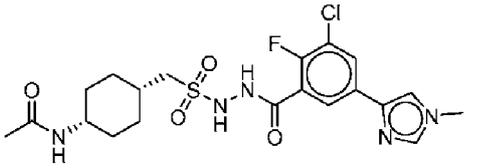
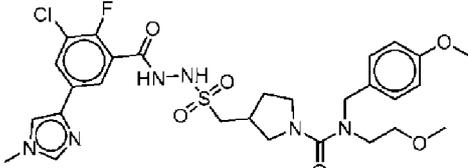
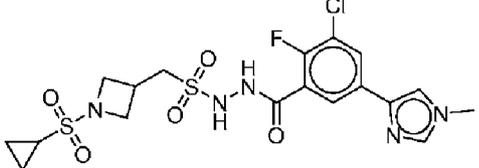
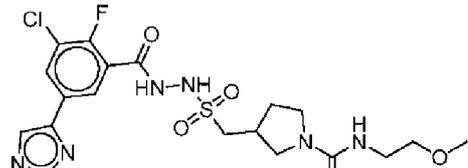
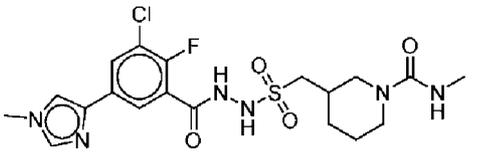
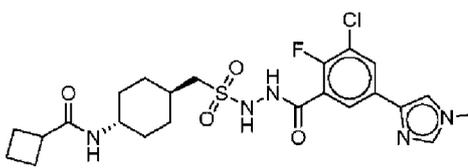
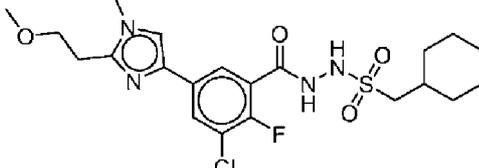
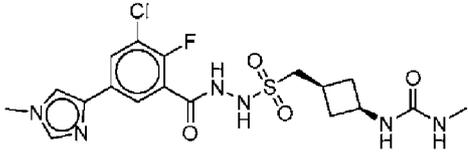
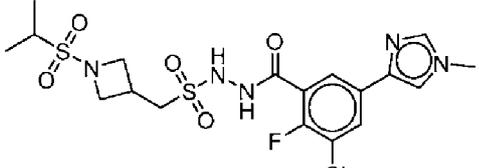
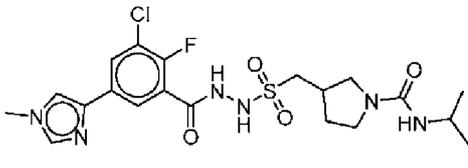
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-123		I-128	
I-124		I-129	
I-125		I-130	
I-131		I-136	
I-132		I-137	
I-133		I-138	

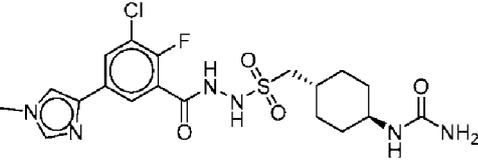
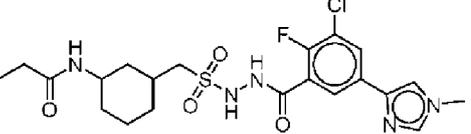
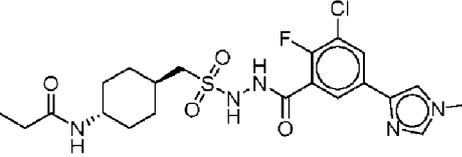
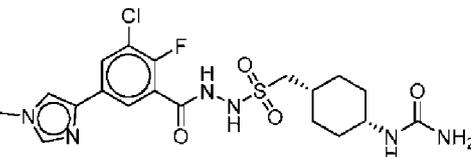
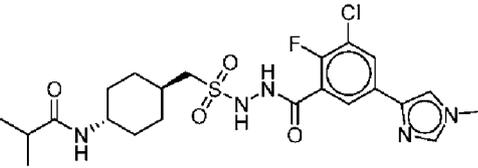
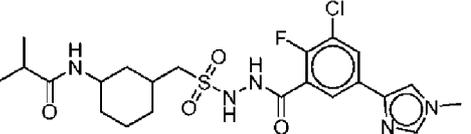
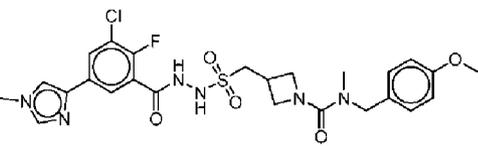
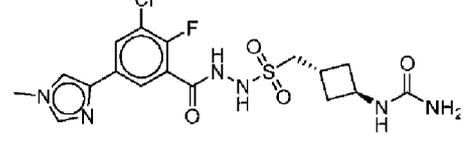
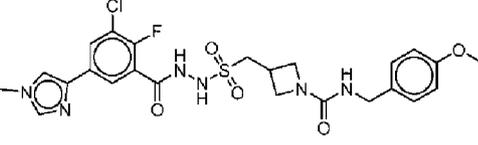
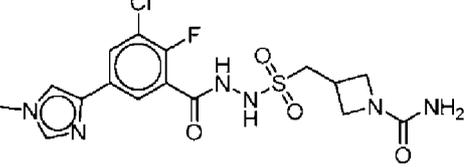
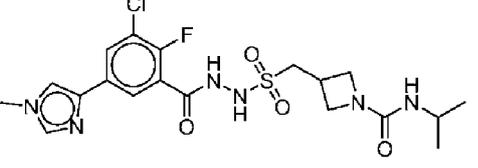
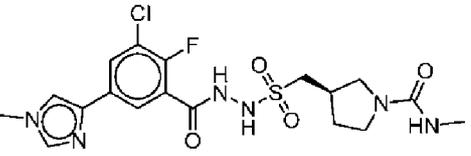
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-134		I-139	
I-135		I-140	
I-141		I-146	
I-142		I-147	
I-143		I-148	
I-144		I-149	

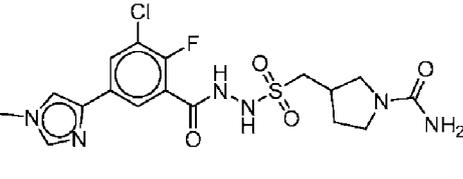
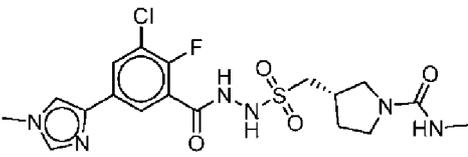
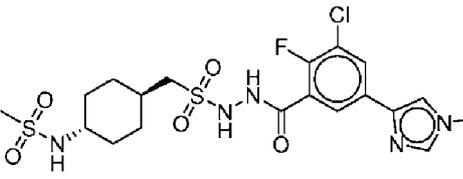
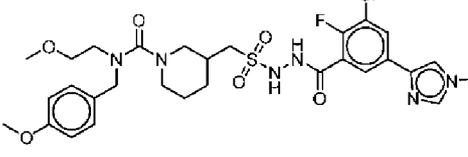
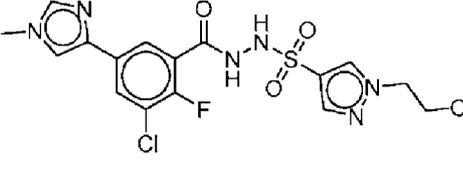
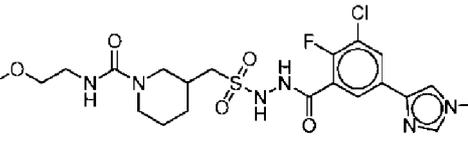
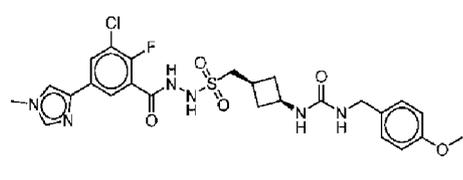
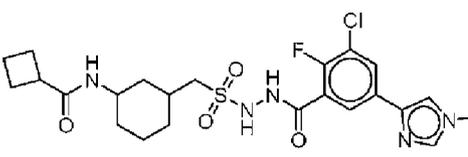
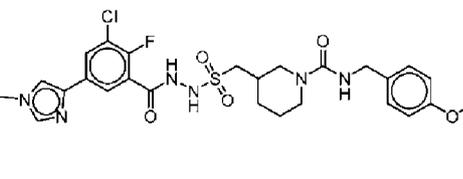
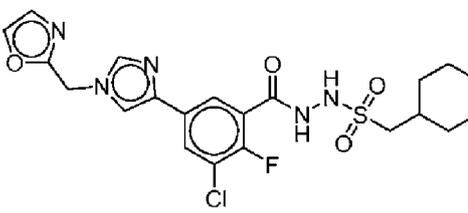
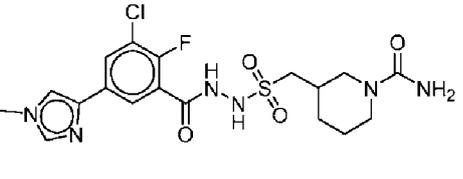
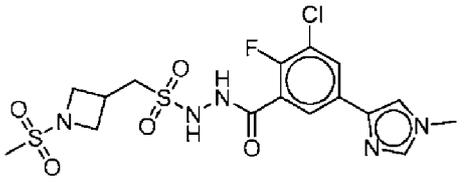
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-145		I-150	
I-151		I-156	
I-152		I-157	
I-153		I-158	
I-154		I-159	
I-155		I-160	

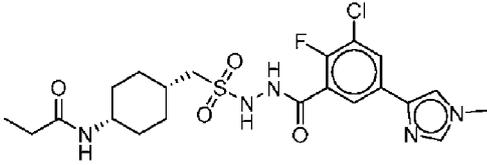
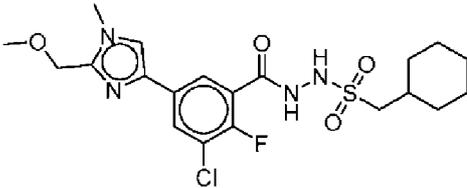
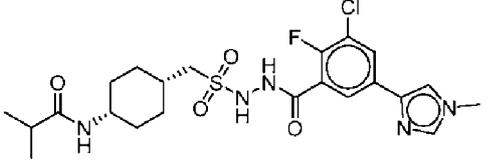
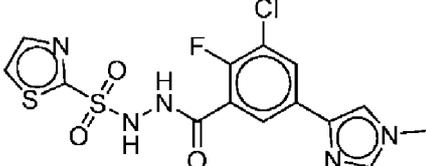
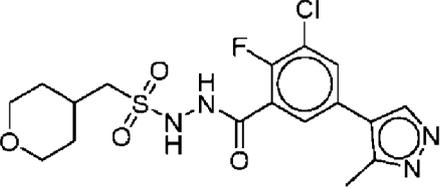
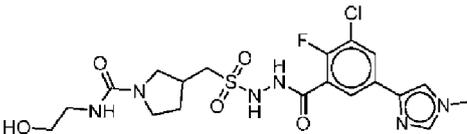
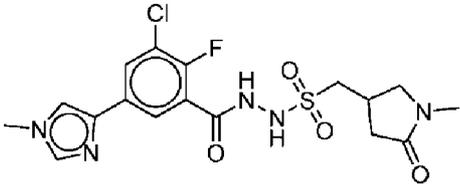
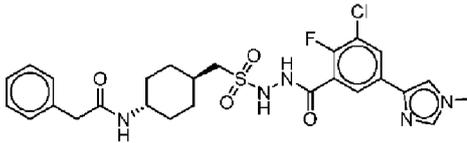
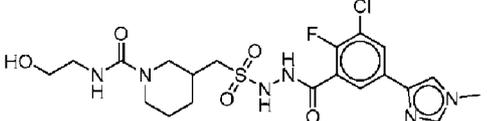
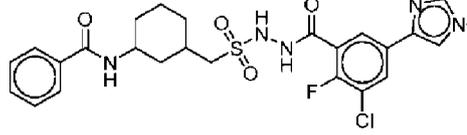
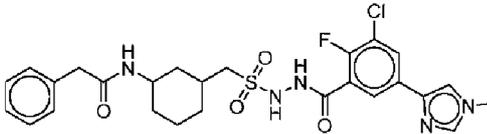
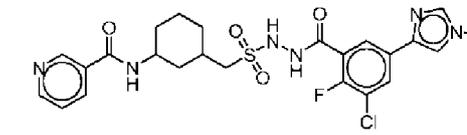
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-161		I-166	
I-162		I-167	
I-163		I-168	
I-164		I-169	
I-165		I-170	
I-171		I-176	

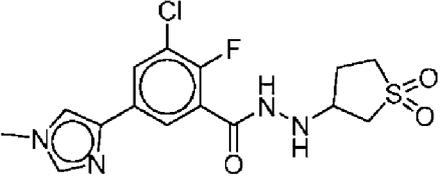
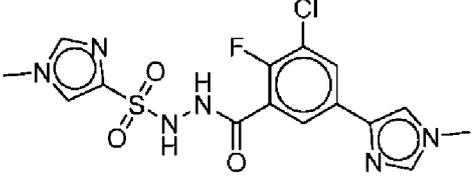
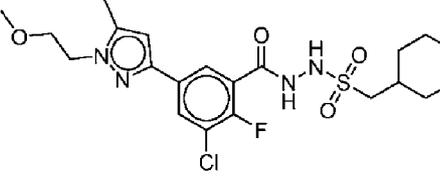
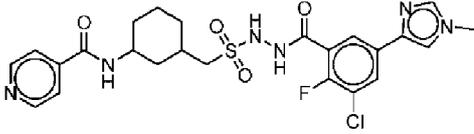
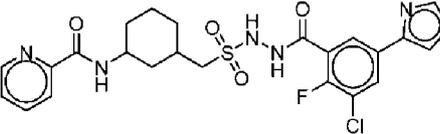
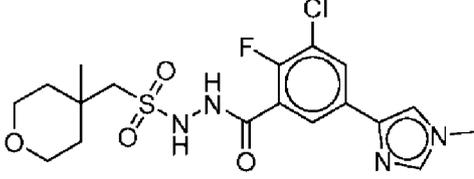
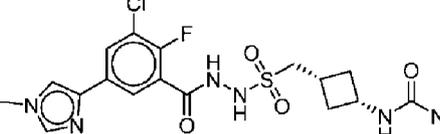
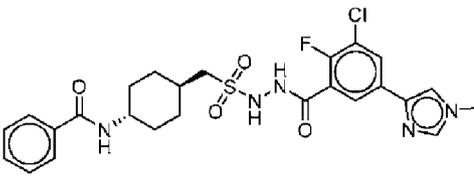
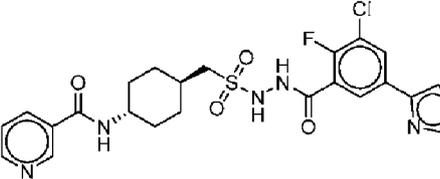
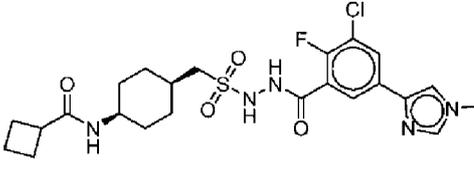
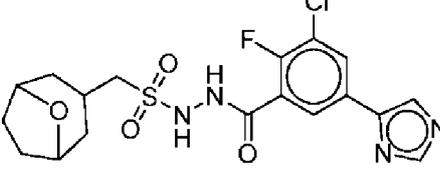
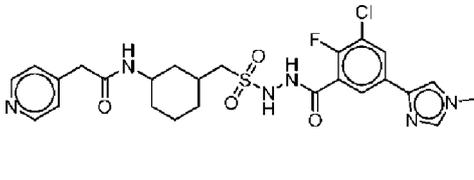
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-172		I-177	
I-173		I-178	
I-174		I-179	
I-175		I-180	
I-181		I-186	
I-182		I-187	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-183		I-188	
I-184		I-189	
I-185		I-190	
I-191		I-196	
I-192		I-197	
I-193		I-198	

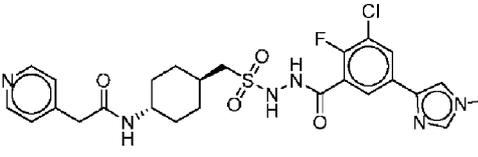
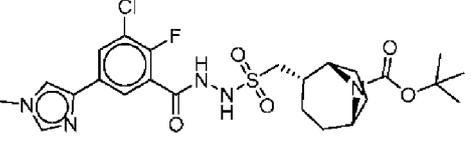
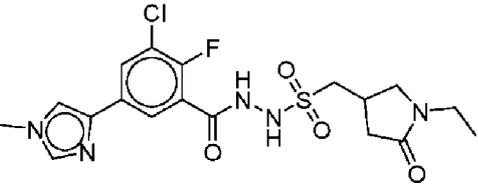
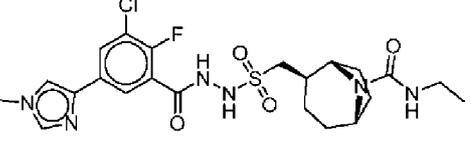
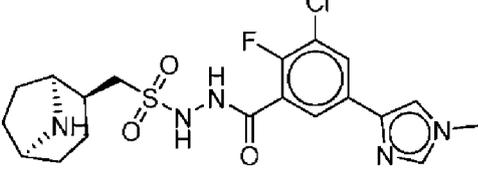
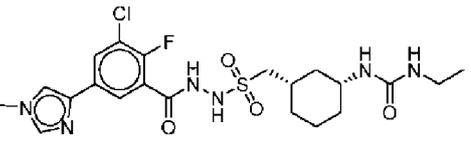
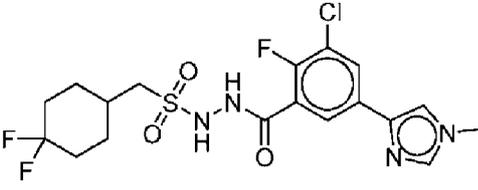
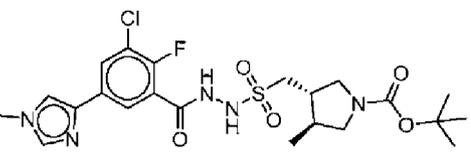
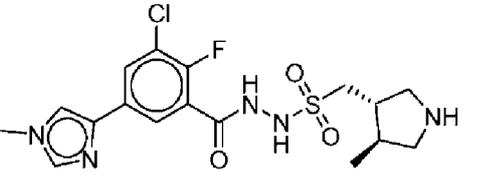
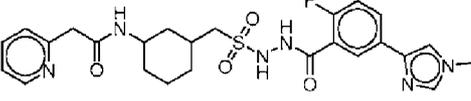
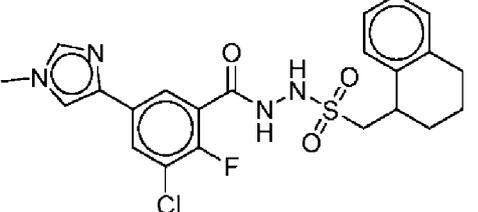
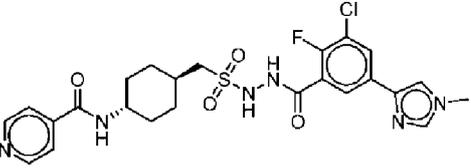
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-194		I-199	
I-195		I-200	
I-201		I-206	
I-202		I-207	
I-203		I-208	
I-204		I-209	

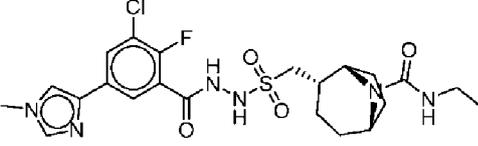
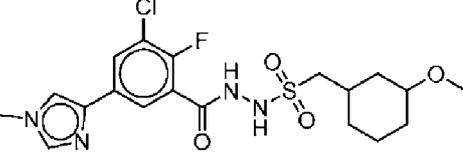
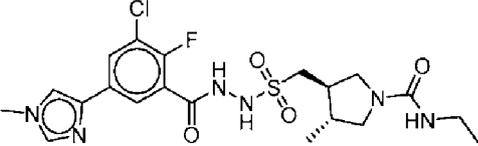
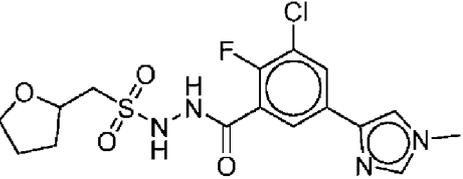
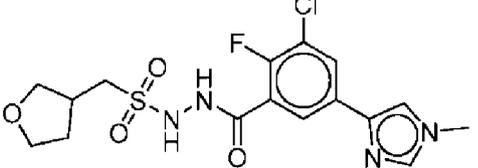
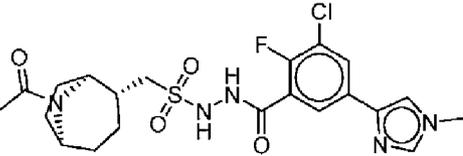
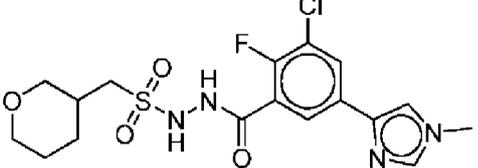
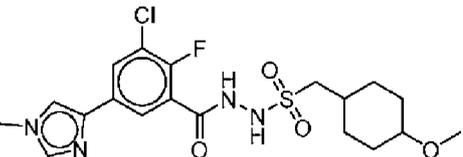
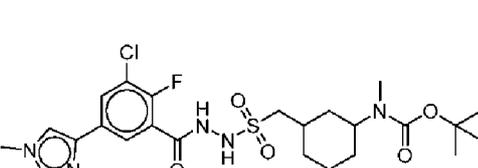
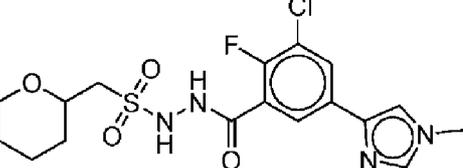
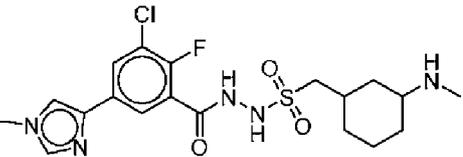
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-205		I-210	
I-211		I-216	
I-212		I-217	
I-213		I-218	
I-214		I-219	
I-215		I-220	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-221		I-226	
I-222		I-227	
I-223		I-228	
I-224		I-229	
I-225		I-230	
I-231		I-236	

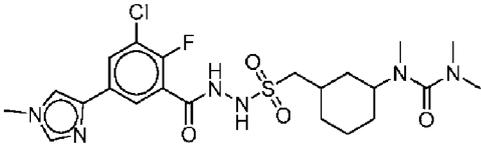
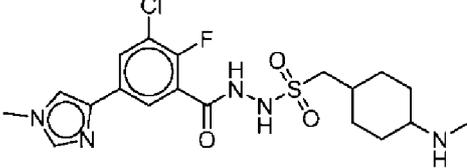
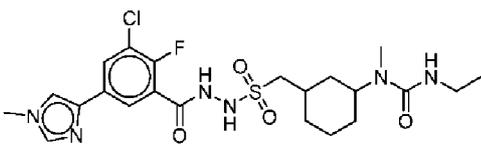
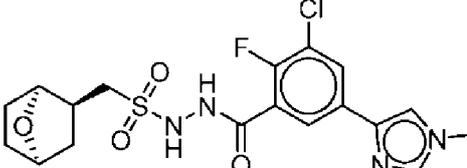
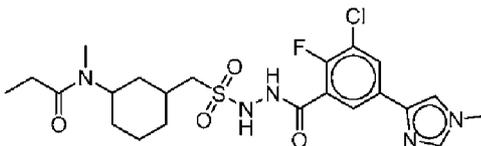
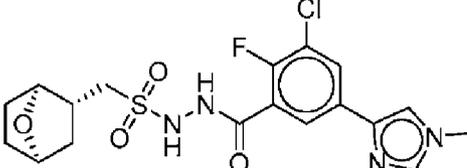
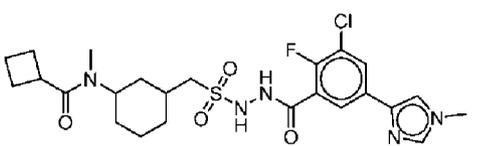
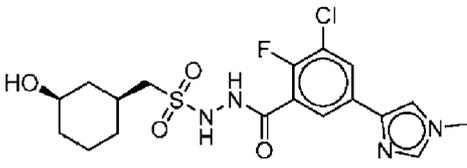
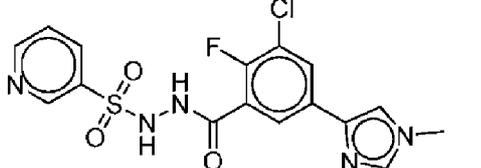
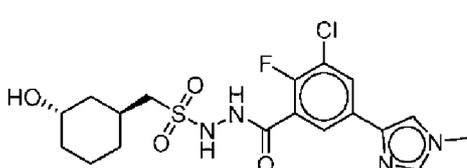
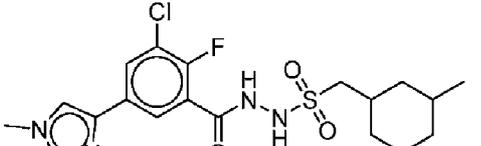
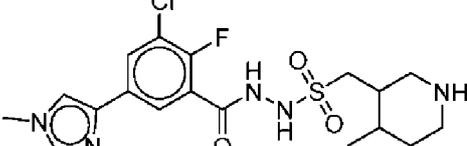
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-232		I-237	
I-233		I-238	
I-234		I-239	
I-235		I-240	
I-241		I-246	
I-242		I-247	

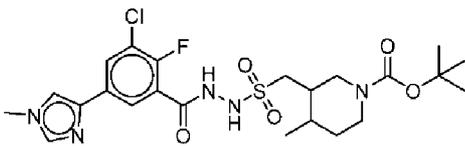
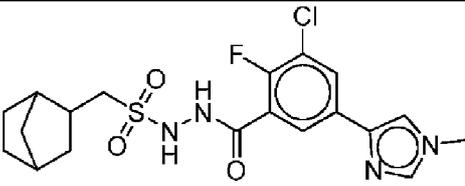
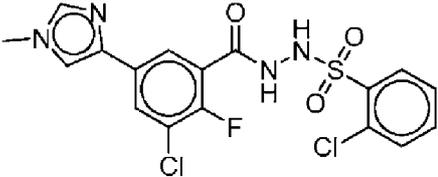
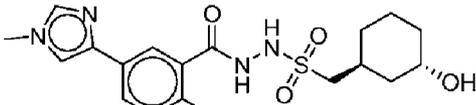
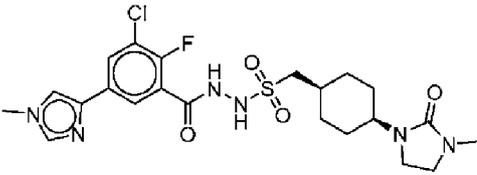
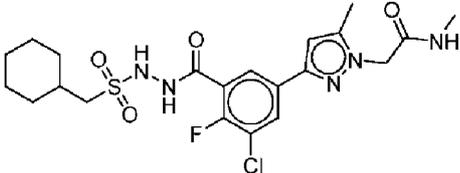
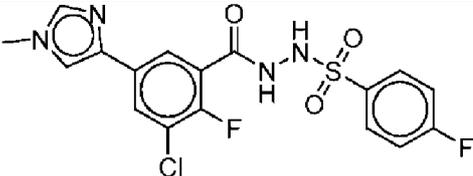
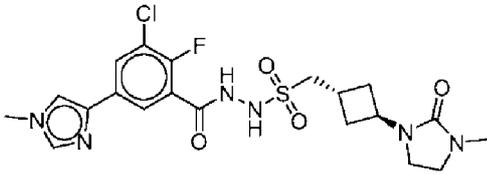
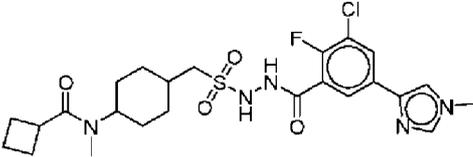
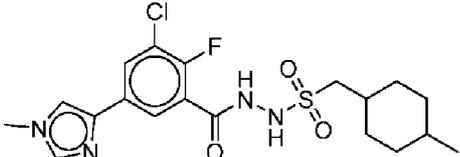
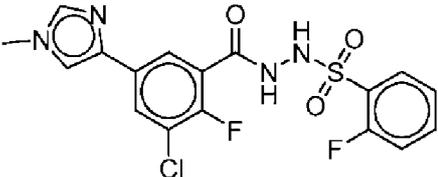
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-243		I-248	
I-244		I-249	
I-245		I-250	
I-251		I-256	
I-252		I-257	
I-253		I-258	

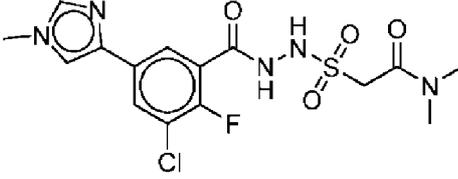
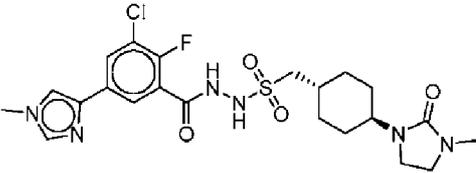
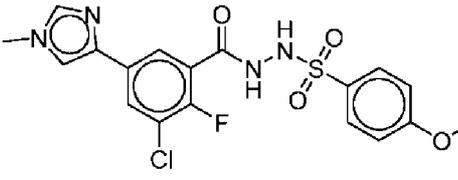
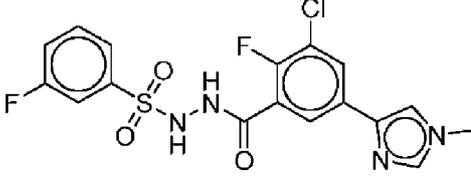
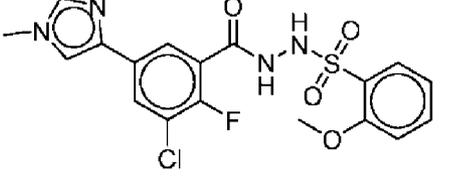
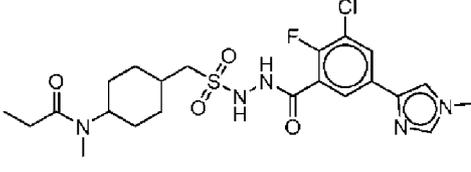
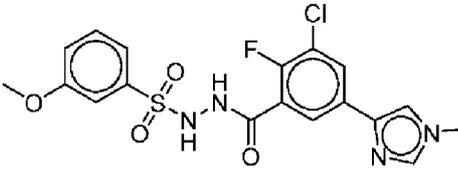
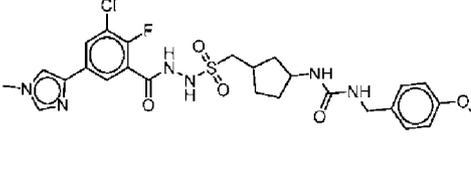
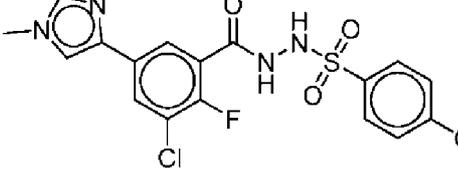
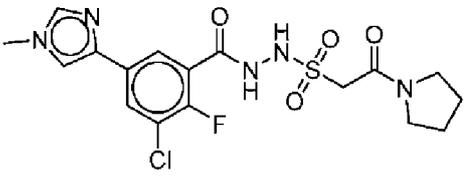
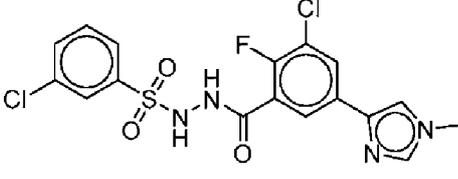
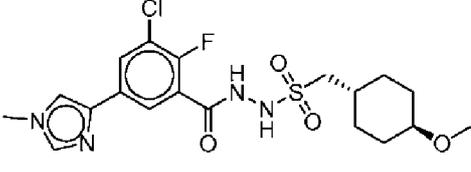
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-254		I-259	
I-255		I-260	
I-261		I-266	
I-262		I-267	
I-263		I-268	
I-264		I-269	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I- 265		I-270	
I- 271		I-276	
I- 272		I-277	
I- 273		I-278	
I- 274		I-279	
I- 275		I-280	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-281		I-286	
I-282		I-287	
I-283		I-288	
I-284		I-289	
I-285		I-290	
I-291		I-296	

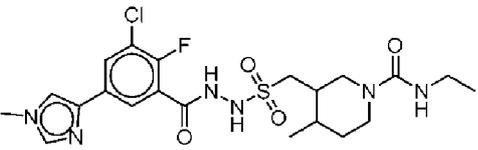
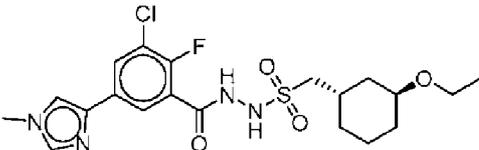
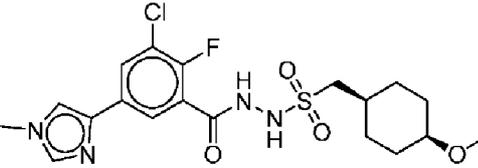
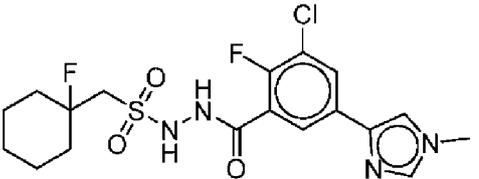
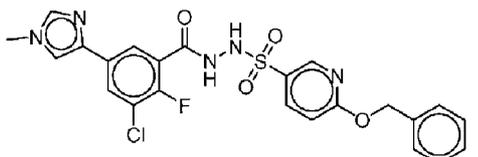
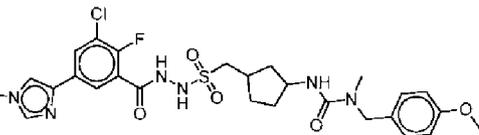
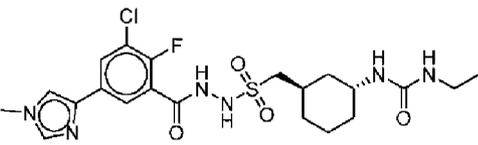
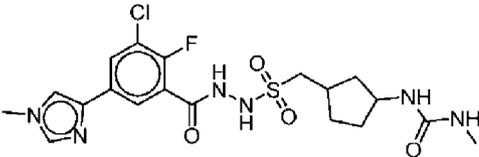
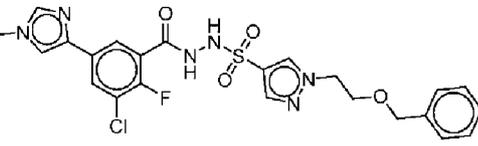
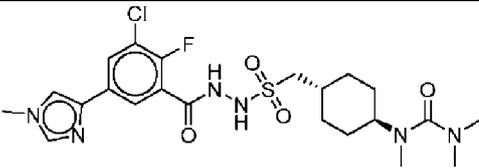
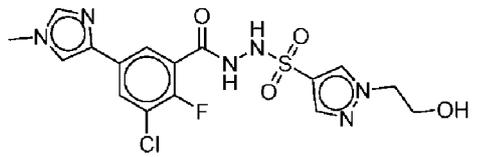
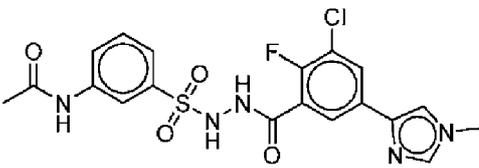
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-292		I-297	
I-293		I-298	
I-294		I-299	
I-295		I-300	
I-301		I-306	
I-302		I-307	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-303		I-308	
I-304		I-309	
I-305		I-310	
I-311		I-316	
I-312		I-317	
I-313		I-318	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-314		I-319	
I-315		I-320	
I-321		I-326	
I-322		I-327	
I-323		I-328	
I-324		I-329	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-325		I-330	
I-331		I-336	
I-332		I-337	
I-333		I-338	
I-334		I-339	
I-335		I-340	

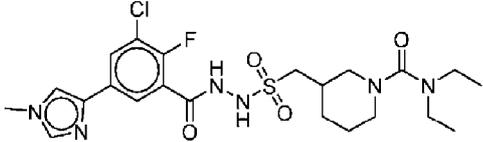
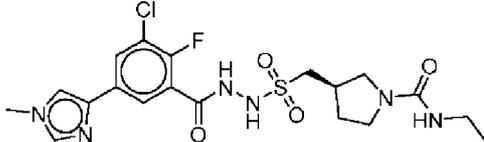
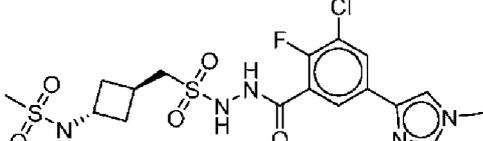
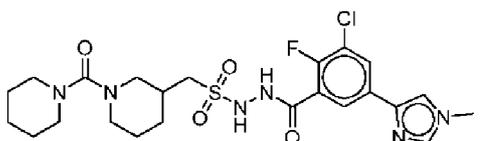
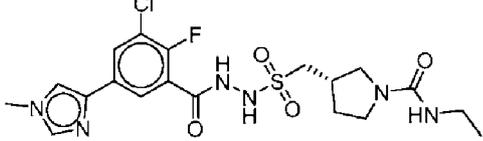
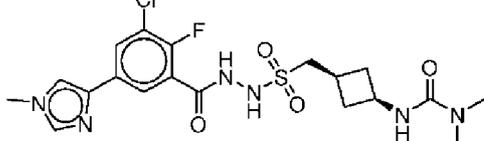
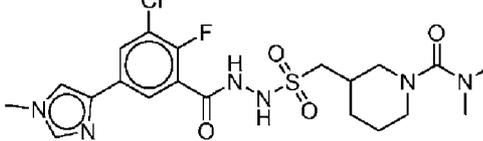
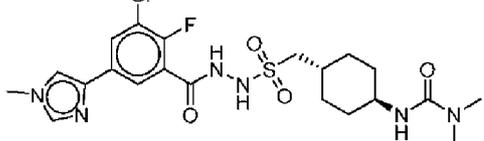
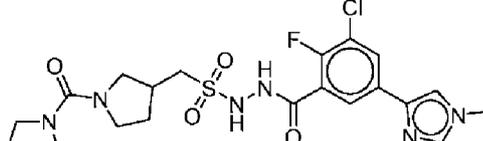
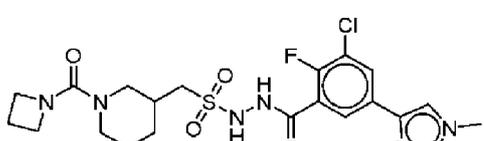
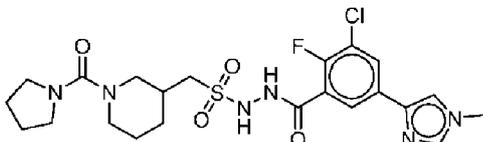
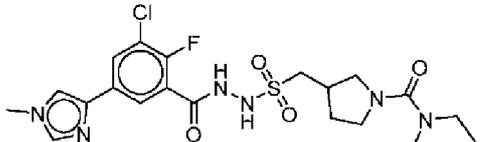
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-341		I-346	
I-342		I-347	
I-343		I-348	
I-344		I-349	
I-345		I-350	
I-351		I-356	

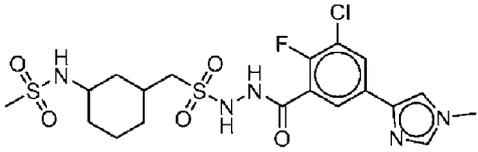
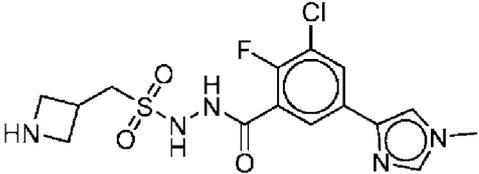
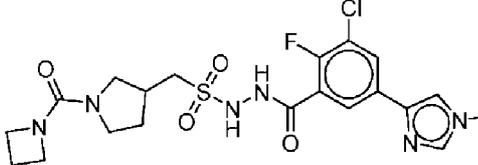
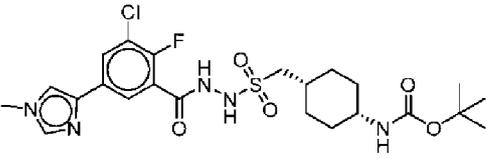
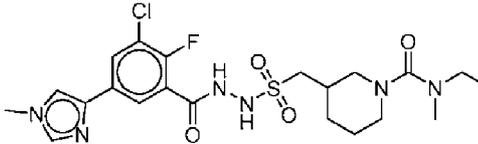
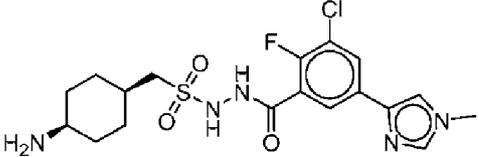
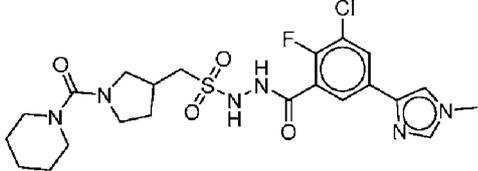
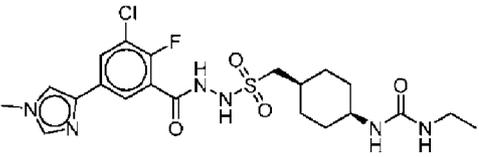
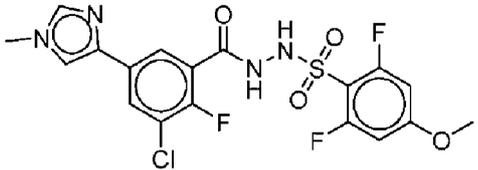
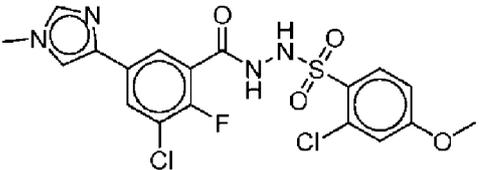
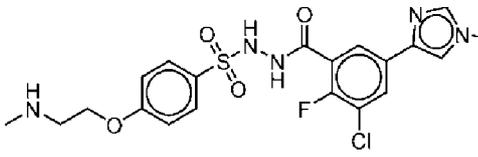
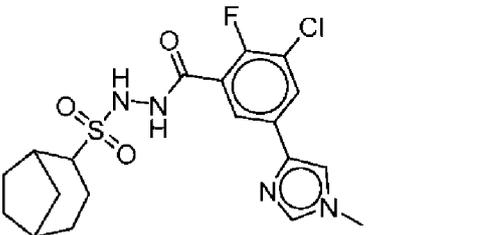
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-352		I-357	
I-353		I-358	
I-354		I-359	
I-355		I-360	
I-361		I-366	
I-362		I-367	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-363		I-368	
I-364		I-369	
I-365		I-370	
I-371		I-376	
I-372		I-377	
I-373		I-378	

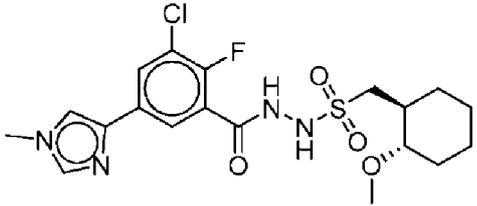
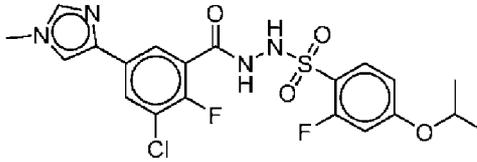
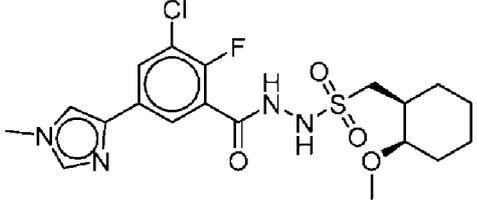
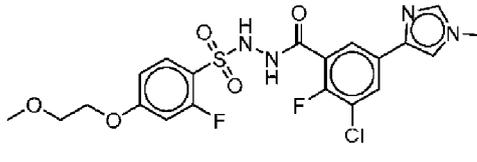
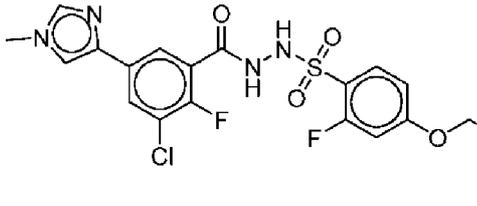
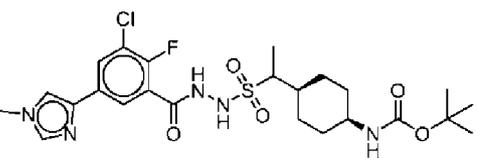
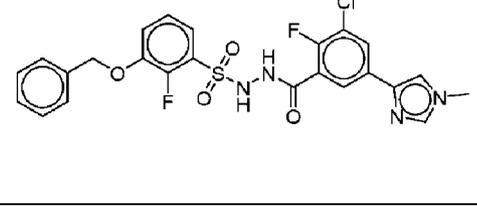
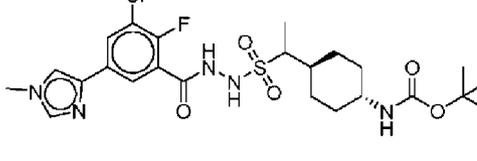
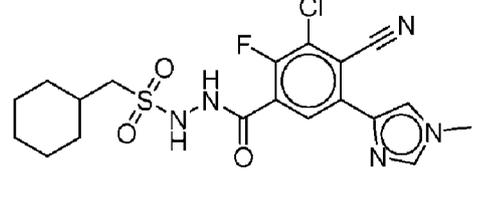
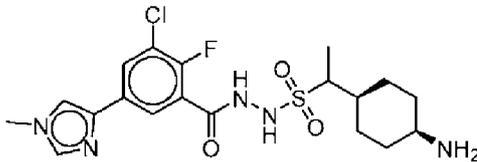
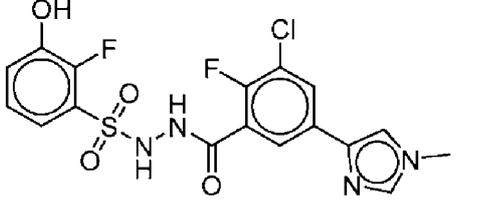
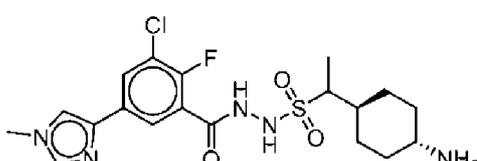
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-374		I-379	
I-375		I-380	
I-381		I-386	
I-382		I-387	
I-383		I-388	
I-384		I-389	

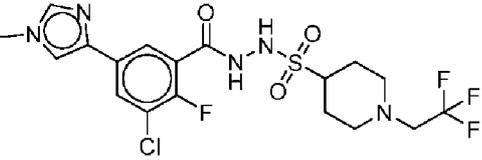
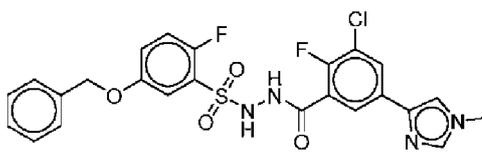
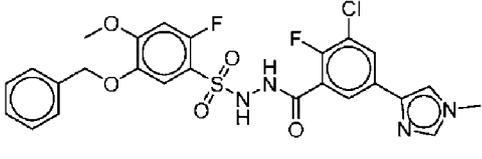
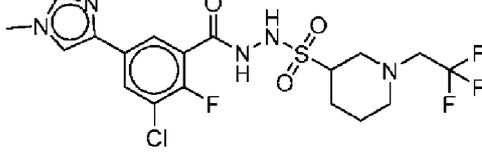
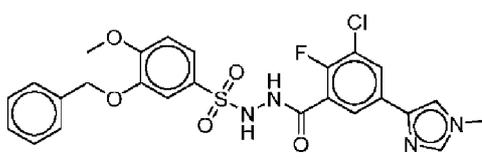
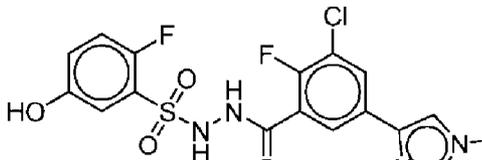
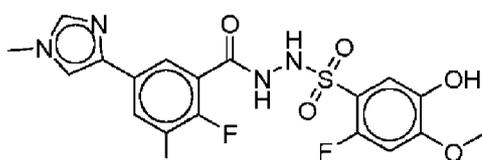
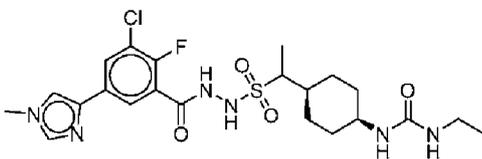
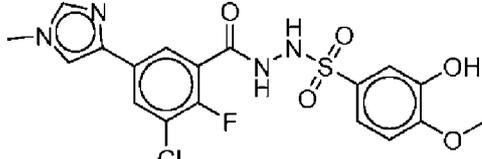
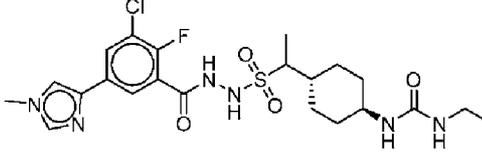
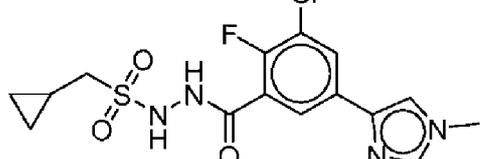
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-385		I-390	
I-391		I-396	
I-392		I-397	
I-393		I-398	
I-394		I-399	
I-395		I-400	

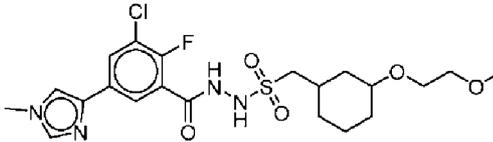
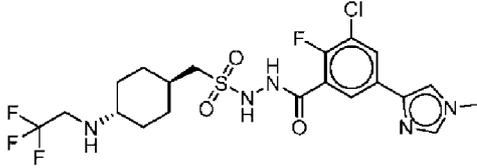
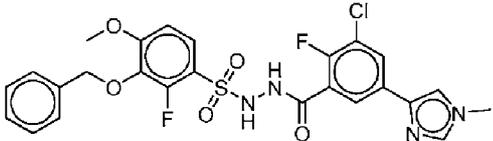
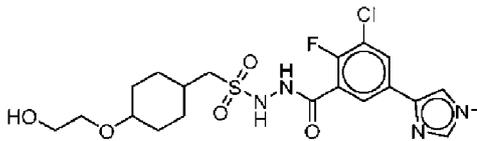
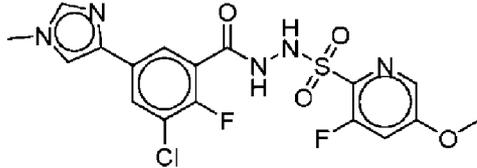
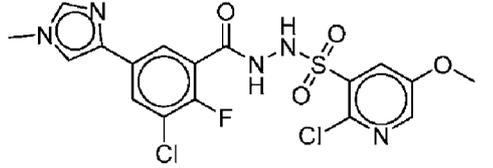
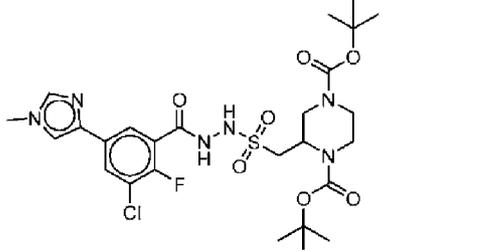
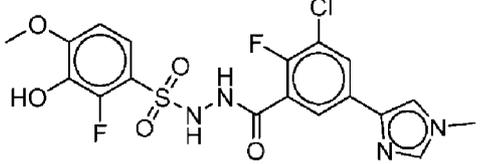
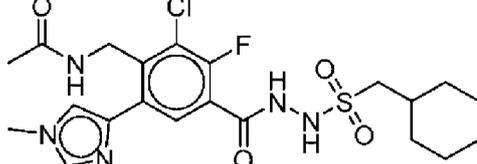
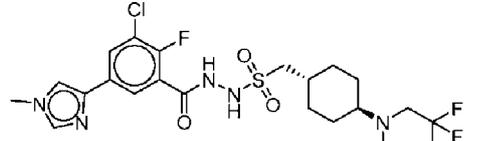
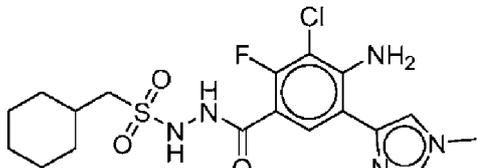
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-401		I-406	
I-402		I-407	
I-403		I-408	
I-404		I-409	
I-405		I-410	
I-411		I-416	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-412		I-417	
I-413		I-418	
I-414		I-419	
I-415		I-420	
I-421		I-426	
I-422		I-427	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-423		I-428	
I-424		I-429	
I-425		I-430	
I-431		I-436	
I-432		I-437	
I-433		I-438	

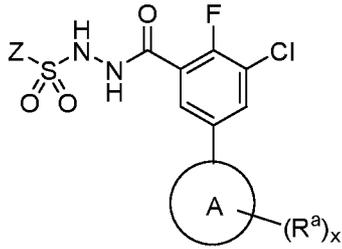
№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-434		I-439	
I-435		I-440	
I-441		I-446	
I-442		I-447	
I-443		I-448	
I-444		I-449	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-445		I-450	
I-451		I-456	
I-452		I-457	
I-453		I-458	
I-454		I-459	
I-455		I-460	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-461		I-466	
I-462		I-467	
I-463		I-468	
I-464		I-469	
I-465		I-470	
I-471		I-476	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
I-472		I-477	
I-473		I-478	
I-474		I-479	
I-475		I-480	
I-481		I-483	
I-482			

[129] В некоторых вариантах осуществления формулы **I R¹** представляет собой фтор, и **R²** представляет собой хлор с образованием таким образом соединения формулы **I-a**:



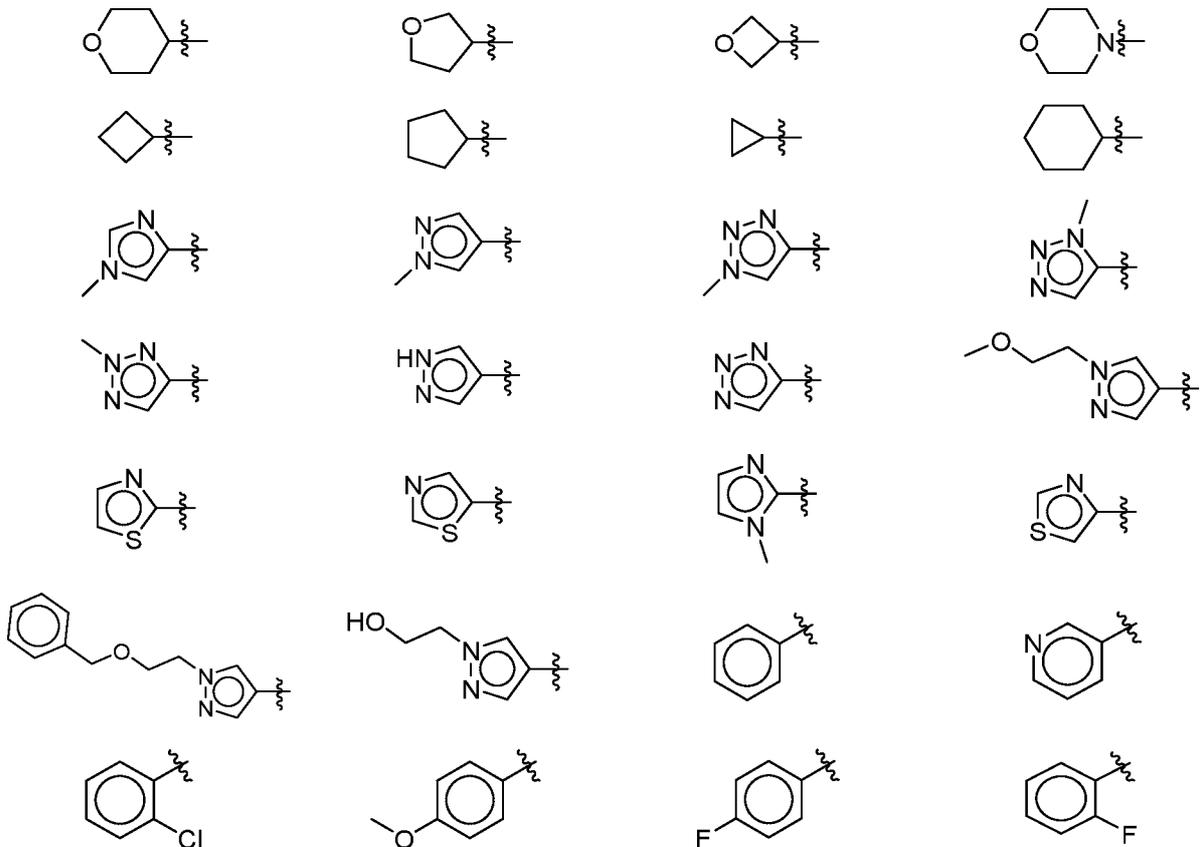
I-a,

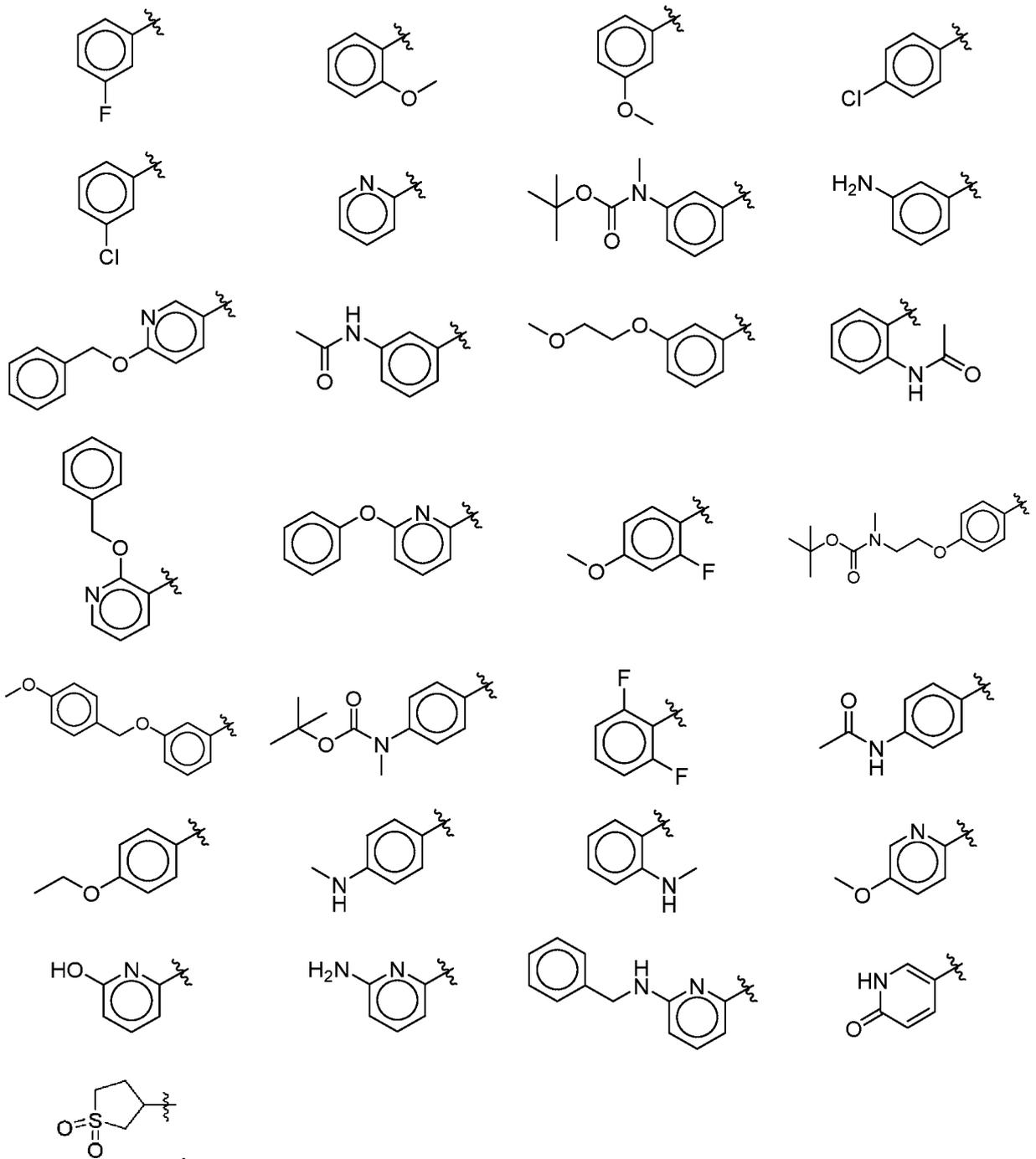
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из **Z**, кольца **A**, **R^a** и **x** определен выше и описан в данном документе в классах и подклассах.

[130] Как определено выше, **Z** выбран из **-Су**, **-(C₁₋₃алифатическая группа)-Су** или необязательно замещенной **C₁₋₄алифатической** группы.

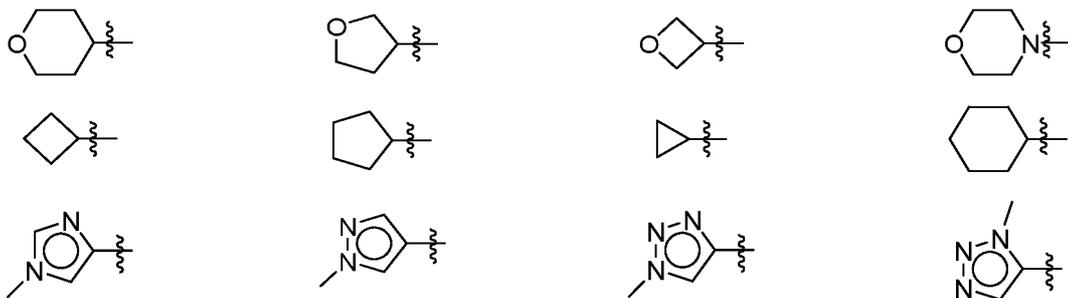
[131] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** **Z** необязательно представляет собой замещенную **C₁₋₄алифатическую** группу. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** **Z** представляет собой метил, этил, изопропил и *трет*-бутил.

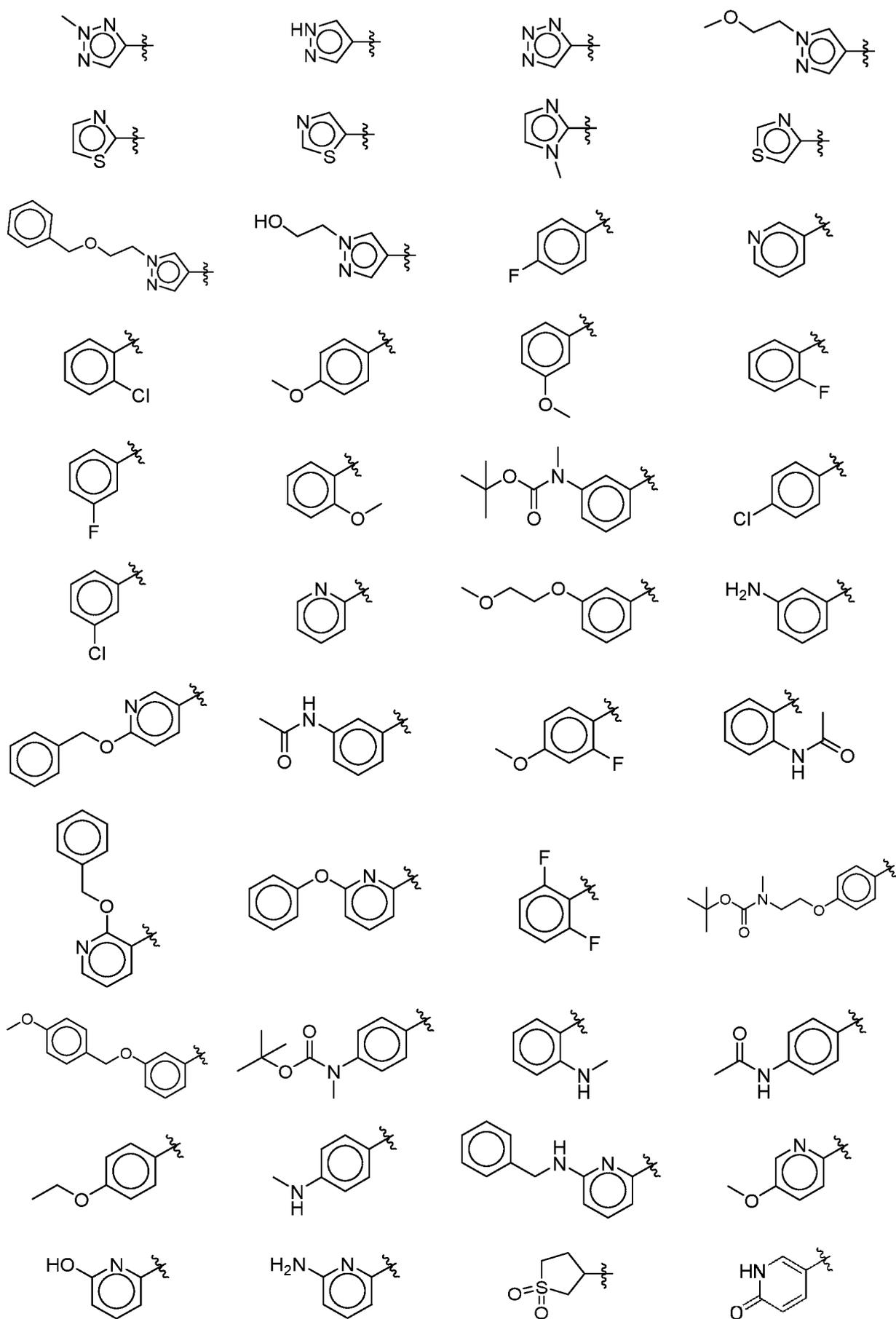
[132] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** **Z** представляет собой **-Су**. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** **Z** выбран из группы, состоящей из:





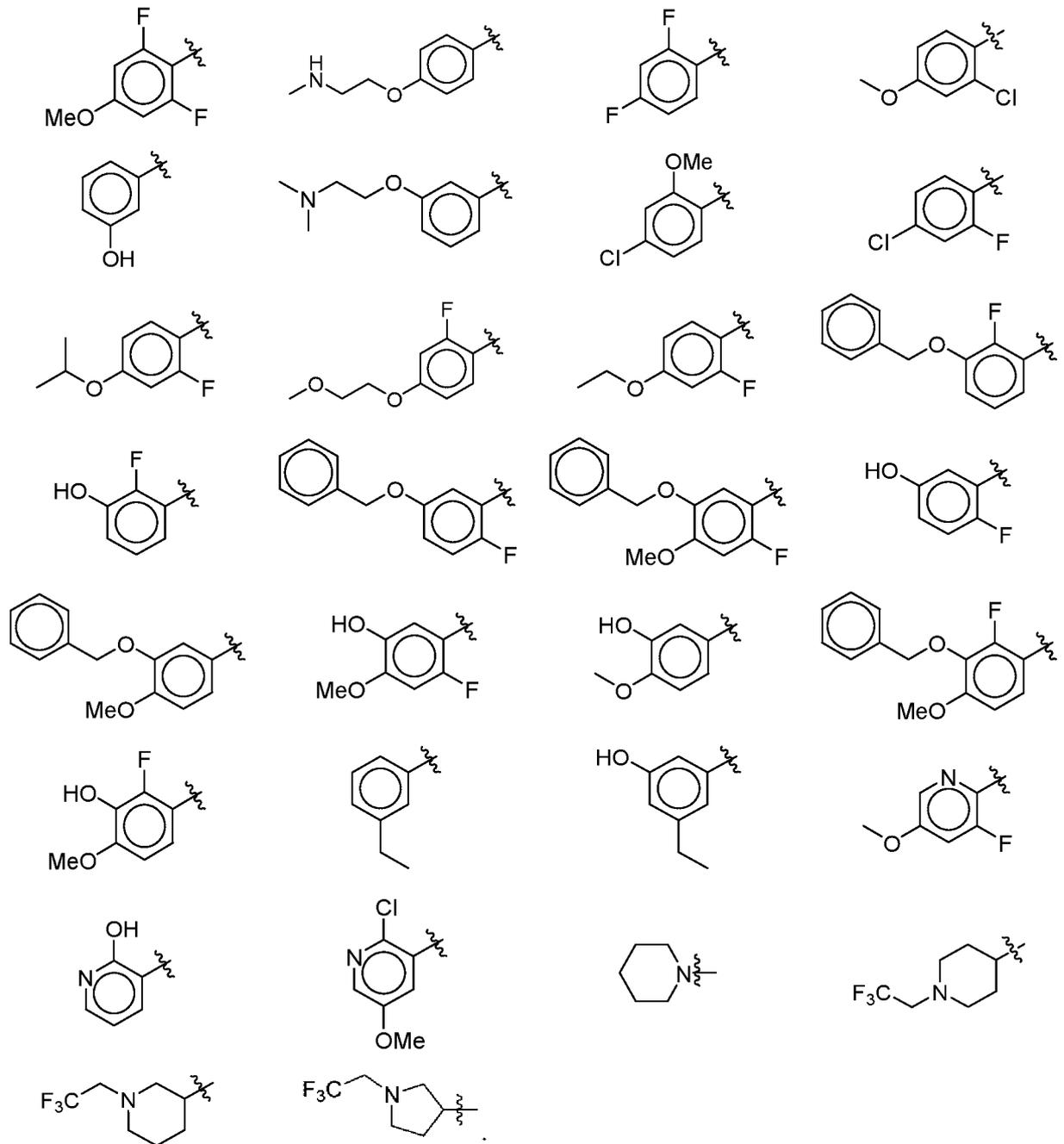
[133] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a Z** представляет собой -Су. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a Z** выбран из группы, состоящей из:



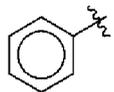


[134] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой -Су. В некоторых

таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:

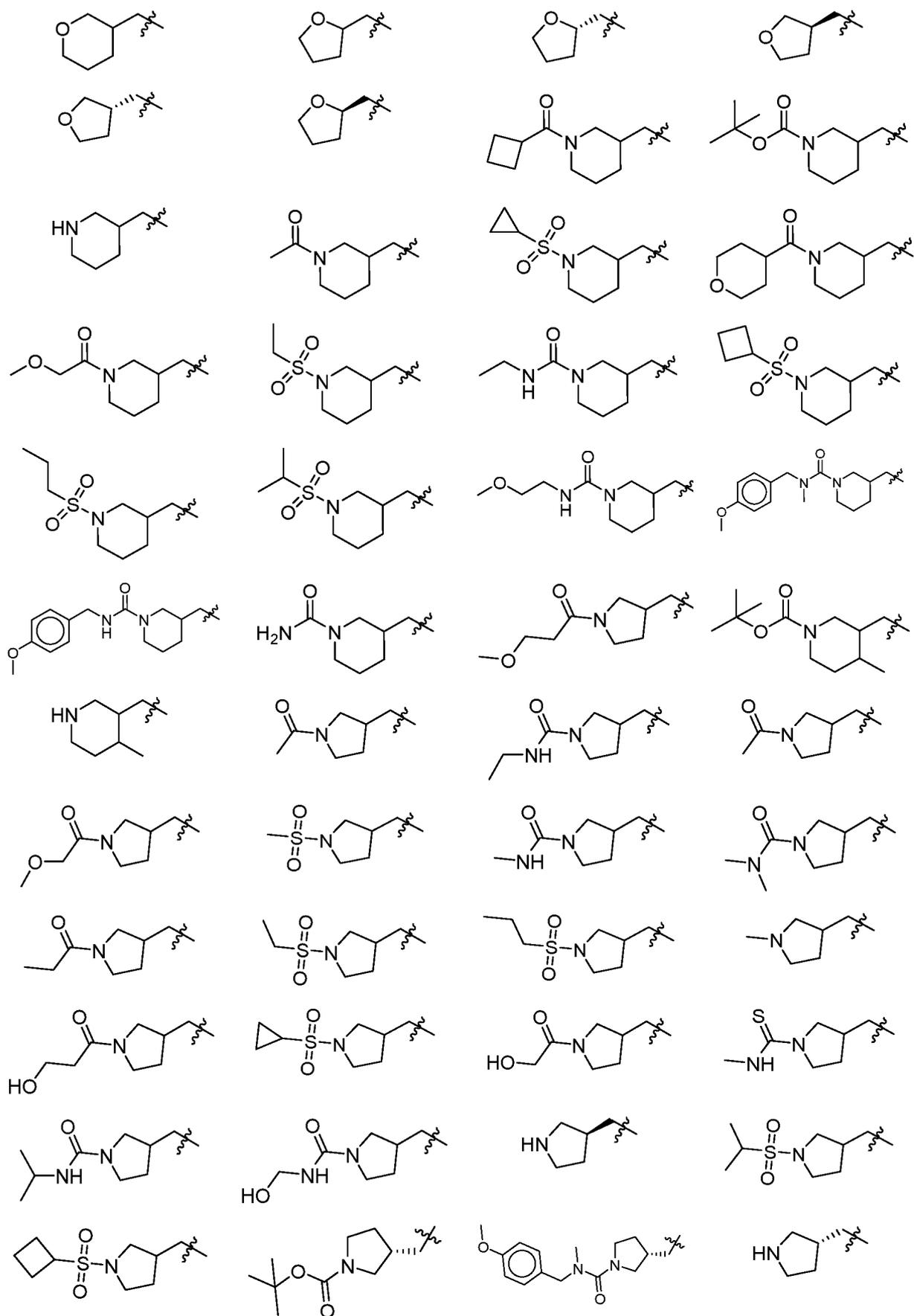


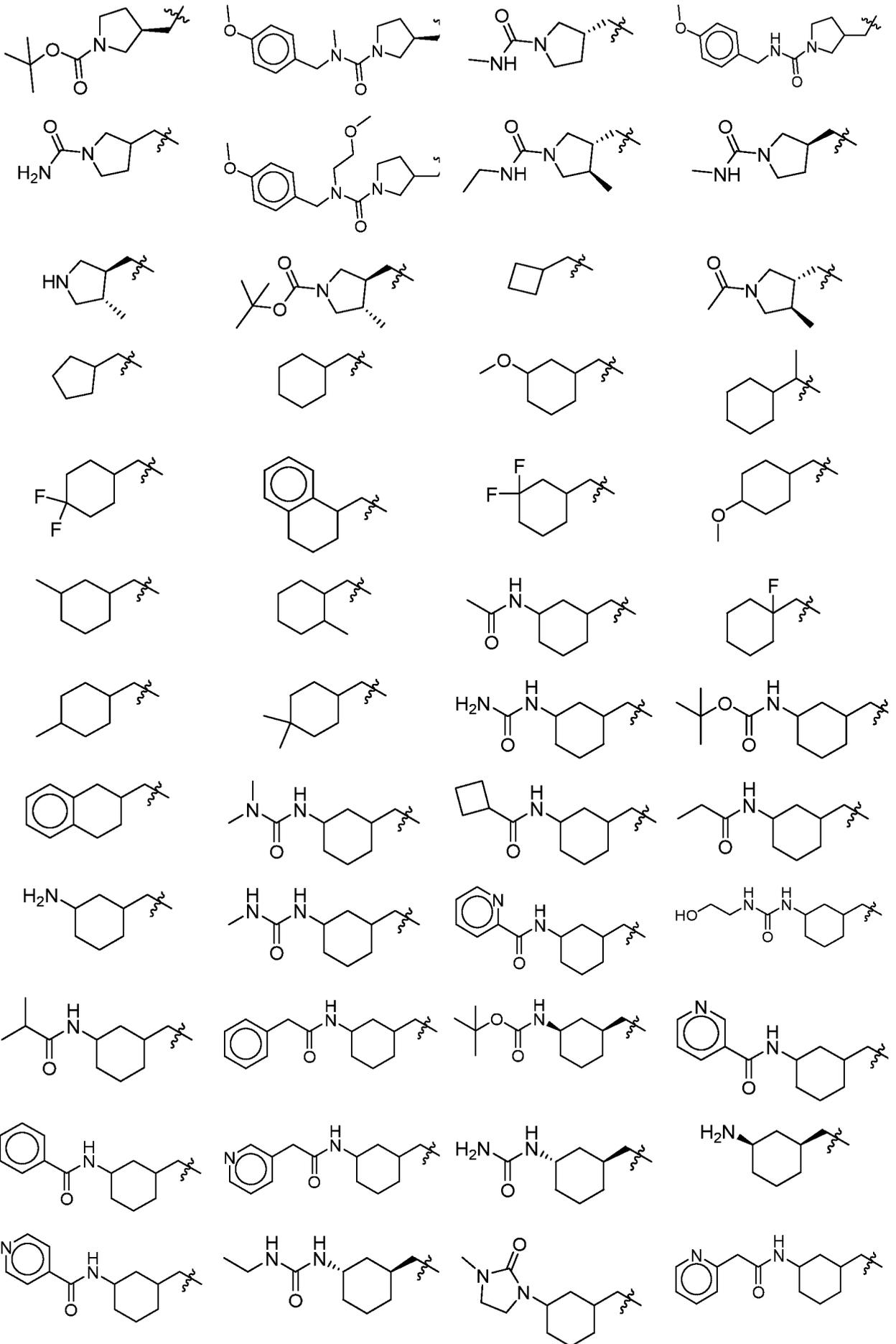
[135] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Z не представляет собой

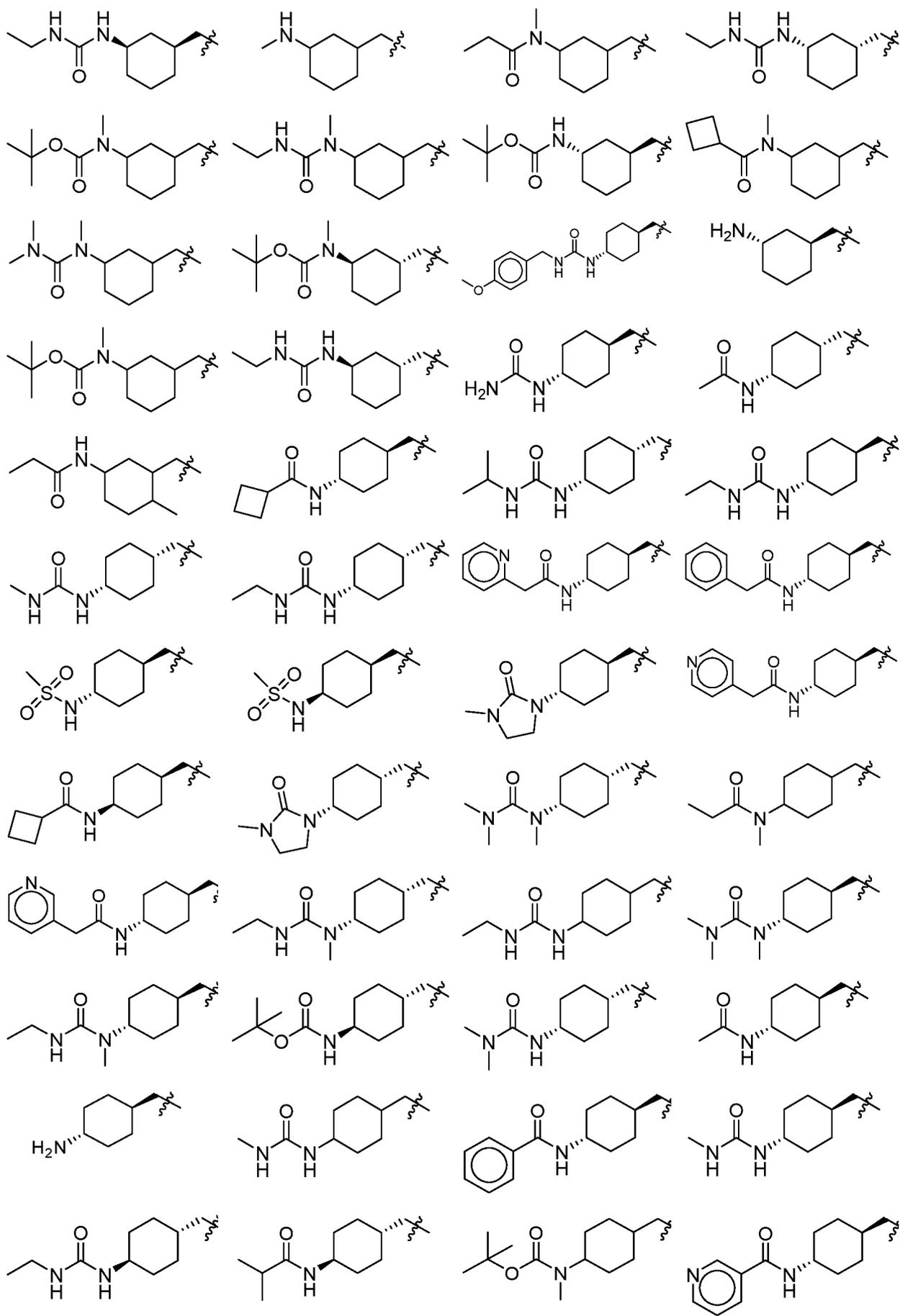


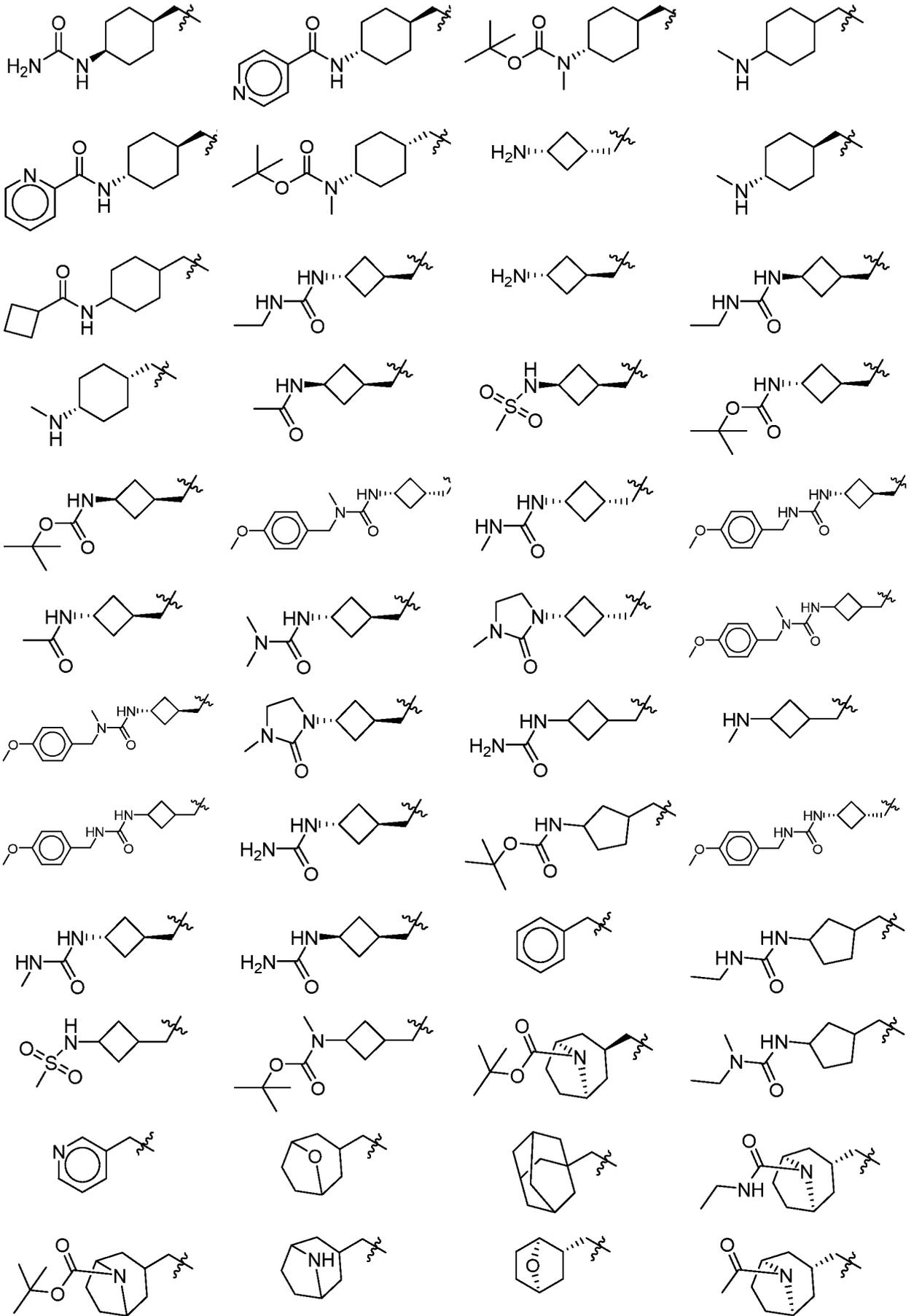
[136] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Z представляет собой $-(C_{1-3}$ алифатическая группа)-Су. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** Z представляет собой $-CH_2$ -Су. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** Z выбран из группы, состоящей из:

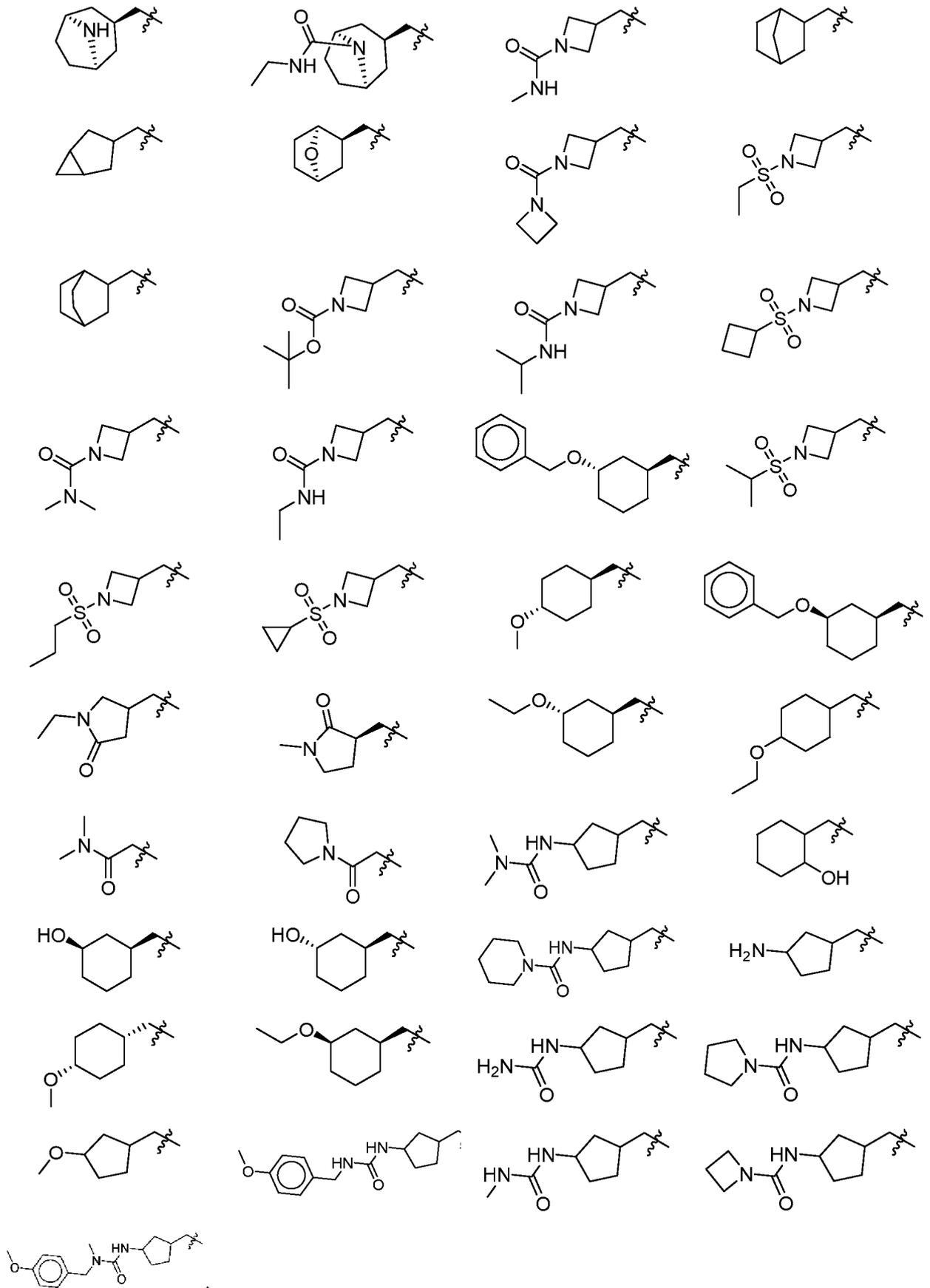






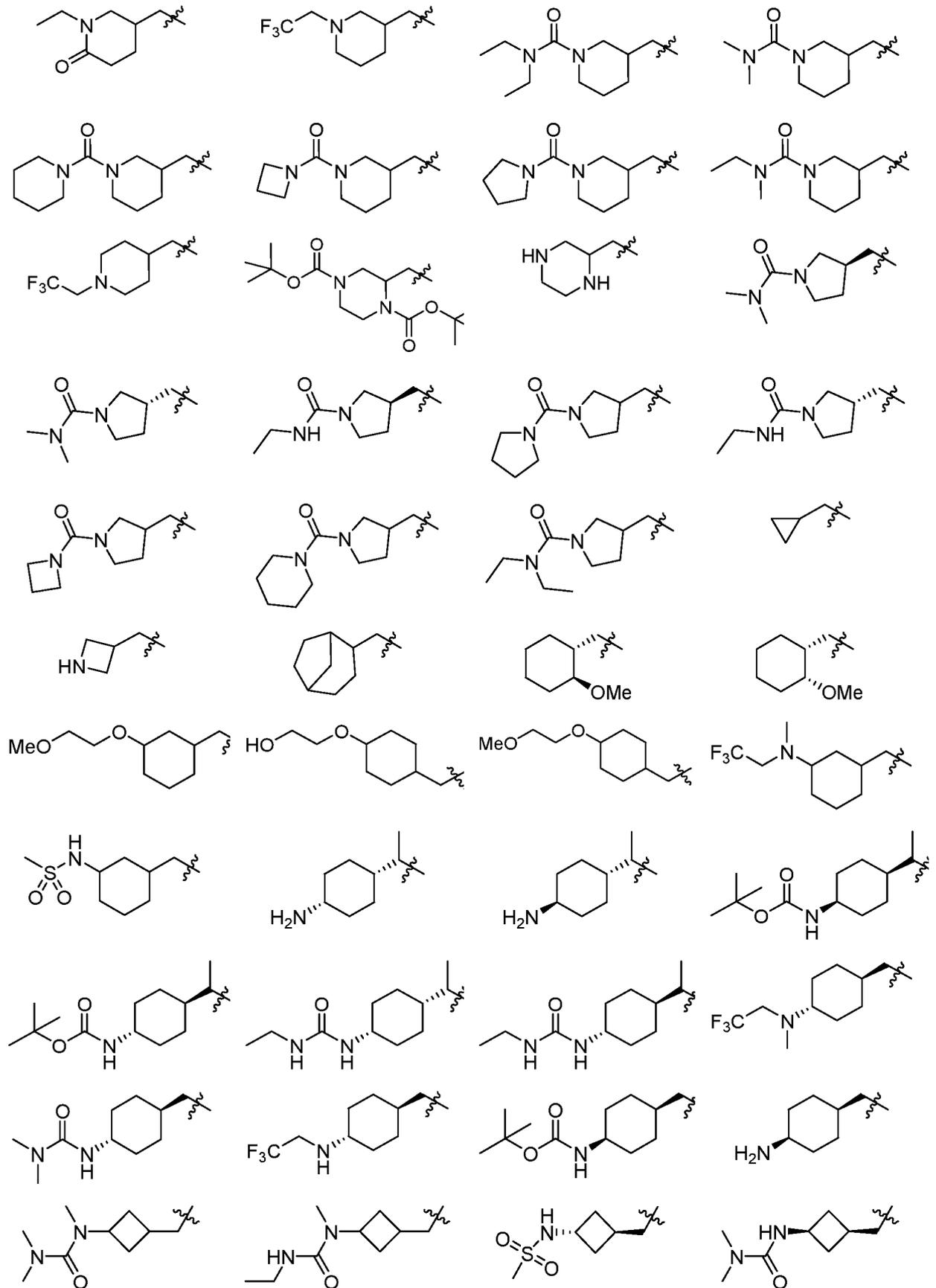


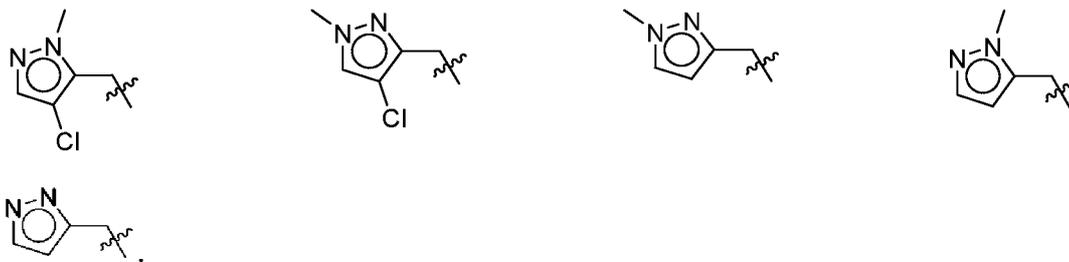




[137] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой -(C₁-залифатическая группа)-Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z представляет собой

[138] $-\text{CH}_2\text{-Cu}$. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



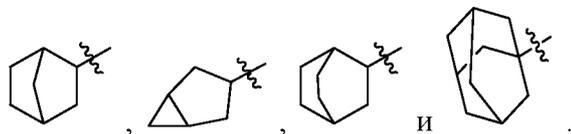


[139] Как определено выше, Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

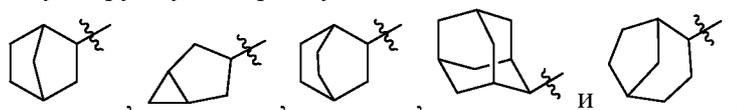
[140] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой фенил.

[141] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила.

[142] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенное бициклическое карбоциклическое кольцо. Понятно, что бициклическое карбоциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



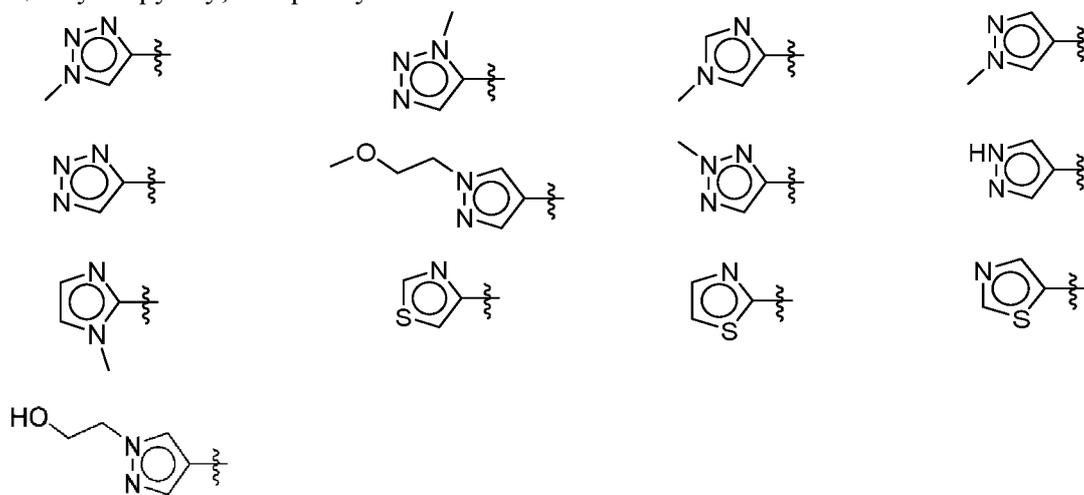
В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



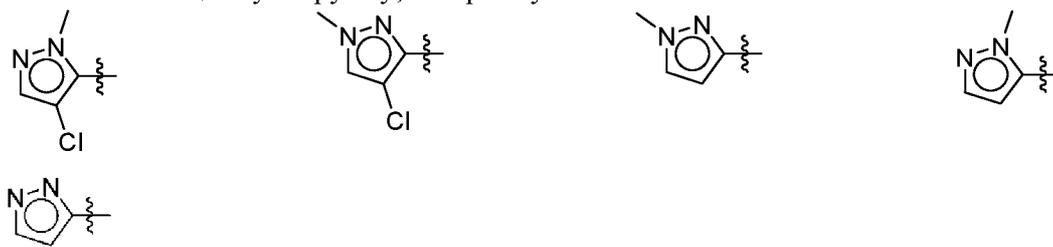
В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



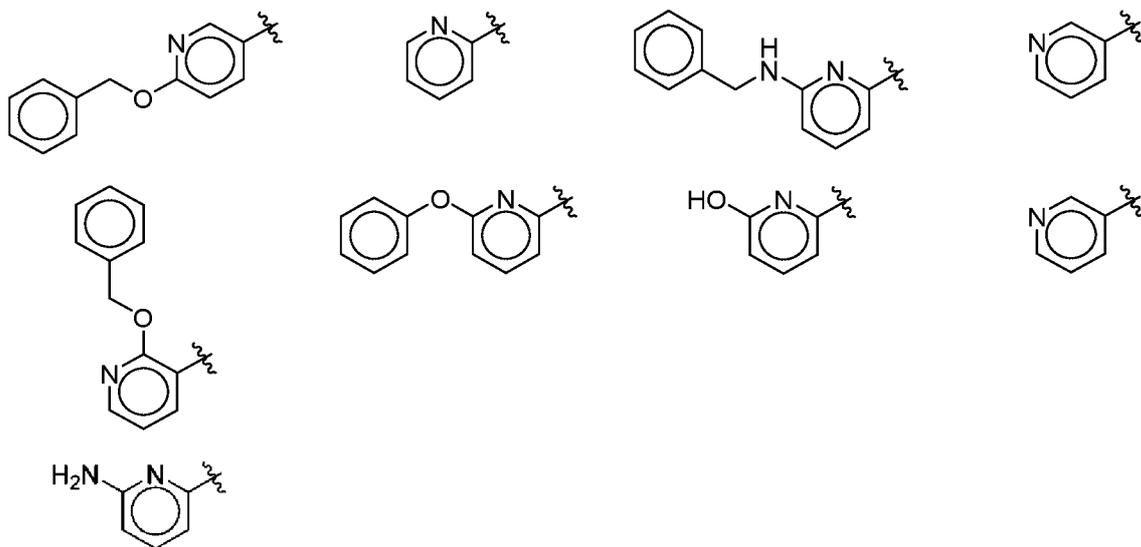
[143] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиразолила, имидазолила и триазолила. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



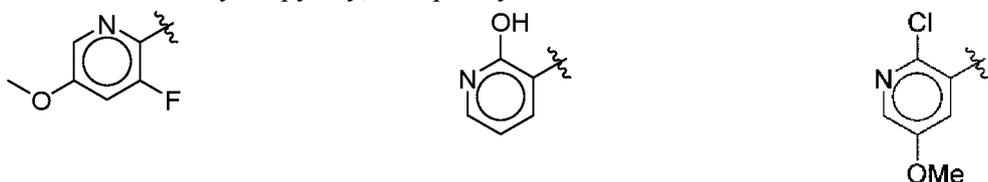
[144] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[145] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиридирила. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[146] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



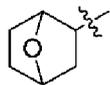
[147] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[148] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную 4-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенный оксетанил. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенный оксетанил или азетидинил.

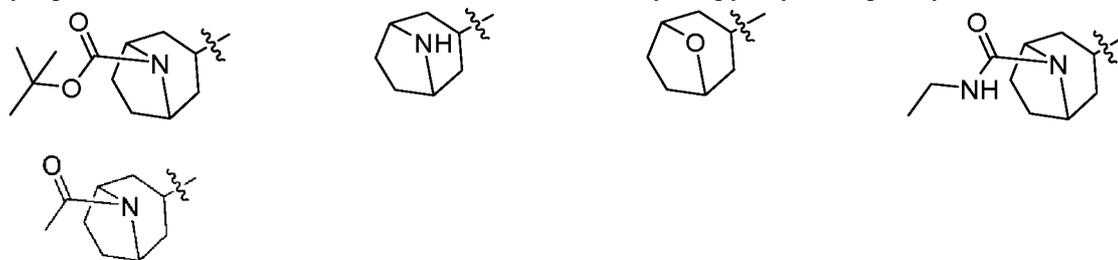
[149] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную 5-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидрофуранила и пирролидинила.

[150] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную 6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидропиридила и пиперидинила. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидропиридила, пиперидинила и пиперазинила.

[151] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную 7-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Понятно, что 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[152] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную 8-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Понятно, что 8-членное насыщенное гетероциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[153] Как определено выше, каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из галогена и C_{1-4} алифатической группы. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** R^1 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** R^1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** R^1 представляет собой хлор, и R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой метил.

[154] Как определено выше, кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

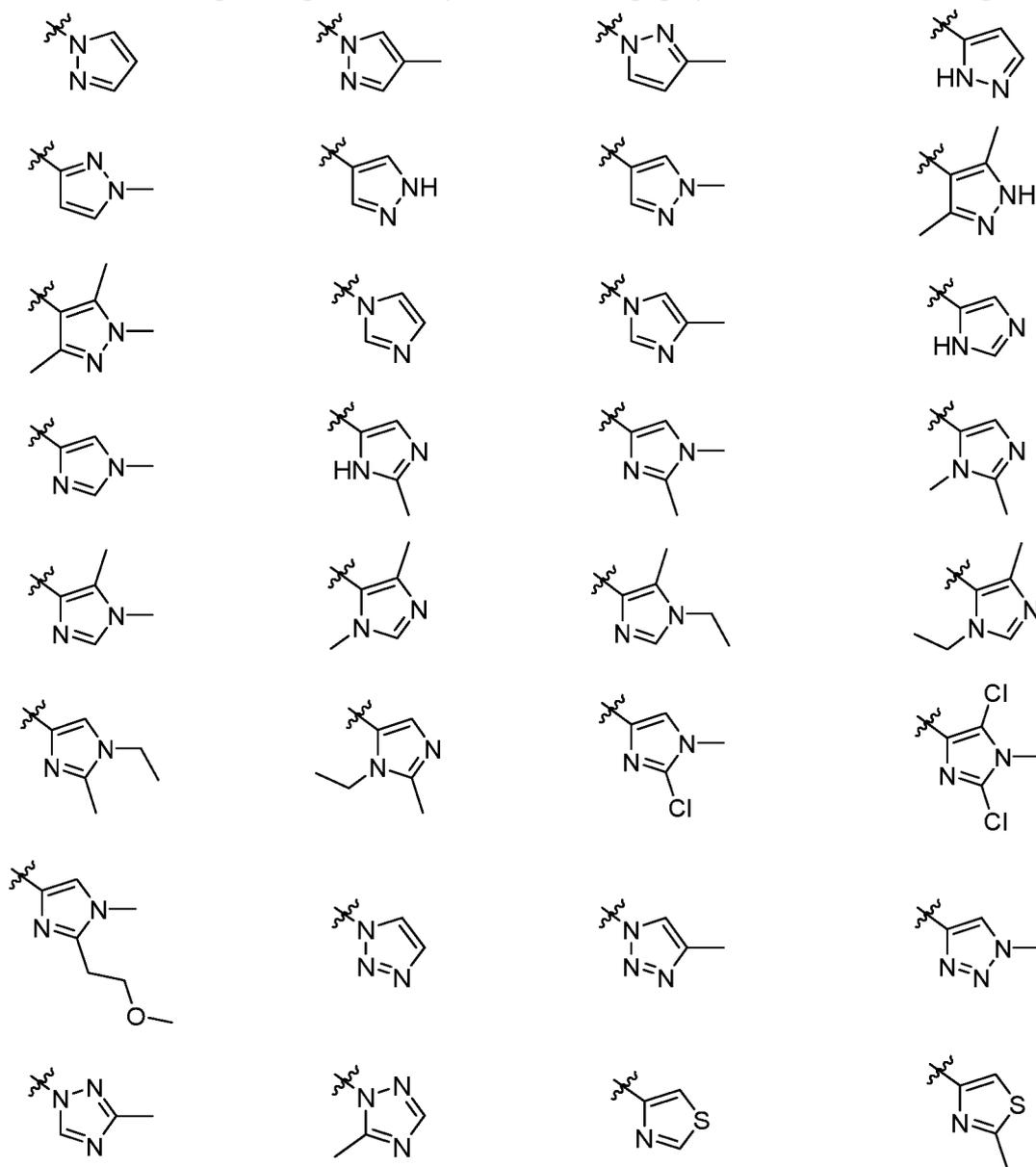
[155] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4

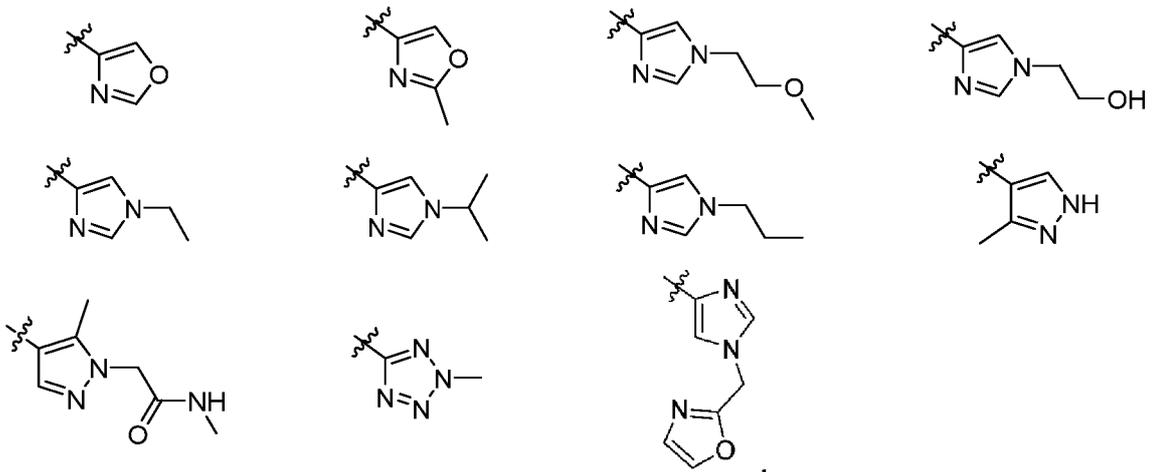
гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 2-3 атома азота. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** кольцо А выбрано из пиразолила, имидазолила и триазолила.

[156] В некоторых вариантах осуществления формулы **I** кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** кольцо А представляет собой тетразол-5-ил.

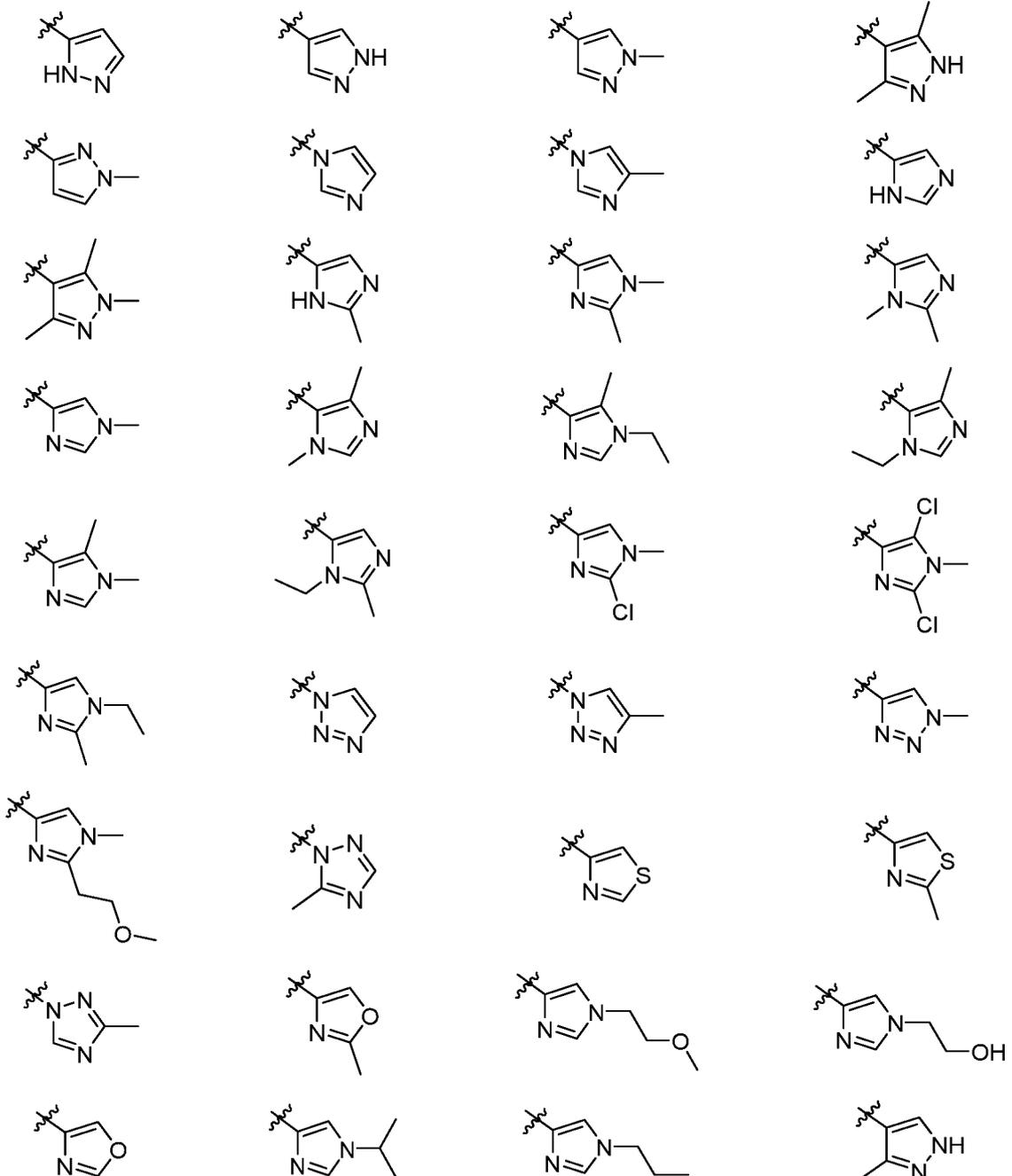
[157] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 атом азота и 1 дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** кольцо А выбрано из оксазолила и тиазолила.

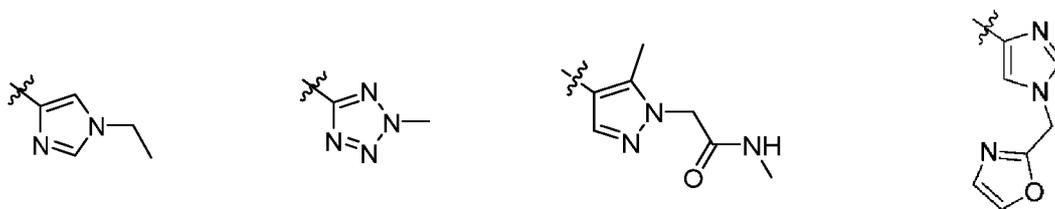
[158] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** кольцо А выбрано из:



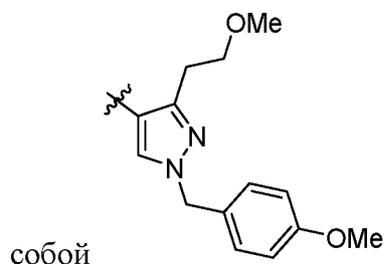


[159] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** кольцо А выбрано из:





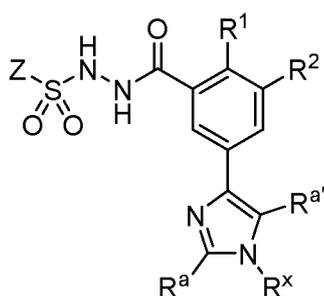
[160] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** кольцо А представляет



[161] В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** кольцо А представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления формулы **I-a** кольцо А выбрано из 2-пиридила, 3-пиридила и 4-пиридила.

[162] Как определено выше, x равняется 0-3. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** x равняется 0. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** x равняется 1. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** x равняется 2. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** x равняется 3. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** x равняется 0-1. В некоторых вариантах осуществления формулы **I-a** x равняется 1-2.

[163] В соответствии с некоторыми аспектами настоящее изобретение предусматривает соединение формулы **II**:



II,

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Z выбран из -Су, -(С₁₋₃алифатическая группа)-Су или необязательно замещенной С₁₋₄алифатической группы;

Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-

членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из галогена и C_{1-4} алифатической группы;

R^x представляет собой optionally замещенную C_{1-4} алифатическую группу; и

каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из водорода, галогена и optionally замещенной C_{1-4} алифатической группы.

[164] Как определено выше для формулы II, Z выбран из -Су, -(C_{1-3} алифатическая группа)-Су или optionally замещенной C_{1-4} алифатической группы.

[165] Как определено выше для формулы II, Су представляет собой optionally замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[166] Как определено выше для формулы II, каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из галогена и C_{1-4} алифатической группы. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^1 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^1 представляет собой хлор, и R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой метил.

[167] Как определено выше для формулы II, R^x представляет собой optionally замещенную C_{1-4} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^x представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^x представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^x

представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^x представляет собой C₁₋₄алифатическую группу, необязательно замещенную -(CH₂)₀₋₄OR^o, где R^o представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу.

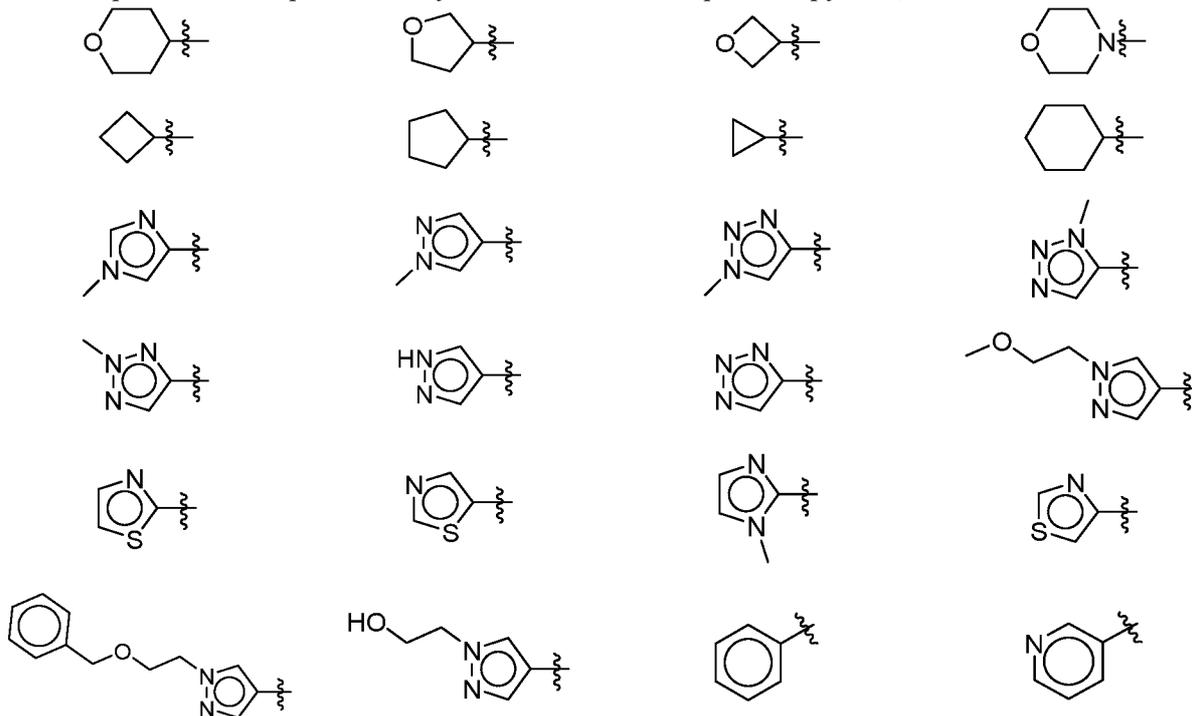
[168] Как определено выше для формулы II, каждый из R^a и R^{a'} независимо выбран из водорода, галогена и необязательно замещенной C₁₋₄алифатической группы. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^a представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^a представляет собой необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^a представляет собой C₁₋₄алифатическую группу, необязательно замещенную -(CH₂)₀₋₄OR^o, где R^o представляет собой водород или C₁₋₆алифатическую группу. В некоторых таких вариантах осуществления R^a представляет собой -CH₂CH₂OCH₃. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^a представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^a представляет собой галоген. В некоторых таких вариантах осуществления формулы II R^a представляет собой хлор.

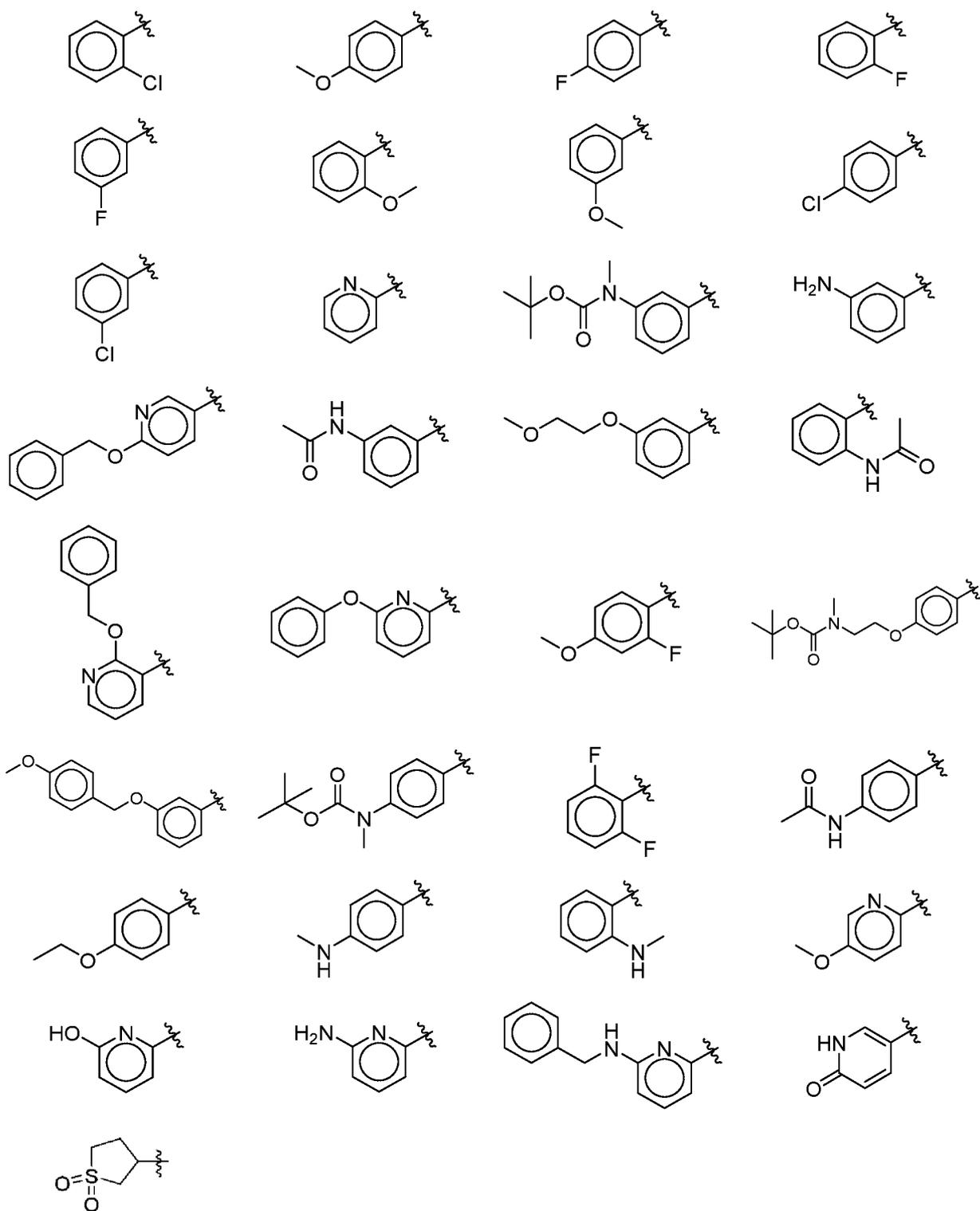
[169] В некоторых вариантах осуществления формулы II R^{a'} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^{a'} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^{a'} представляет собой галоген. В некоторых таких вариантах осуществления формулы II R^{a'} представляет собой хлор.

[170] Как определено выше для формулы II, Z выбран из -Су, -(C₁₋₃алифатическая группа)-Су или необязательно замещенной C₁₋₄алифатической группы.

[171] В некоторых вариантах осуществления формулы II Z представляет собой необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую группу. В некоторых таких вариантах осуществления Z представляет собой метил, этил, изопропил и *трет*-бутил.

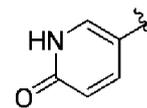
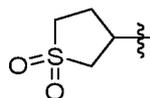
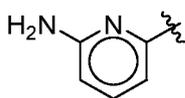
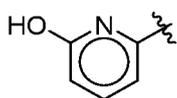
[172] В некоторых вариантах осуществления формулы II Z представляет собой -Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



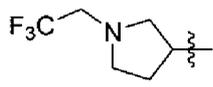
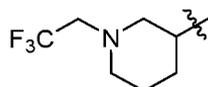
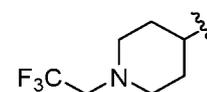
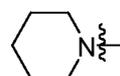
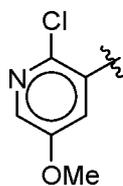
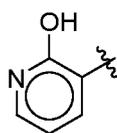
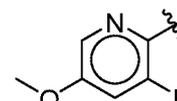
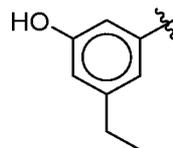
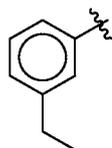
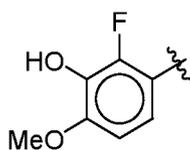
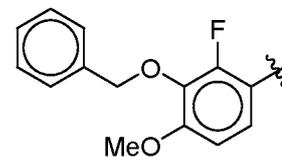
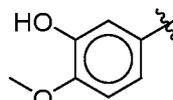
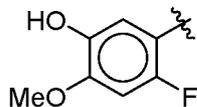
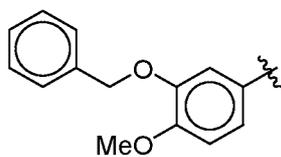
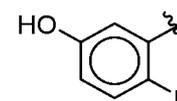
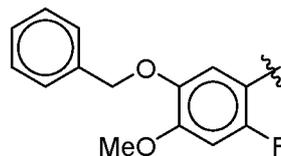
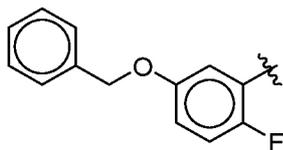
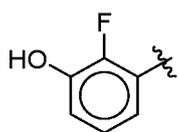
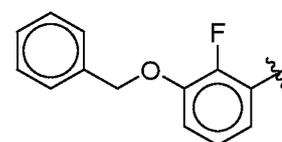
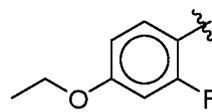
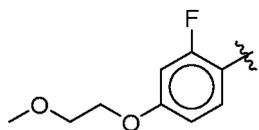
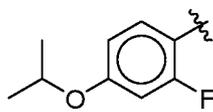
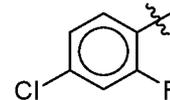
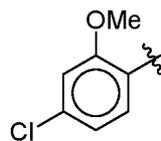
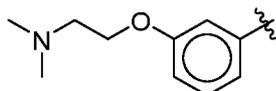
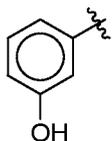
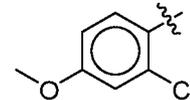
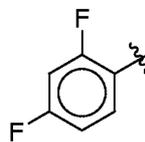
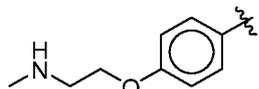
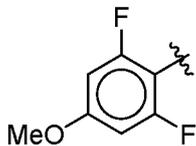


[173] В некоторых вариантах осуществления формулы II Z представляет собой -Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:

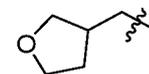
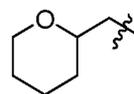
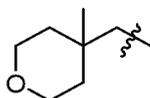
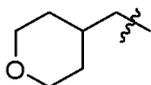


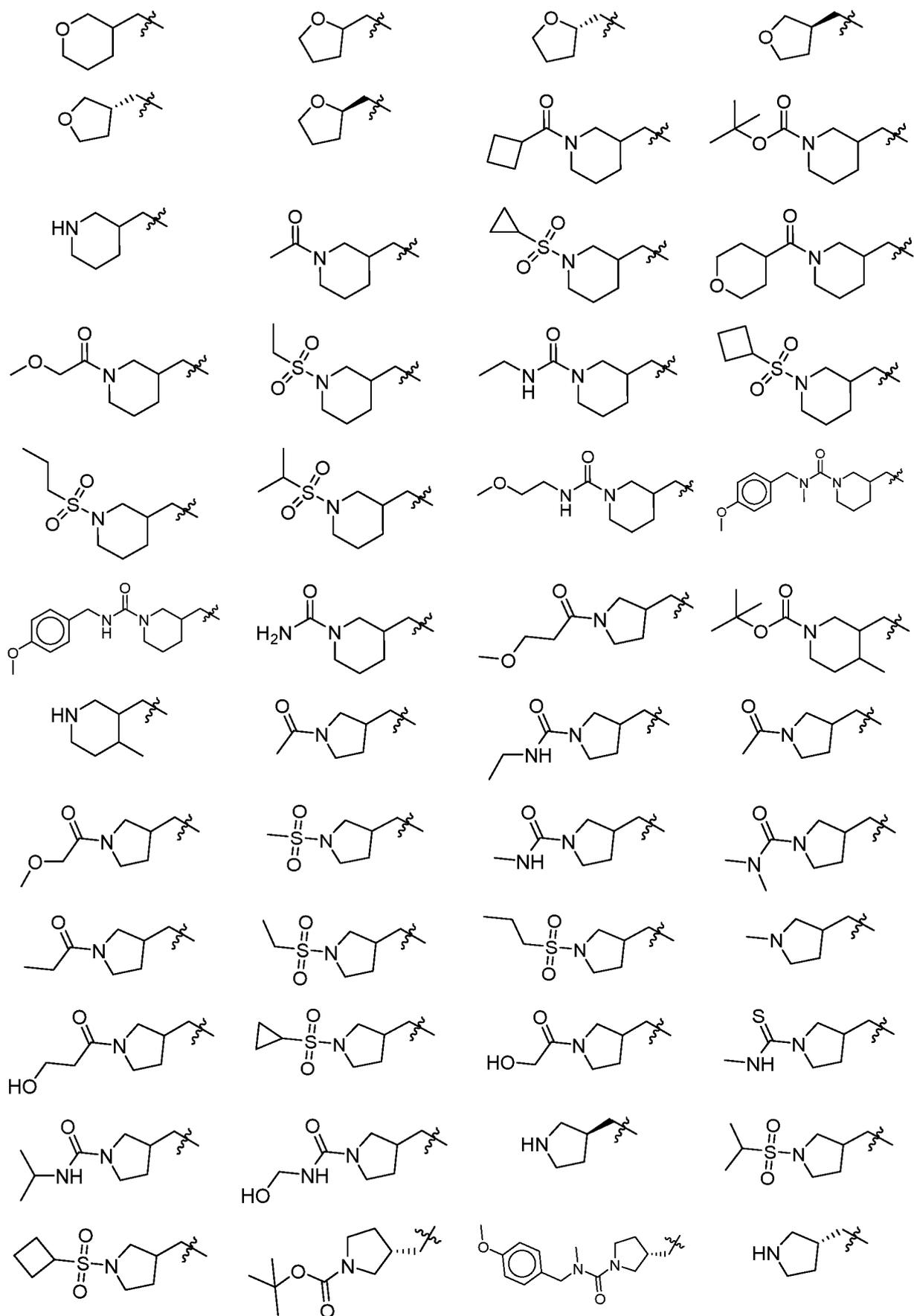


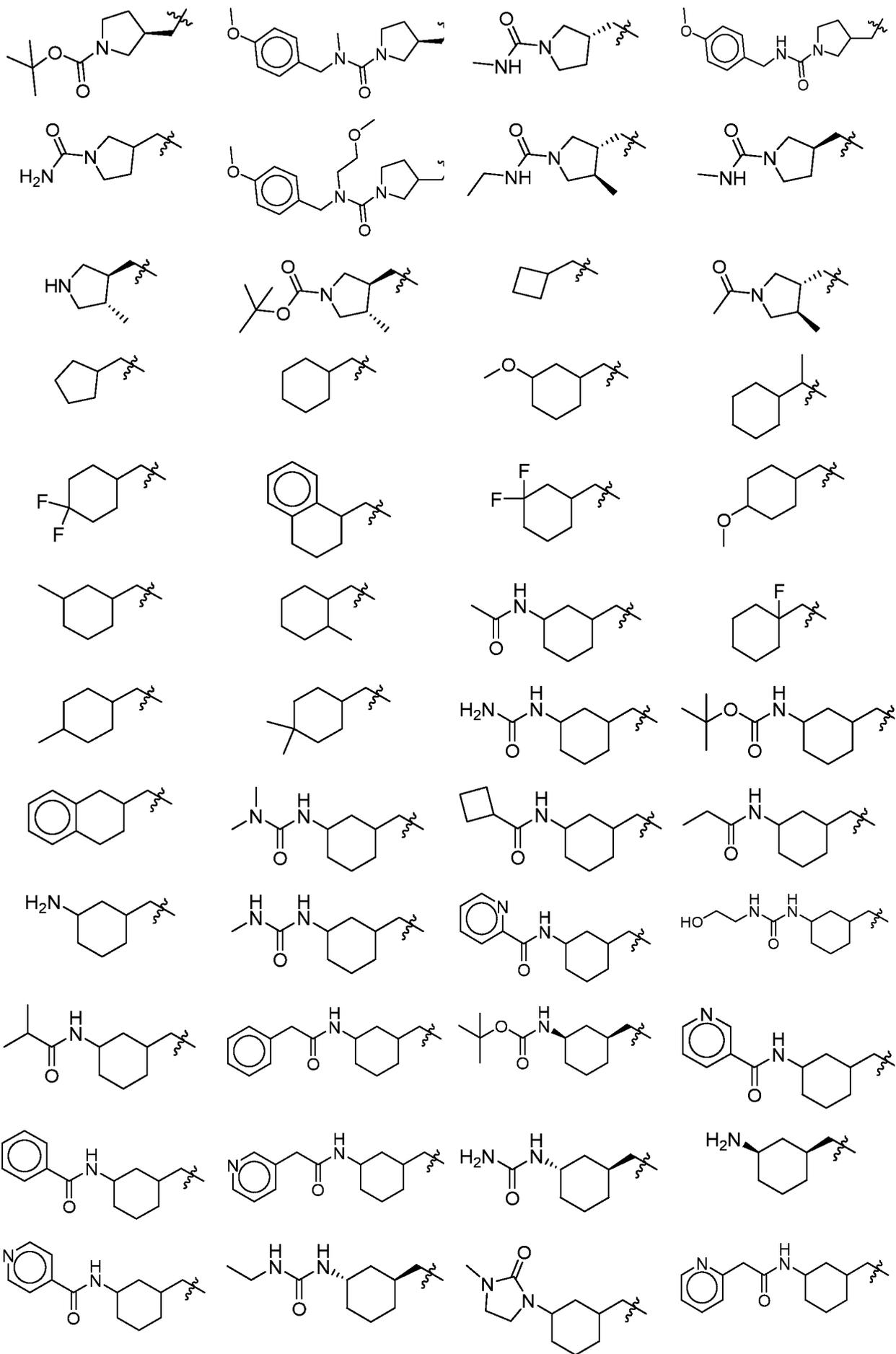
[174] В некоторых вариантах осуществления формулы II Z представляет собой -Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:

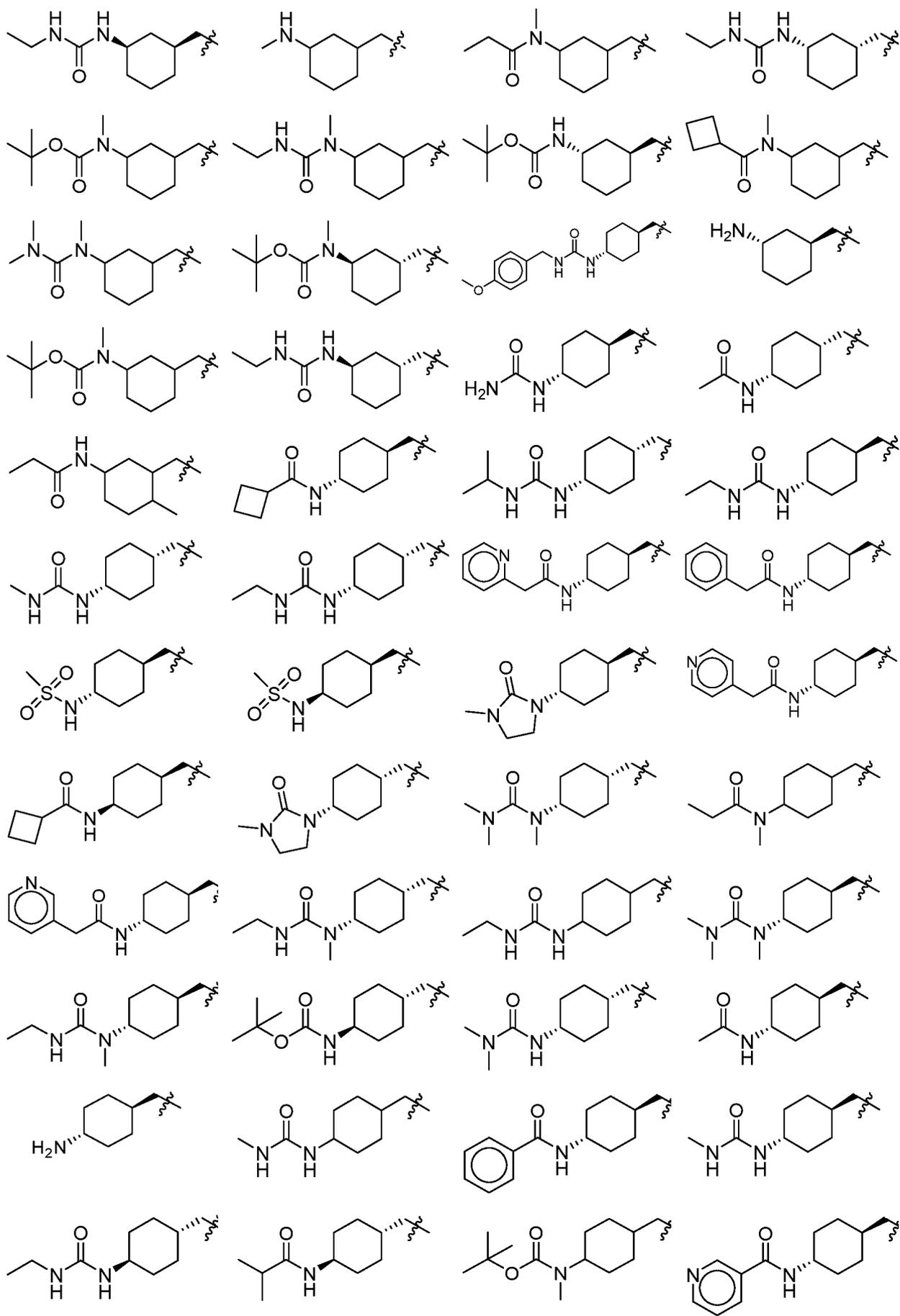


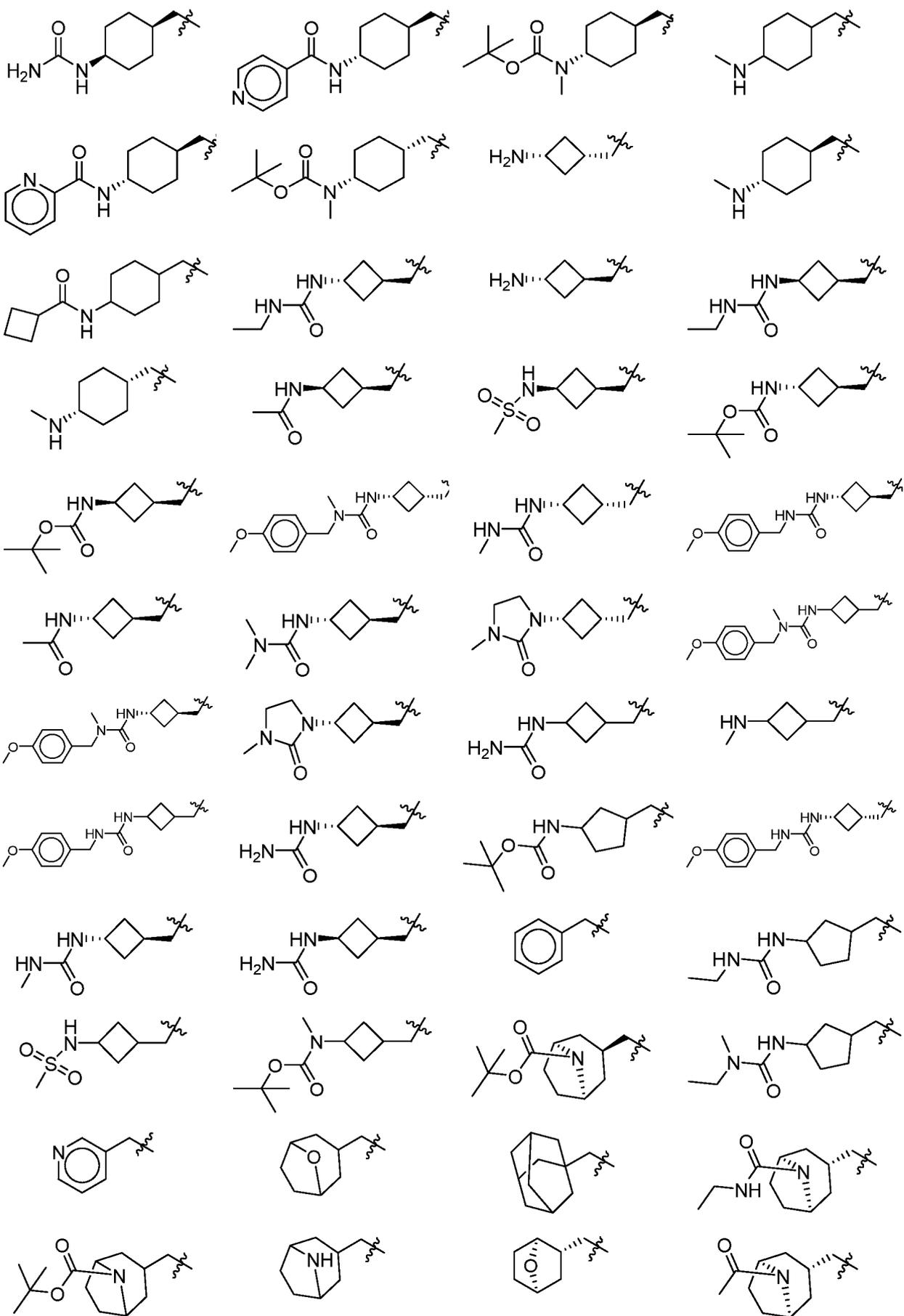
[175] В некоторых вариантах осуществления формулы II Z представляет собой -(C₁-залифатическая группа)-Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z представляет собой -CH₂-Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:

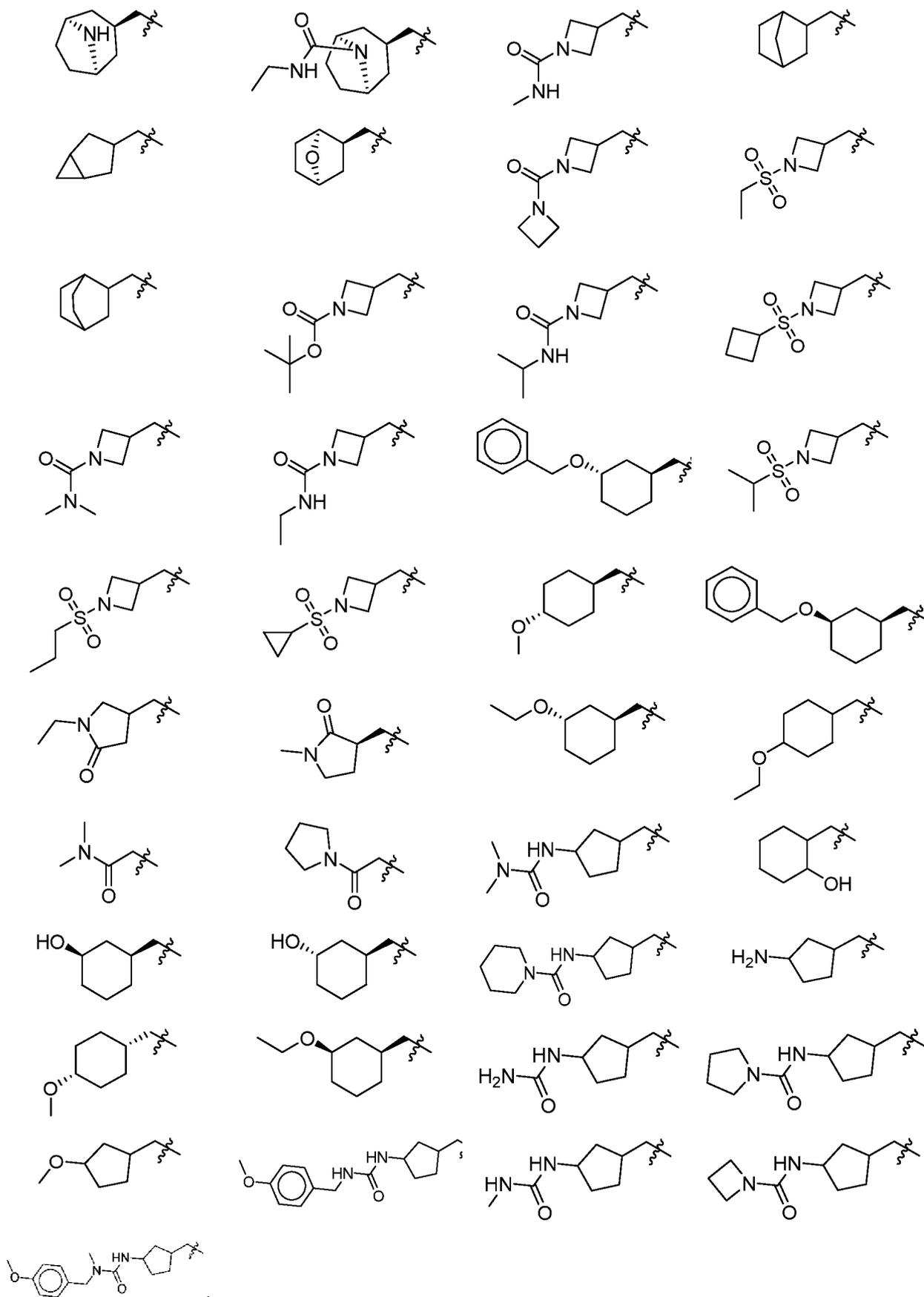






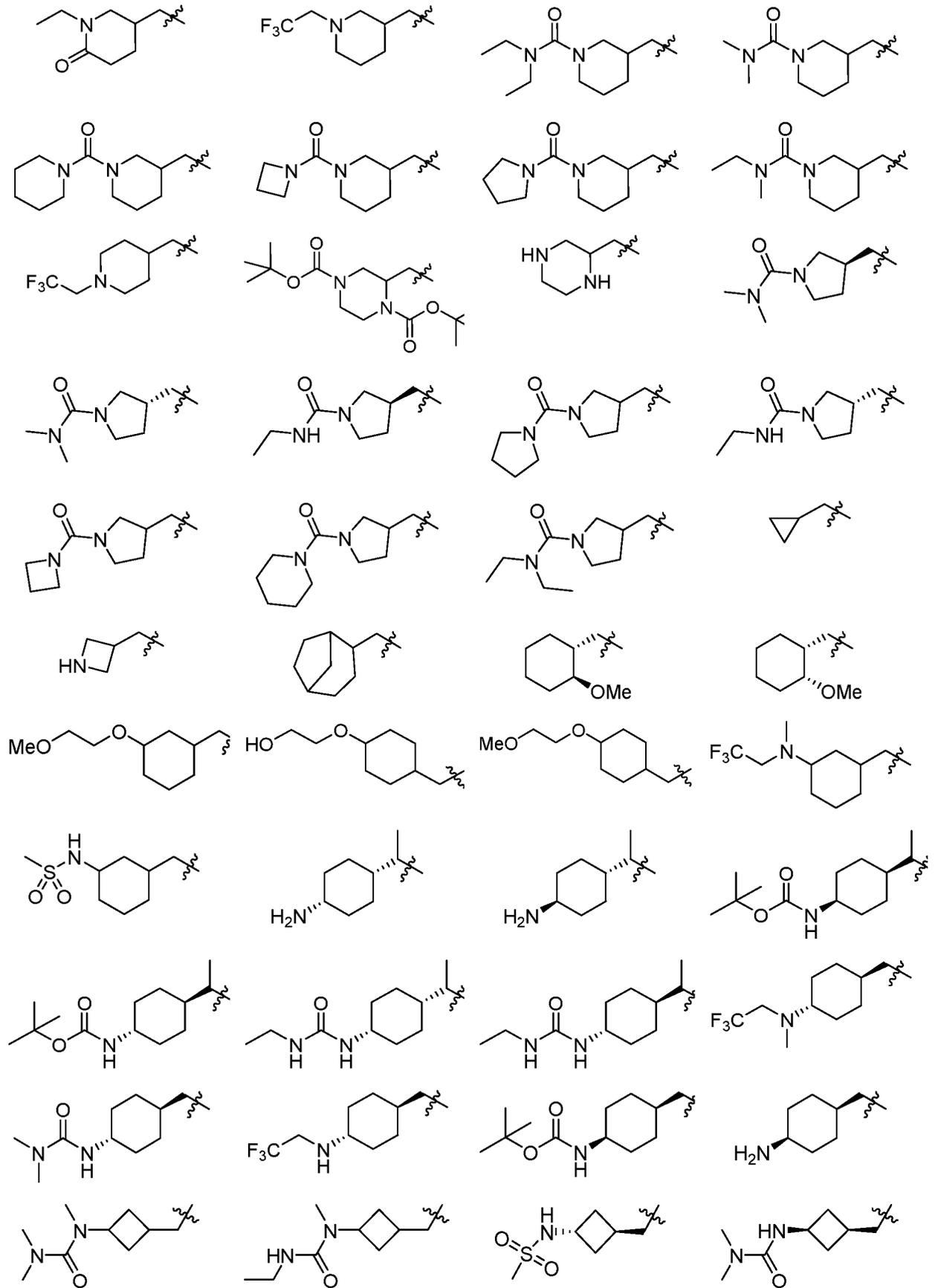


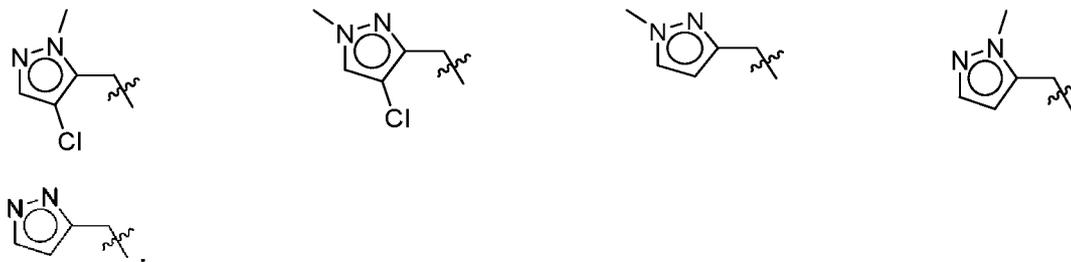




[176] В некоторых вариантах осуществления формулы II Z представляет собой $-(C_{1-3}$ алифатическая группа)-Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z представляет собой $-CH_2$ -Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы,

состоящей из:



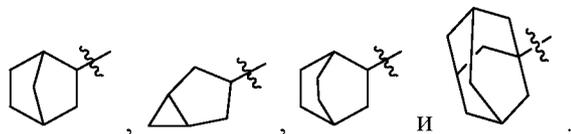


[177] Как определено выше для формулы **II**, Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

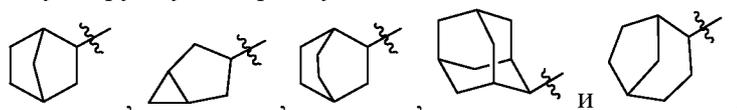
[178] В некоторых вариантах осуществления формулы **II** Су представляет собой фенил.

[179] В некоторых вариантах осуществления формулы **II** Су представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления формулы **II** Су представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

[180] В некоторых вариантах осуществления формулы **II** Су представляет собой необязательно замещенное бициклическое карбоциклическое кольцо. Понятно, что бициклическое карбоциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:

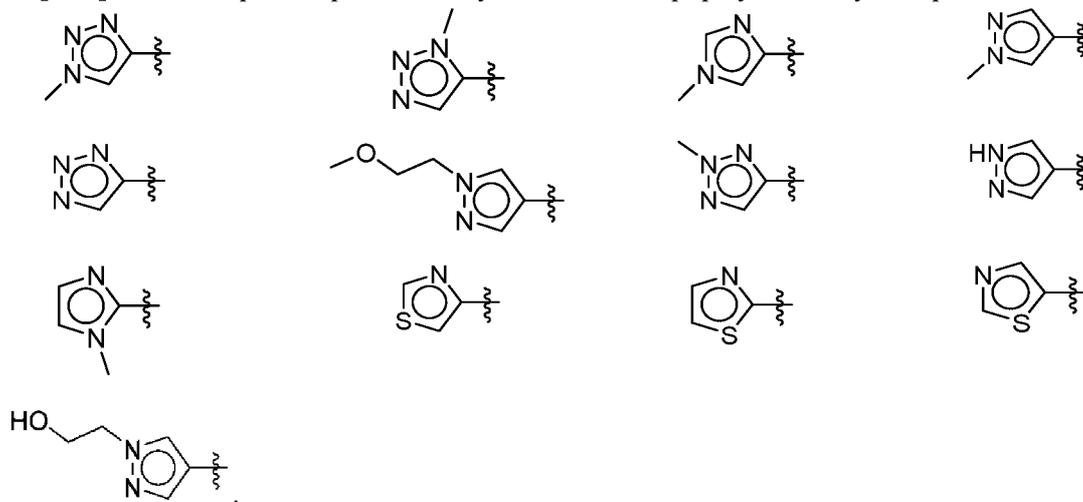


В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:

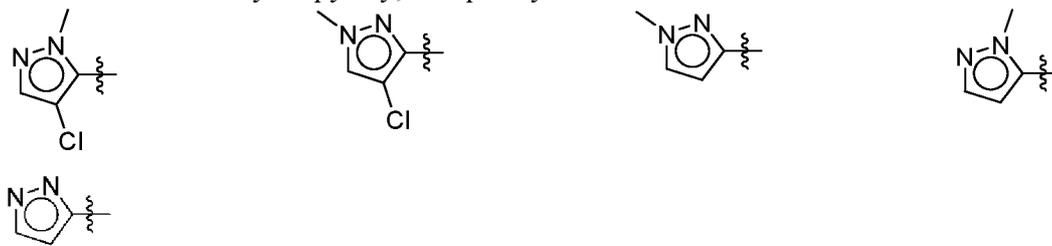


[181] В некоторых вариантах осуществления формулы II Су представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления формулы II Су представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиразолила, имидазолила и триазолила.

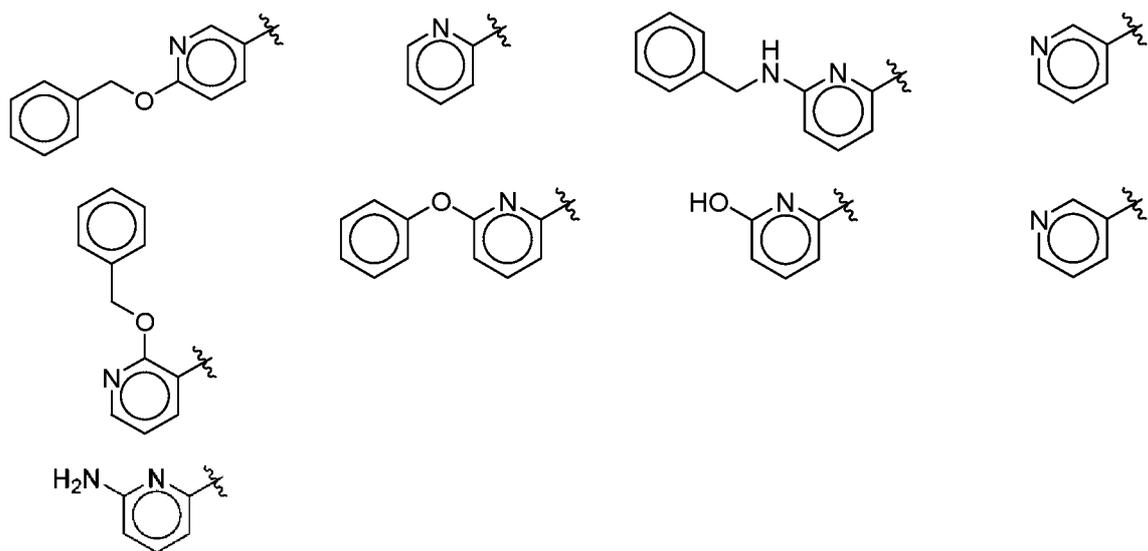
[182] В некоторых вариантах осуществления формулы II Су выбран из:



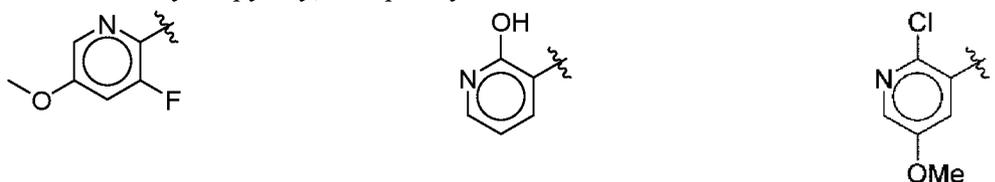
[183] В некоторых вариантах осуществления формулы II Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[184] В некоторых вариантах осуществления формулы II Су представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиридирила. В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[185] В некоторых вариантах осуществления формулы II Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



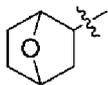
[186] В некоторых вариантах осуществления формулы II Су представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[187] В некоторых вариантах осуществления формулы II Су представляет собой необязательно замещенную 4-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенный оксетанил. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенный оксетанил или азетидинил.

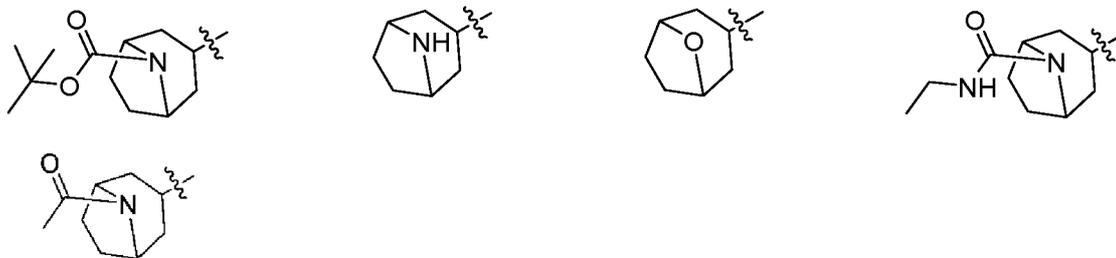
[188] В некоторых вариантах осуществления формулы II Су представляет собой необязательно замещенную 5-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидрофуранила и пирролидинила.

[189] В некоторых вариантах осуществления формулы II Су представляет собой необязательно замещенную 6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидропиридила и пиперидинила. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидропиридила, пиперидинила и пиперазинила.

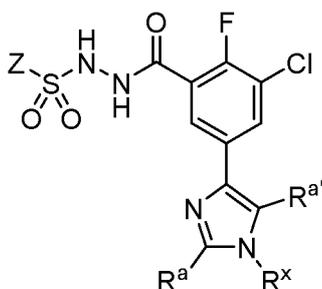
[190] В некоторых вариантах осуществления формулы II Су представляет собой необязательно замещенную 7-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Понятно, что 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[191] В некоторых вариантах осуществления формулы II Су представляет собой необязательно замещенную 8-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Понятно, что 8-членное насыщенное гетероциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



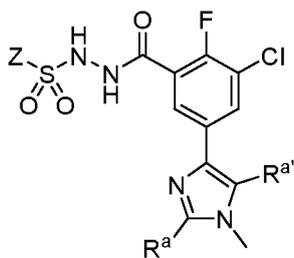
[192] В некоторых вариантах осуществления формулы II R¹ представляет собой фтор, и R² представляет собой хлор с образованием таким образом соединения формулы II-a:



II-a,

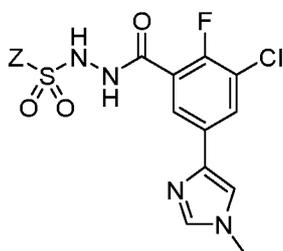
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из Z, R^x, R^a и x определен выше и описан в данном документе в классах и подклассах.

[193] В некоторых вариантах осуществления формулы II R¹ представляет собой фтор, R² представляет собой хлор, и R^x представляет собой метил с образованием таким образом соединения формулы II-b:

**II-b,**

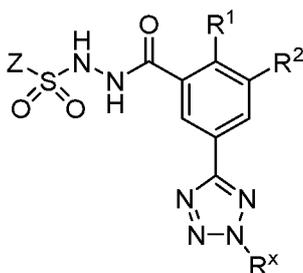
или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из Z, R^a и R^{a'} определен выше и описан в данном документе в классах и подклассах.

[194] В некоторых вариантах осуществления формулы II R¹ представляет собой фтор, R² представляет собой хлор, R^x представляет собой метил, R^a представляет собой водород, и R^{a'} представляет собой водород с образованием таким образом соединения формулы II-c:

**II-c,**

или его фармацевтически приемлемой соли, где Z определен выше и описан в данном документе в классах и подклассах.

[195] В соответствии с некоторыми аспектами настоящего изобретение предусматривает соединение формулы III:

**III,**

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Z выбран из -Су, -(C₁₋₃алифатическая группа)-Су или необязательно замещенной C₁₋₄алифатической группы;

Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного

гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из галогена и C_{1-4} алифатической группы; и R^x представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу.

[196] Как определено выше для формулы III, Z выбран из -Су, -(C_{1-3} алифатическая группа)-Су или необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы.

[197] Как определено выше для формулы III, Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[198] Как определено выше для формулы III, каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из галогена и C_{1-4} алифатической группы. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^1 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы II R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^1 представляет собой фтор, и R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^1 представляет собой хлор, и R^2 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил, и R^2 представляет собой метил.

[199] Как определено выше для формулы III, R^x представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^x представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^x представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^x представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления формулы III R^x представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, необязательно замещенную $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, где R° представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу.

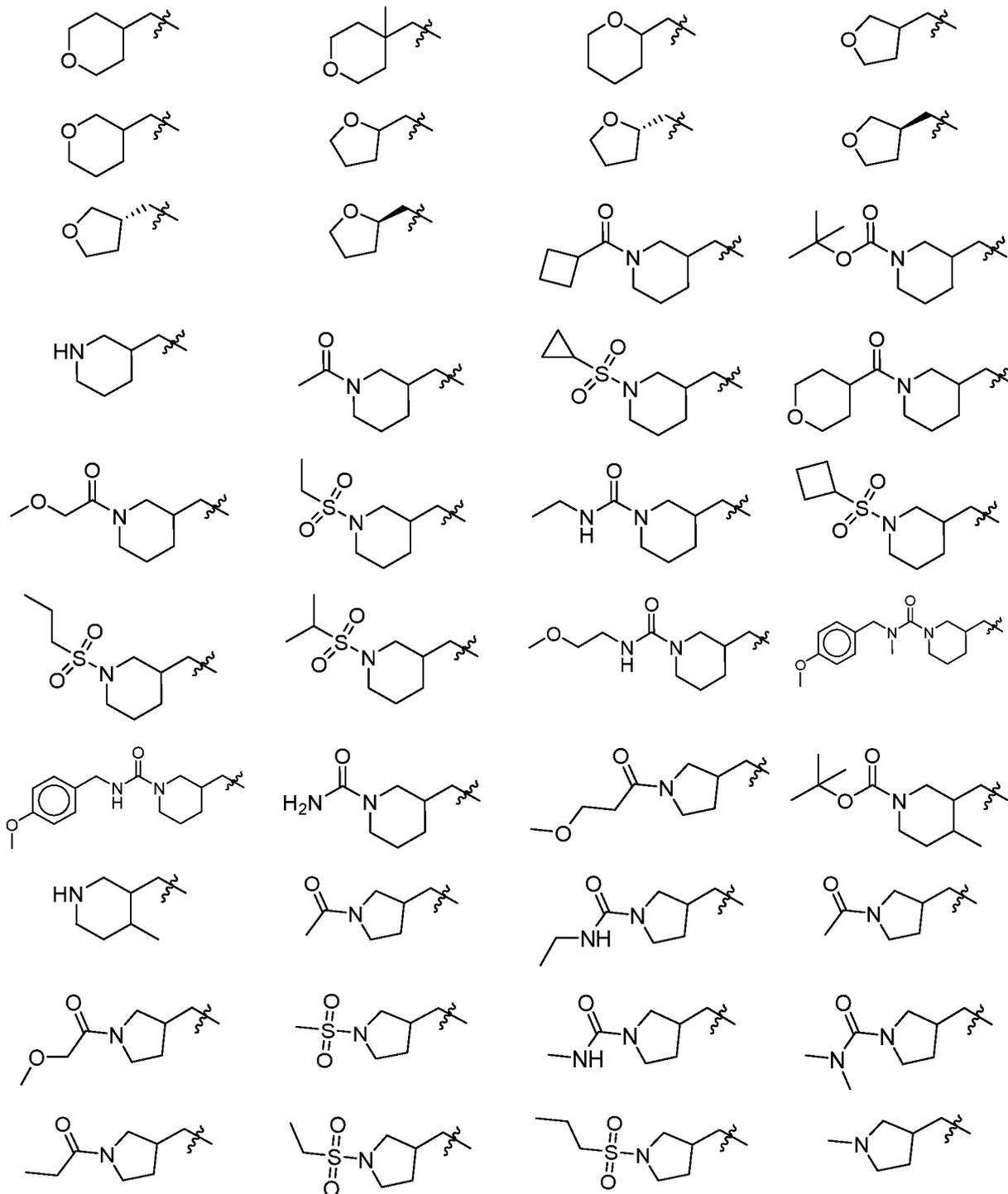
[200] Как определено выше для формулы III, Z выбран из -Су, -(C_{1-3} алифатическая

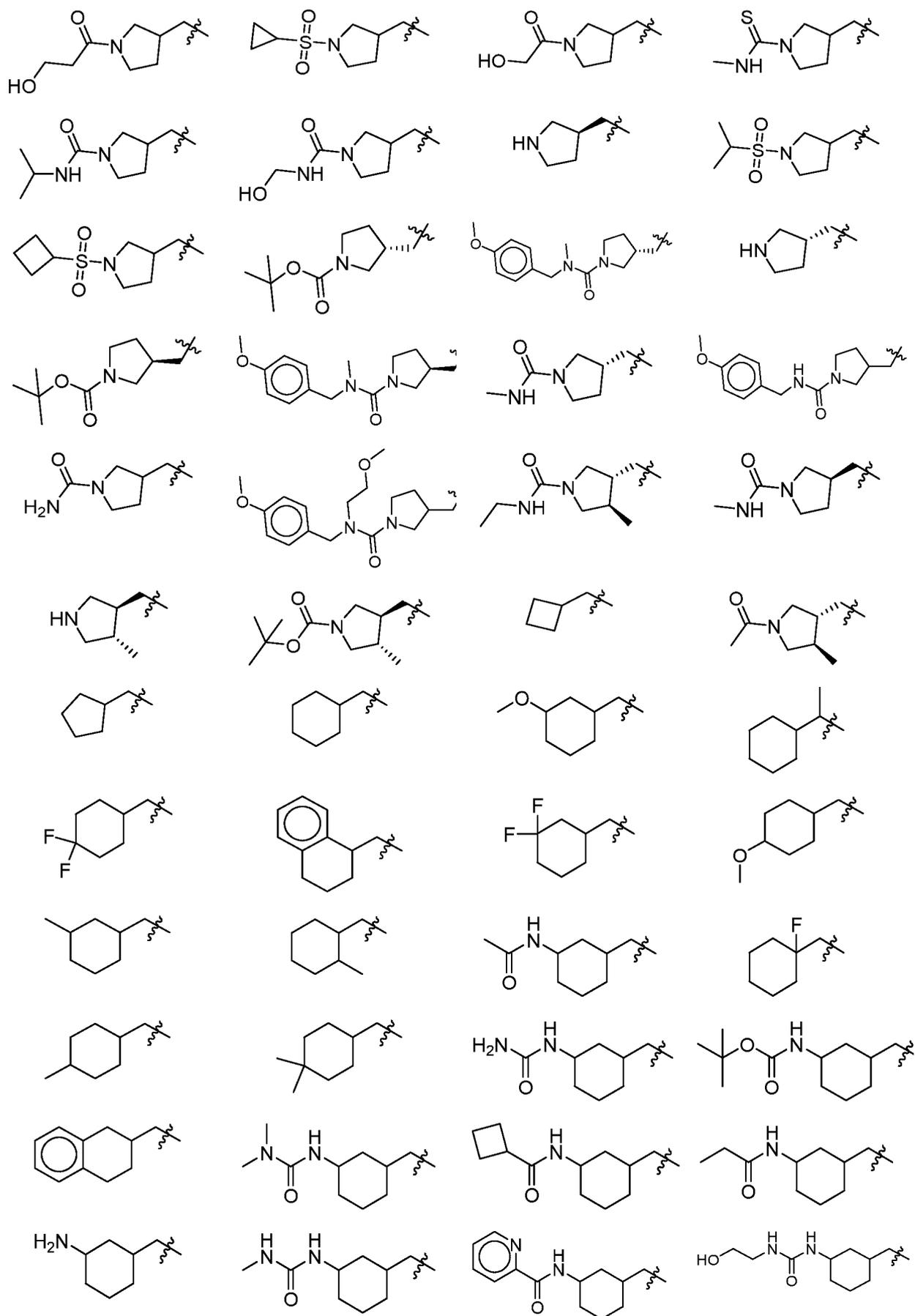
группа)-Су или необязательно замещенной C₁₋₄алифатической группы.

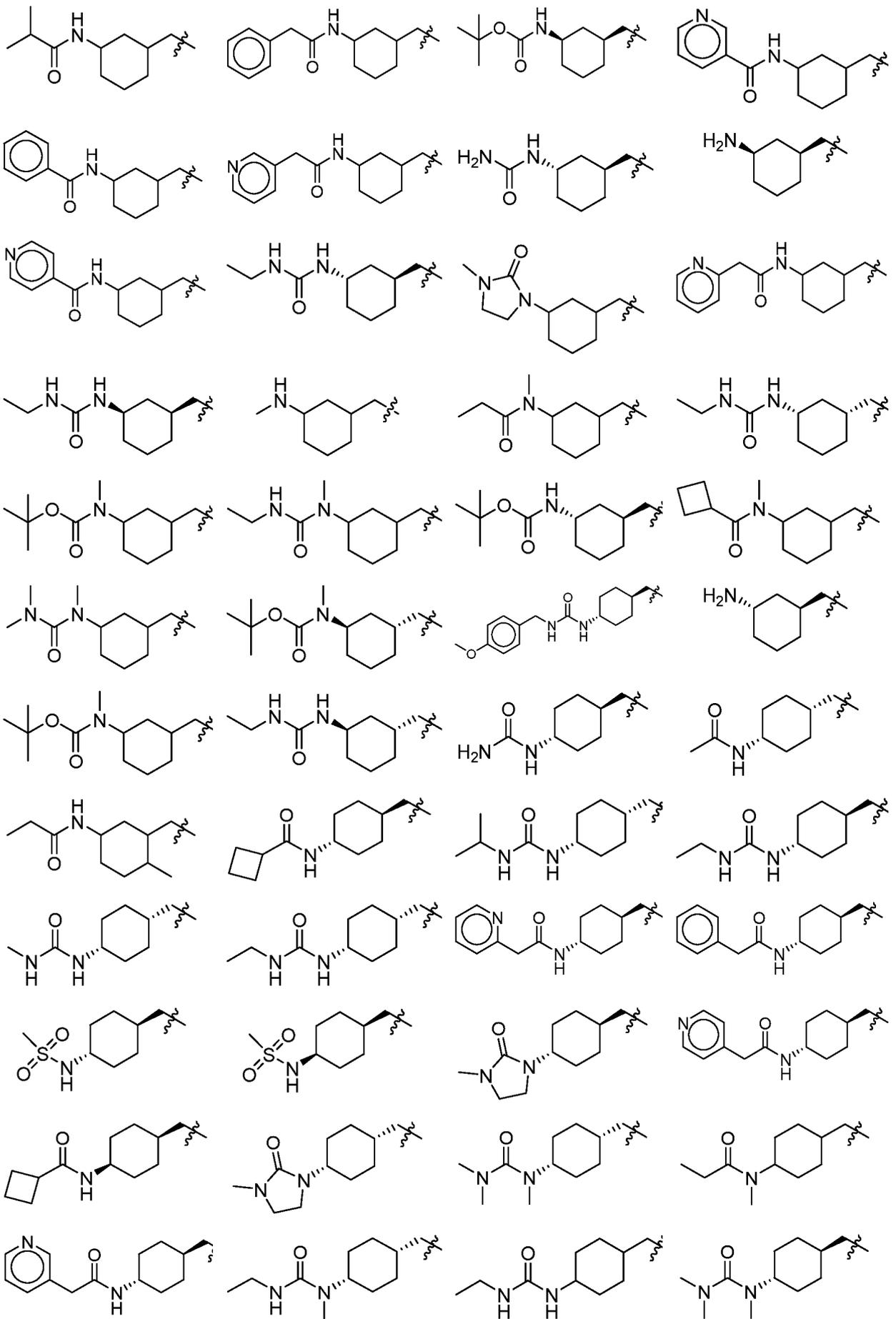
[201] В некоторых вариантах осуществления формулы **III Z** представляет собой необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую группу. В некоторых таких вариантах осуществления Z представляет собой метил, этил, изопропил и *трет*-бутил.

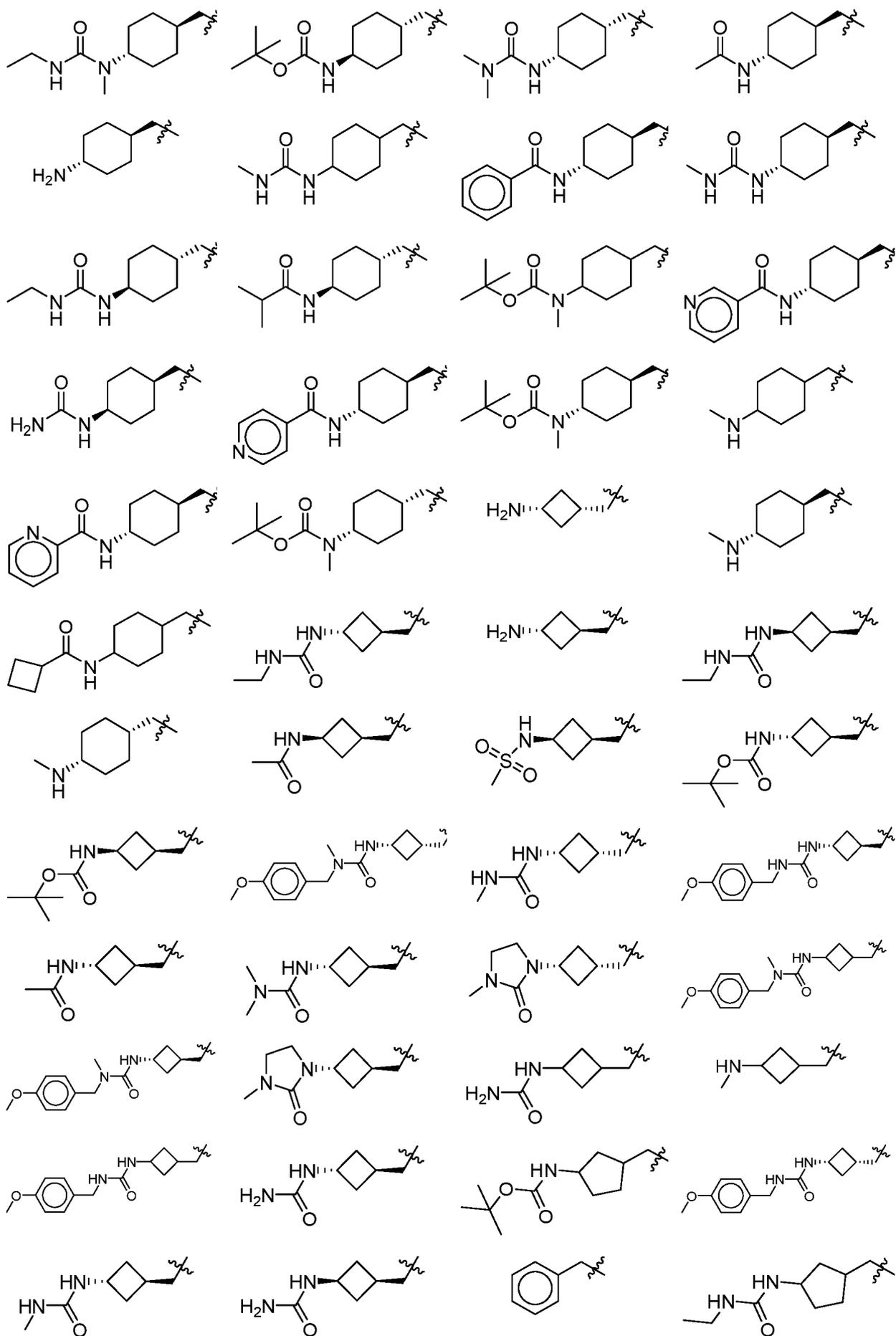
[202] В некоторых вариантах осуществления формулы **III Z** представляет собой -Су.

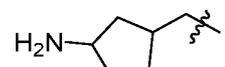
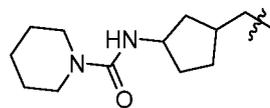
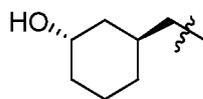
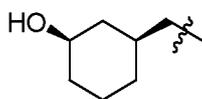
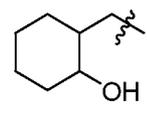
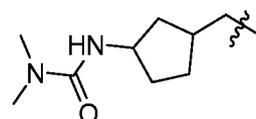
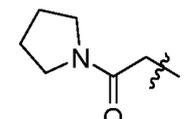
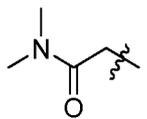
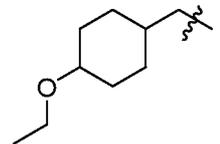
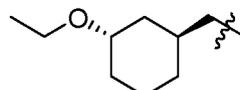
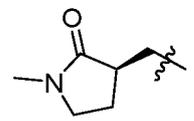
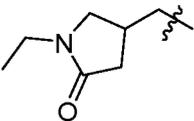
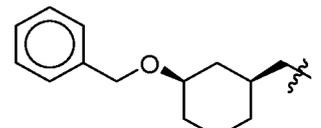
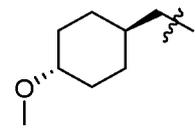
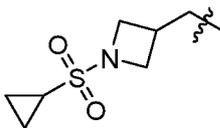
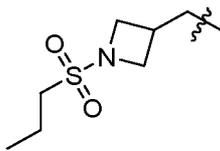
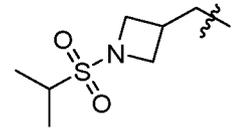
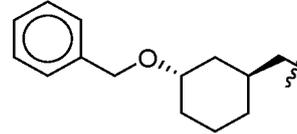
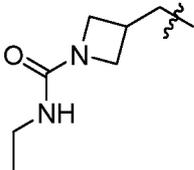
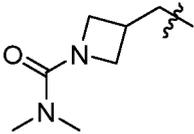
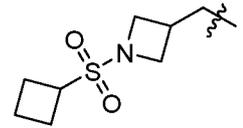
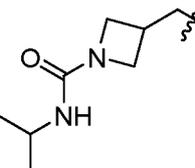
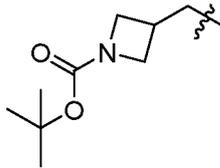
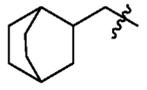
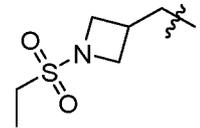
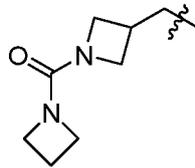
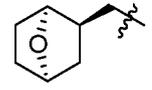
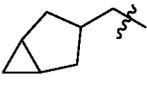
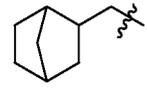
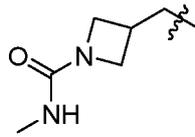
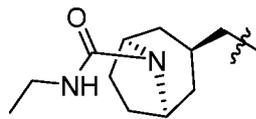
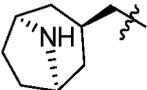
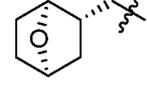
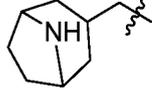
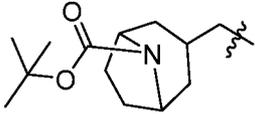
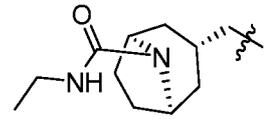
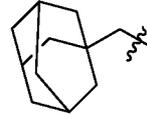
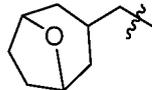
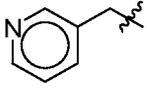
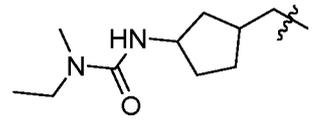
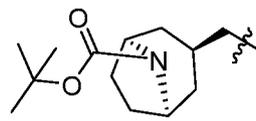
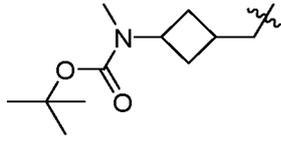
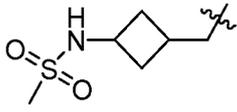
[203] В некоторых вариантах осуществления формулы **III Z** представляет собой -(C₁₋₃алифатическая группа)-Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z представляет собой -CH₂-Су. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:

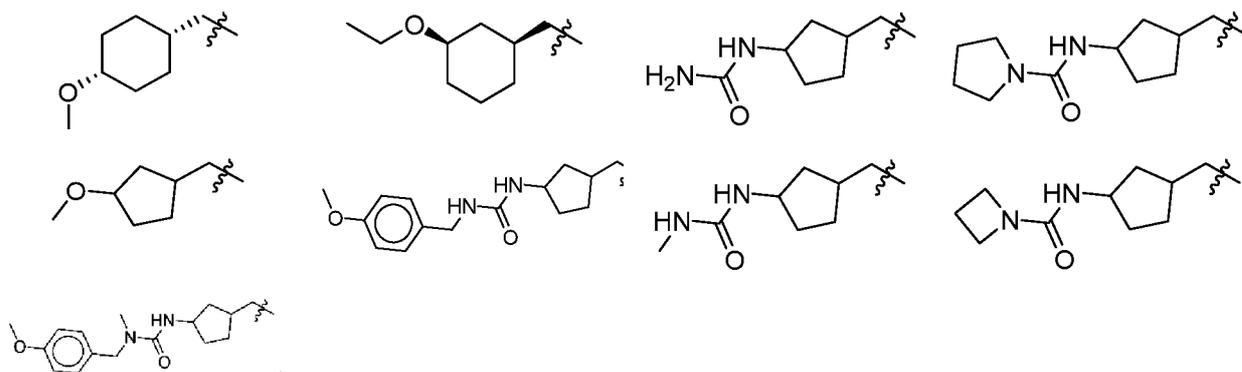




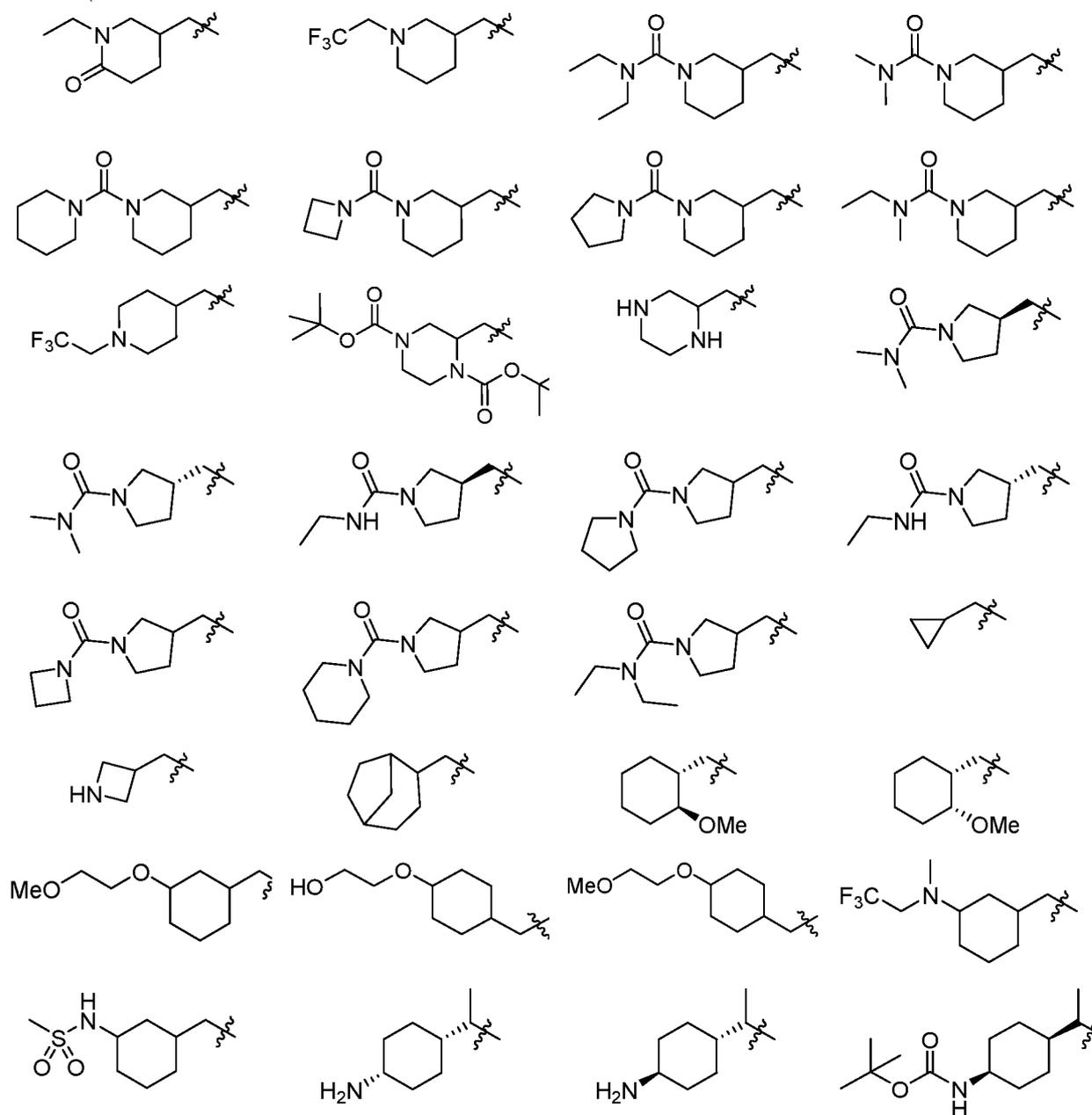


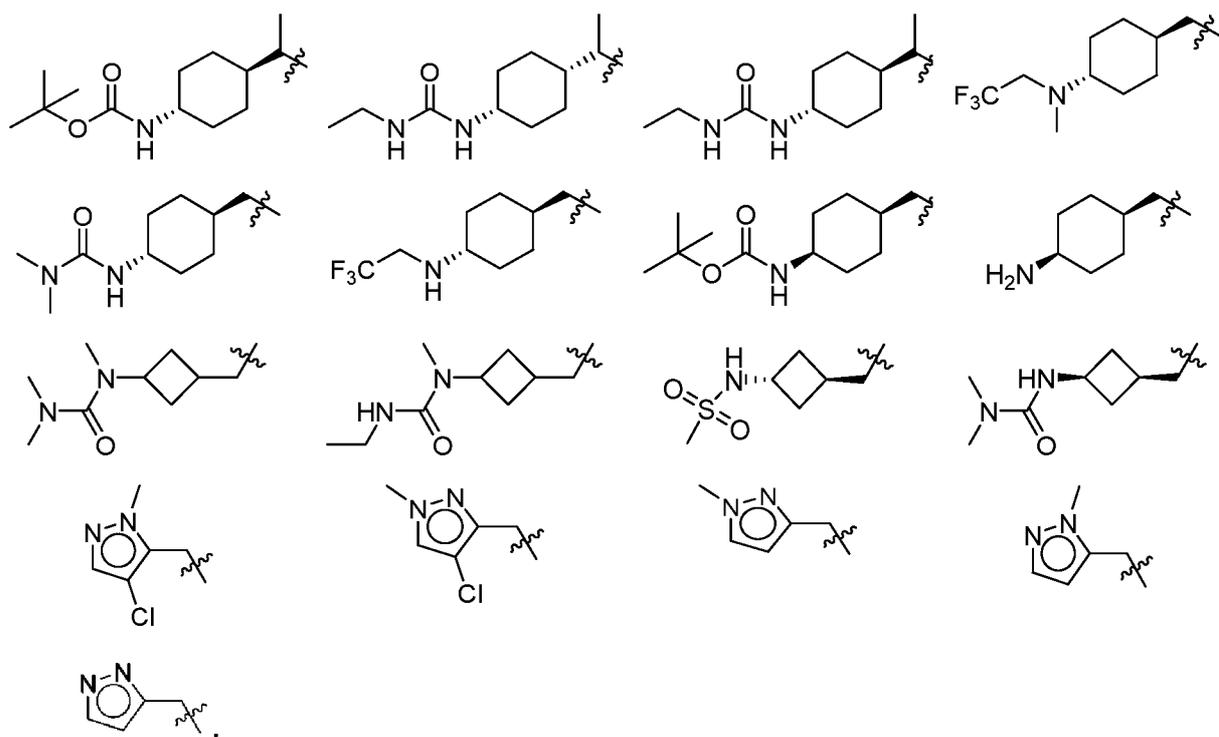






[204] В некоторых вариантах осуществления формулы III Z представляет собой $-(C_{1-3}$ алифатическая группа)-Su. В некоторых таких вариантах осуществления Z представляет собой $-CH_2-Su$. В некоторых таких вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из:



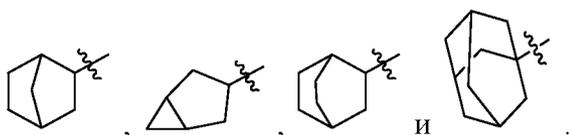


[205] Как определено выше для формулы **III**, Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

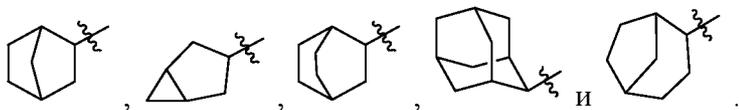
[206] В некоторых вариантах осуществления формулы **III** Су представляет собой фенил.

[207] В некоторых вариантах осуществления формулы **III** Су представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления формулы **III** Су представляет собой необязательно замещенное 3-10-членное насыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

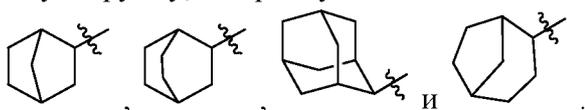
[208] В некоторых вариантах осуществления формулы **III** Су представляет собой необязательно замещенное бициклическое карбоциклическое кольцо. Понятно, что бициклическое карбоциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:

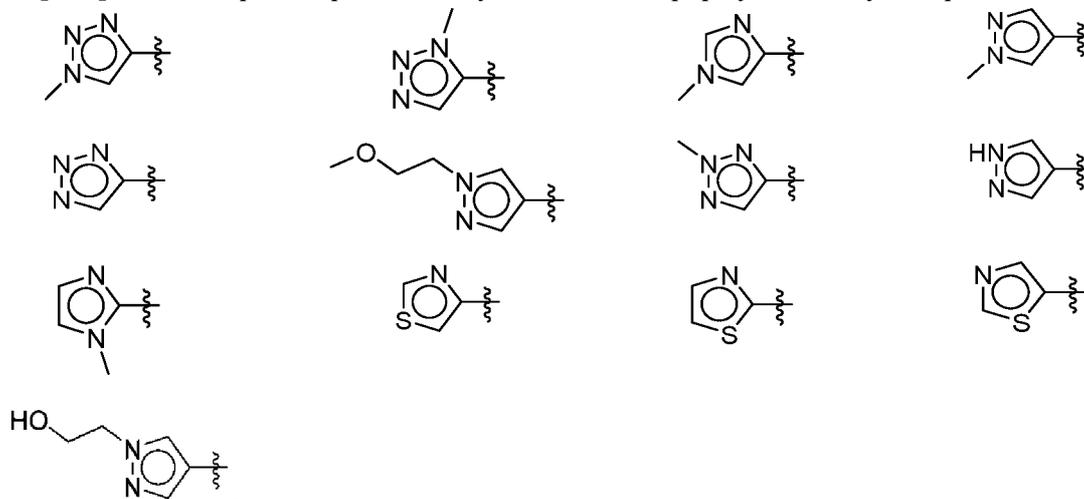


В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:

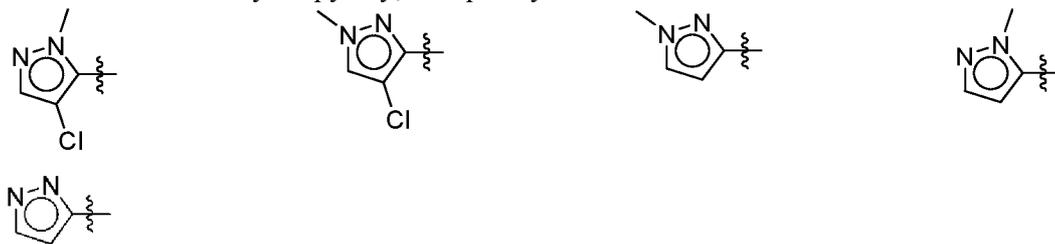


[209] В некоторых вариантах осуществления формулы III Су представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления формулы III Су представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиразолила, имидазолила и триазолила.

[210] В некоторых вариантах осуществления формулы III Су выбран из:

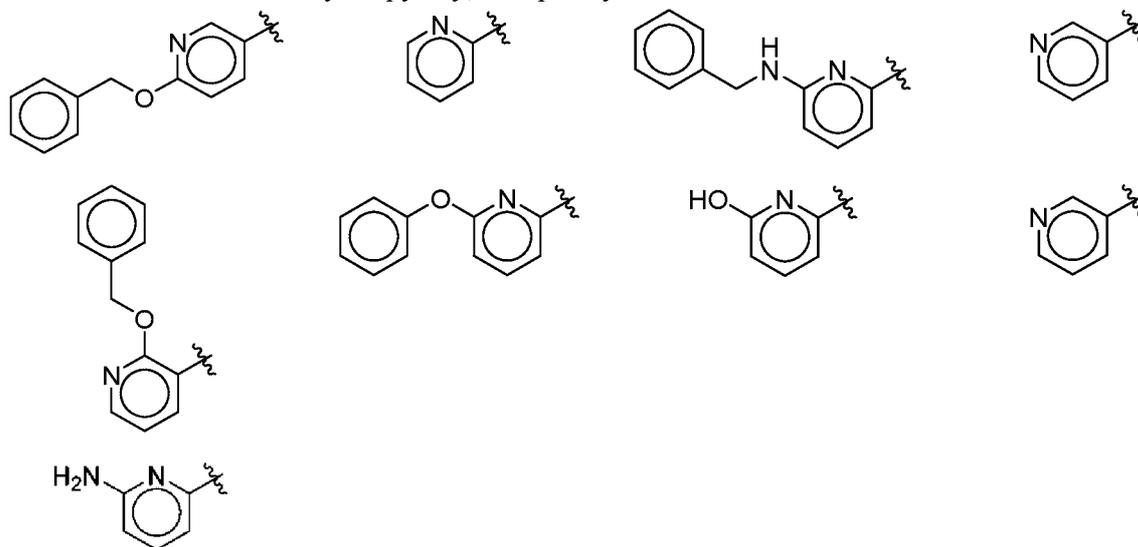


[211] В некоторых вариантах осуществления формулы III Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:

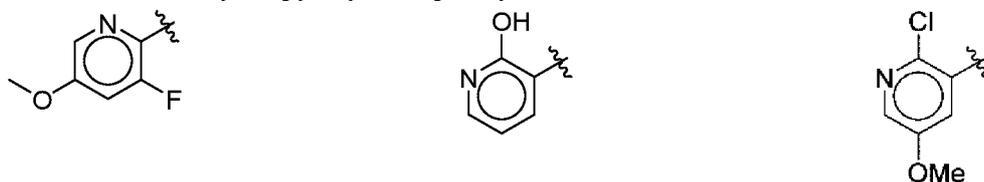


[212] В некоторых вариантах осуществления формулы III Су представляет собой

необязательно замещенное 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой обязательно замещенную группу, выбранную из пиридинила. В некоторых вариантах осуществления Су представляет собой обязательно замещенную группу, выбранную из:



[213] В некоторых вариантах осуществления формулы III Су представляет собой обязательно замещенную группу, выбранную из:



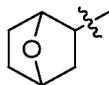
[214] В некоторых вариантах осуществления формулы III Су представляет собой обязательно замещенное 3-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[215] В некоторых вариантах осуществления формулы III Су представляет собой обязательно замещенную 4-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1 гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой обязательно замещенный оксетанил. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой обязательно замещенный оксетанил или азетидинил.

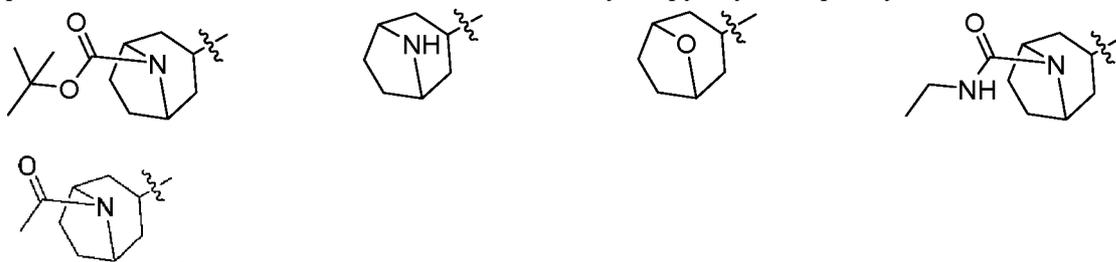
[216] В некоторых вариантах осуществления формулы III Су представляет собой обязательно замещенную 5-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой обязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидрофуранила и пирролидинила.

[217] В некоторых вариантах осуществления формулы III Су представляет собой необязательно замещенную 6-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидропиранила и пиперидинила. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тетрагидропиранила, пиперидинила и пиперазинила.

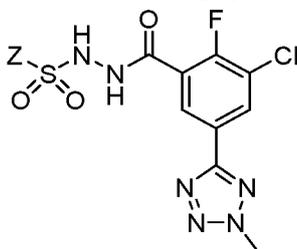
[218] В некоторых вариантах осуществления формулы III Су представляет собой необязательно замещенную 7-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Понятно, что 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[219] В некоторых вариантах осуществления формулы III Су представляет собой необязательно замещенную 8-членную насыщенную гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Понятно, что 8-членное насыщенное гетероциклическое кольцо может представлять собой мостиковое бициклическое кольцо. В некоторых таких вариантах осуществления Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из:



[220] В некоторых вариантах осуществления формулы III R¹ представляет собой фтор, R² представляет собой хлор, и R^x представляет собой метил с образованием таким образом соединения формулы III-a:



III-a,

или его фармацевтически приемлемой соли, где Z определен выше и описан в данном документе в классах и подклассах.

[221] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении

предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из соединений, перечисленных в **таблице 2**.

Таблица 2

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
A-1		A-8	
A-2		A-9	
A-3		A-10	
A-4		A-11	
A-5		A-12	
A-6		A-13	
A-7		A-14	

№ соед.	Структура соединения	№ соед.	Структура соединения
A-15		A-22	
A-16		A-23	
A-17		A-24	
A-18		A-25	
A-19		A-26	
A-20		A-27	
A-21		A-28	
A-29		A-31	
A-30		A-32	

Ацетилтрансферазы

[222] Ацетилирование и деацетилирование гистонов представляют собой процессы, посредством которых лизиновые остатки на N-концевом хвосте, выступающем из гистоновых коров нуклеосомы, ацетируются и деацетируются. Без привязки к какой-либо конкретной теории считается, что ацетилирование гистонов является частью регуляции генов. Гистонацетилтрансферазы, также известные как НАТ, представляют собой семейство ферментов, которые ацетируют гистоновые хвосты нуклеосомы среди других ядерных и цитоплазматических мишеней, не относящихся к гистонам. Некоторые НАТ ацетируют остаток лизина, и такие лизинацетилтрансферазы также называются КАТ.

[223] КАТ можно разделить на семейства на основании сходства их структуры и последовательностей. Семейства КАТ включают, например, семейство Gcn5-связанной N-ацетилтрансферазы (GNAT), которое включает GCN5 и PCAF, семейство CREBBP/EP300 и семейство MYST (MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2, Tip60). НАТ семейства MYST названы в честь его четырех основных представителей MOZ, Ybf2 (Sas3), Sas2 и Tip60. Другие представители включают Esa1, MOF, MORF и HBO1. Представители семейства MYST характеризуются наличием каталитического домена MYST и, как сообщалось, ацетируют остатки лизина на гистонах, например, на гистоне 2A (H2A), гистоне 3 (H3) и гистоне 4 (H4). Лизинацетилтрансферазы также называются КАТ, и представители семейства MYST гистонацетилтрансфераз включают, например, КАТ-5 (также иногда называемую Tip60), КАТ-6A (также иногда называемую MOZ, MYST3, RUNXBP2 или ZNF220), КАТ-6B (также иногда называемую MORF, MYST4 или MOZ2), КАТ-7 (также иногда называемую HBO1, HBOa или MYST2) и КАТ-8 (также иногда называемую MOF, YBF2, SAS3 или MYST1).

[224] Различные КАТ могут содержать различные другие домены в дополнение к домену НАТ, которые облегчают взаимодействия с другими белками, включая домены-ридеры для ацетилирования и других модификаций. См., например, Farria *et al.* *Oncogene* (2015) 34, 4901-4913, включенный в данный документ посредством ссылки. Некоторые КАТ, например, таковые из семейств GNAT и CREBBP/EP300, содержат бромодомены. Бромодомены помогают КАТ распознавать и связываться с ацетилированными лизиновыми остатками на гистоновых субстратах. Вместе данные домены обеспечивают специфичность и разнообразие в отношении субстратов КАТ. Все исследованные к настоящему времени КАТ обладают важными функциями в отношении клеточной дифференцировки и развития эмбриона. Несколько КАТ также были ассоциированы с онкогенезом. Например, CREBBP/EP300 были задействованы в развитии и прогрессировании рака. См., например, Farria *et al.* *Oncogene* (2015) 34, 4901-4913; Lee *et al.* *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8 (4): 284-95; и Avvakumov *et al.* *Oncogene* (2007) 26, 5395-5407, полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

[225] Ингибиторы КАТ и ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) являются перспективными в качестве противораковой терапии. Как отмечалось, КАТ семейства

MYST сгруппированы по признаку близкого сходства последовательностей и по наличию у них конкретного участка гомологии ацетилтрансферазы. Название происходит от первых четырех идентифицированных представителей: MOZ (КАТ-6А), Ybf2/Sas3, Sas2, Tip60 (КАТ-5). Также были идентифицированы дополнительные КАТ, включая (КАТ-8) и HBO-1 (КАТ-7). Каталитический домен MYST, который определяет семейство, содержит цинковый палец C2HC и сайт связывания ацетил-СоА. Эти ферменты участвуют в регуляции транскрипции, репликации ДНК, рекомбинации и репарации. Они непосредственно связаны с развитием различных заболеваний, в том числе рака.

[226] Один из НАТ семейства MYST, представляющий особый интерес, КАТ-7, также известный как лизинацетилтрансфераза 7, HBO1, HBOA, MYST2 и ZC2HC7, принадлежит к семейству MYST гистонацетилтрансфераз и играет существенную роль в репликации ДНК. Кодированный участок КАТ-7 был идентифицирован как общий сайт интеграции ретровируса, и КАТ-7 был связан с партнерами по связыванию многочисленных заболеваний, в том числе AR, супрессором опухоли фон Гиппеля-Линдау и ING4 и -5. Специфичные виды рака, которые были идентифицированы как связанные с ингибированием КАТ-7, включают, например, рак молочной железы, рак простаты и лейкоз.

[227] Сообщалось о белковых последовательностях иллюстративных белков КАТ-7. Иллюстративные белковые последовательности КАТ-7 человека включают, например, без ограничения последовательности, представленные ниже. Дополнительные последовательности КАТ-7, в том числе последовательности КАТ-7 от других видов и дополнительные последовательности КАТ-7 человека, будут очевидны для специалистов в данной области техники и включают, например, без ограничения те последовательности КАТ-7, что перечислены в базах данных генов NCBI и ENSEMBL.

[228] NP_008998.1 гистонацетилтрансфераза КАТ-7, изоформа 1 [Homo sapiens]
 MPRRKRNAGSSSDGTEDESDFSTDLEHTDSSESDGTSRRSARVTRSSARLSQSSQD
 SSPVRNLQSFQTEEPAYSTRRVTRSQQQPTPVTPKKYPLRQTRSSGSETEQVVDVDFSDRET
 KNTADHDESPPRTPTGNAPSSSESDIDISSPNVSHDESIKDMMSLKDSSGSDLSHRPKRRRFH
 ESYNFMKCPPTPGCNLSGHLTGKHERHFSISGCPLYHNLSADECKVRAQSRDKQIEERM
 LSHRQDDNNRHATRHPQAPTERQLRYKEKVAELRKKRNSGLSKEQKEKYMHRQTYGN
 TREPLENLTSEYDLDFRRAQARASEDLEKLRLQGQITEGSNMIKTIAFGRYELDTWYH
 SPYPEEYARLGRLYMCEFCLKYMKSQITLRRHMAKCVWKHPPGDEIYRKGSISVFEVDG
 KKNKIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVMTEADNTGCHLIGYFSKEKNSFLNY
 NVSCILTMPQYMRQGYGKMLIDFSYLLSKVEEKVGSPERPLSDLGLISYRSYWKEVLLR
 YLHNFQGKEISIKEISQETA VNPVDIVSTLQALQMLKYWKGKHLVLKRQDLIDEWIAKE
 AKRSNSNKTMDPSCLKWTPPKGT (SEQ ID NO: 1)

[229] NP_001186084.1 гистонацетилтрансфераза КАТ-7, изоформа 2 [Homo sapiens]
 MPRRKRNAGSSSDGTEDESDFSTDLEHTDSSESDGTSRRSARVTRSSARLSQSSQD
 SSPVRNLQSFQTEEPAYSTRRVTRSQQQPTPVTPKKYPLRQTRSSGSETEQVVDVDFSDRET
 KNTADHDESPPRTPTGNAPSSSESDIDISSPNVSHDESIKDMMSLKDSSGSDLSHRPKRRRFH

ESYNFNMKCPTPGCNSLGHLTGKHERHFSISGCPLYHNLSADECKAPTERQLRYKEKVA
ELRKKRNSGLSKEQKEKYMHRQTYGNTREPLENLTSEYDLDFRRAQARASEDEK
LRLQGQITEGSNMIKTIAFGRYELDTWYHSPYPEEYARLGRLYMCEFCLKYMKSQTILR
RHMAKCVWKHPPGDEIYRKGSISVFEVDGKKNKIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEP
FLFYVMTEADNTGCHLIGYFSKEKNSFLNYNVSCILTMPQYMRQGYGKMLIDFSYLLSK
VEEKVGSPERPLSDLGLISYR SYWKEVLLRY LHNFGQKEIS IKEISQETAV
NPVDIVSTLQ ALQMLKYWKGKHLVLKRQDL IDEWIAKEAK RSNSNKTMDP
SCLKWTPPKGT (SEQ ID NO: 2)

[230] NP_001186085.1 гистонацетилтрансфераза КАТ-7, изоформа 3 [Homo sapiens]
MPRRKRNAGSSSDGTEDSDFSTDLEHTDSSSEDGTSRRSARVTRSSARLSQSSQG
HLTGKHERHFSISGCPLYHNLSADECKVRAQSRDKQIEERMLSHRQDDNNRHATRHA
APTERQLRYKEKVAELRKKRNSGLSKEQKEKYMHRQTYGNTREPLENLTSEYDLDF
RRAQARASEDEKLRRLQGQITEGSNMIKTIAFGRYELDTWYHSPYPEEYARLGRLYMCE
FCLKYMKSQTILRRMAKCVWKHPPGDEIYRKGSISVFEVDGKKNKIYCQNLCLLAKLF
LDHKTLYYDVEPFLFYVMTEADNTGCHLIGYFSKEKNSFLNYNVSCILTMPQYMRQGY
GKMLIDFSYLLSKVEEKVGSPERPLSDLGLISYRSYWKEVLLRYLHNFGQKEISIKEISQ
TAVNPVDIVSTLQALQMLKYWKGKHLVLKRQDLIDEWIAKEAKRSNSNKTMDPSCLK
WTPPKGT (SEQ ID NO: 3)

[231] NP_001186086.1 гистонацетилтрансфераза КАТ-7, изоформа 4 [Homo sapiens]
MPRRKRNAGSSSDGTEDSDFSTDLEHTDSSSEDGTSRRSARVTRSSARLSQSSQD
SSPVRNLQSGTEEPAYSTRRVTRSQQQPTPVTPKKYPLRQTRSSGSETEQVVDVSDRGH
LTGKHERHFSISGCPLYHNLSADECKAPTERQLRYKEKVAELRKKRNSGLSKEQKEKY
MEHRQTYGNTREPLENLTSEYDLDFRRAQARASEDEKLRRLQGQITEGSNMIKTIAFG
RYELDTWYHSPYPEEYARLGRLYMCEFCLKYMKSQTILRRMAKCVWKHPPGDEIYR
KGSISVFEVDGKKNKIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVMTEADNTGCHLIGY
FSKEKNSFLNYNVSCILTMPQYMRQGYGKMLIDFSYLLSKVEEKVGSPERPLSDLGLISY
RSYWKEVLLRYLHNFGQKEISIKEISQETAVNPVDIVSTLQALQMLKYWKGKHLVLKRQ
DLIDEWIAKEAKRSNSNKTMDPSCLKWTPPKGT (SEQ ID NO: 4)

[232] NP_001186087.1 гистонацетилтрансфераза КАТ-7, изоформа 5 [Homo sapiens]
MPRRKRNAGSSSDGTEDSDFSTDLEHTDSSSEDGTSRRSARVTRSSARLSQSSQG
HLTGKHERHFSISGCPLYHNLSADECKAPTERQLRYKEKVAELRKKRNSGLSKEQKEKY
MEHRQTYGNTREPLENLTSEYDLDFRRAQARASEDEKLRRLQGQITEGSNMIKTIAFG
RYELDTWYHSPYPEEYARLGRLYMCEFCLKYMKSQTILRRMAKCVWKHPPGDEIYR
KGSISVFEVDGKKNKIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVMTEADNTGCHLIGY
FSKEKNSFLNYNVSCILTMPQYMRQGYGKMLIDFSYLLSKVEEKVGSPERPLSDLGLISY
RSYWKEVLLRYLHNFGQKEISIKEISQETAVNPVDIVSTLQALQMLKYWKGKHLVLKRQ
DLIDEWIAKEAKRSNSNKTMDPSCLKWTPPKGT (SEQ ID NO: 5)

[233] NP_001333635.1 гистонацетилтрансфераза КАТ-7, изоформа 6 [Homo sapiens]
MPRRKRNAGSSSDGTEDSDFSTDLEHTDSSSEDGTSRRSARVTRSSARLSQSSQD
SSPVRNLQSGTEEPAYSTRRVTRSQQQPTPVTPKKYPLRQTRSSGSETEQVVDVSDRGH

LTGKHERHFSISGCPLYHNLSADECKVRAQSRDKQIEERMLSHRQDDNNRHATRHHQAPT
 ERQLRYKEKVAELRKKRNSGLSKEQKEKYMHRQTYGNTREPLENLTSEYDLDFRR
 AQARASEDLEKLRLQGQITEGSNMIKTIAFGRYELDTWYHSPYPEEYARLGRLYMCEFC
 LKYMKSQTILRRHMAKCVWKHPPGDEIYRKGSISVFEVDGKKNKIYCQNLCLLAKLFL
 DHKTLYYDVEPFLFYVMTEADNTGCHLIGYFSKEKNSFLNYNVSCILTMPQYMRQGYG
 KMLIDFSYLLSKVEEKVGSPERPLSDLGLISYRSYWKEVLLRYLHNFQGKEISIKEISQET
 AVNPVDIVSTLQALQMLKYWKGKHLVLKRQDLIDEWIAKEAKRSNSNKTMDPSCCLKW
 TPPKGT (SEQ ID NO: 6)

[234] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает ингибиторы КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8, для применения в качестве ингибиторов гистонацетилтрансферазы, например, *in vitro* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает ингибиторы КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8, для применения при лечении заболеваний или нарушений, которые характеризуются аномальной активностью КАТ семейства MYST, например, некоторых видов рака.

[235] В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрены способы модулирования ацетилирования белков, например, ацетилирования гистонов, например, в клетке или ткани, путем приведения гистонацетилазы, например КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8, или клетки или ткани, экспрессирующей такую гистонацетилазу, в контакт с соединениями по настоящему изобретению в количестве, достаточном для модуляции активности гистонацетилазы, например КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8, например, как измерено по снижению ацетилирования целевого белка гистонацетилтрансферазы, например, гистона, ацетилированного посредством активности КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт обеспечивается *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт происходит *in vivo*, например, путем введения соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей субъекту, например, субъекту-человеку. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта, у которого имеется или был диагностирован рак или предраковое состояние.

[236] В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрены способы селективного ингибирования по меньшей мере одной КАТ. Например, в некоторых вариантах осуществления полезно иметь возможность селективно ингибировать конкретную КАТ семейства MYST или комбинацию двух или более КАТ семейства MYST, при этом не ингибируя одну или несколько других КАТ, или при этом ингибируя одну или несколько других КАТ в меньшей степени. Как используется в данном документе, термин "селективное ингибирование" относится к ингибированию конкретной КАТ семейства MYST или группы КАТ семейства MYST с ингибированием при этом другой КАТ или группы КАТ в разной степени.

[237] Например, в некоторых вариантах осуществления селективное ингибирование

КАТ семейства MYST относится к ингибированию активности КАТ семейства MYST с эффективностью, которая по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 75 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 200 раз, по меньшей мере в 250 раз, по меньшей мере в 500 раз, по меньшей мере в 750 раз, по меньшей мере в 1000 раз, по меньшей мере в 2000 раз, по меньшей мере в 2500 раз, по меньшей мере в 5000 раз, по меньшей мере в 7500 раз или по меньшей мере в 10000 раз превышает эффективность, с которой ингибируется активность другой КАТ, например другой КАТ семейства MYST.

[238] Эффективность ингибирования представленного ингибитора КАТ можно определить, например измерить, способами, широко известными специалистам в данной области техники. Некоторые иллюстративные способы представлены в данном документе, а другие подходящие способы будут очевидны специалисту в данной области техники с учетом настоящего изобретения и общих знаний в данной области техники. Одним иллюстративным подходящим показателем эффективности ингибирования является значение IC_{50} представленного соединения, ингибирующего КАТ, в отношении конкретного фермента КАТ, например, как иллюстрировано для некоторых соединений и некоторых КАТ семейства MYST в других частях данного документа. Поскольку значение IC_{50} является показателем концентрации указанного ингибитора, необходимым для достижения определенного уровня ингибирования, следует понимать, что более низкое значение IC_{50} указывает на более эффективное ингибирование. Для предоставления неограничивающего примера можно сказать, что ингибитор КАТ-7 ингибирует КАТ-7 с эффективностью, которая в 10 раз превышает эффективность, с которой он ингибирует КАТ-5, если IC_{50} данного ингибитора по отношению к КАТ-7 в 10 раз ниже, чем IC_{50} ингибитора по отношению к КАТ-5.

[239] Другие показатели эффективности ингибирования также являются подходящими, например, уровень ингибирования активности конкретной КАТ при указанной концентрации ингибитора, например, по сравнению с активностью КАТ в отсутствие ингибитора. Для предоставления неограничивающего примера можно сказать, что ингибитор КАТ-7 ингибирует КАТ-7 с эффективностью, которая в 10 раз превышает эффективность, с которой он ингибирует КАТ-5, если воздействие на КАТ-7 ингибитора приводит к ингибированию активности КАТ-7 в 10 раз большему, чем ингибирование активности КАТ-5, которое достигается путем воздействия на КАТ-5 ингибитора в той же концентрации в том же анализе.

[240] В данном документе предусмотрены некоторые иллюстративные неограничивающие подходящие показатели для сравнения эффективности ингибирования указанного ингибитора среди различных КАТ, а также подходящие анализы (например, биохимические или клеточные анализы) для определения эффективности ингибирования указанного ингибитора КАТ, и при этом дополнительные подходящие показатели и анализы будут очевидны специалисту в данной области техники в уровне техники с учетом

настоящего изобретения и знаний в уровне техники. Настоящее изобретение не ограничено в данном отношении.

[241] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения (например, соединения формулы I, формулы I-a, формулы II, формулы II-a, формулы II-b, формулы II-b, формулы III и/или формулы III-a) и способы селективного ингибирования конкретной КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 или КАТ-8, по сравнению с другой КАТ, например другой КАТ семейства MYST. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соединения (например, соединения формулы I', формулы I, формулы I-a, формулы II, формулы II-a, формулы II-b, формулы II-c, формулы III и/или формулы III-a) и способы для селективного ингибирования конкретной КАТ семейства MYST, например, КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 или КАТ-8, по сравнению с другой КАТ, например другой КАТ семейства MYST. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения и способы селективного ингибирования КАТ-7 по сравнению с КАТ-5. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения и способы селективного ингибирования группы КАТ семейства MYST, например КАТ-7 и КАТ-6А, по сравнению с другой КАТ, например КАТ семейства MYST, например, по сравнению с КАТ-5. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения и способы селективного ингибирования КАТ-7 и КАТ-8 по сравнению с КАТ-5. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения и способы селективного ингибирования КАТ-7, КАТ-6А и КАТ-8 по сравнению с КАТ-5. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения и способы селективного ингибирования КАТ-7 по сравнению с КАТ-5 и КАТ-6А. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения и способы селективного ингибирования КАТ-7 по сравнению с КАТ-5 и КАТ-8. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения и способы селективного ингибирования КАТ-7 по сравнению с КАТ-5, КАТ-6А и КАТ-8.

[242] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения и способы селективного ингибирования КАТ-7 и КАТ-6А по сравнению с КАТ-5 и КАТ-8. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения и способы селективного ингибирования КАТ-7 и КАТ-8 по сравнению с КАТ-5 и КАТ-6А.

[243] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения, которые селективно ингибируют одну КАТ семейства MYST, например КАТ-7. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения, которые селективно ингибируют две КАТ семейства MYST (двойные ингибиторы), например КАТ-7 и КАТ-6А или КАТ-7 и КАТ-8. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает соединения, которые селективно ингибируют три КАТ семейства MYST (тройные ингибиторы), например КАТ-

7, КАТ-6А и КАТ-8. Понятно, что анализы и эксперименты, описанные ниже, облегчают характеристику и/или идентификацию соединений, которые ингибируют одну или несколько КАТ семейства MYST. Специалисты в данной области техники, которые проводят и/или применяют анализы и эксперименты, описанные в данном документе, могут легко идентифицировать другие ингибиторы КАТ семейства MYST и, следовательно, могут определять какие соединения селективно ингибируют определенные КАТ семейства MYST по сравнению с другими КАТ семейства MYST.

Виды рака и опухоли

[244] Настоящее изобретение предусматривает, среди прочего, соединения и композиции, пригодные в лечении рака, например, для лечения опухоли у субъекта.

[245] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нарушение, опосредованное КАТ-7. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нарушение, опосредованное КАТ-6А. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нарушение, опосредованное КАТ-8. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нарушение, опосредованное КАТ-5.

[246] Виды рака, в отношении которых можно осуществлять лечение с помощью способов и композиций, представленных в данном документе, например, включают, например, аденокарциному, астроцитому, базальноклеточную карциному, карциноидную опухоль, онкологическое заболевание сердца, холангиокарциному, хордому, хронические миелопролиферативные неоплазии, краниофарингиому, протоковую карциному *in situ*, эпендимому, интраокулярную меланому, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), гестационную трофобластическую болезнь, глиому, гистиоцитоз, лейкоз (например, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз), лимфому (например, лимфому Беркитта (неходжкинскую лимфому), кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, грибовидный микоз, синдром Сезари, СПИД-ассоциированную лимфому, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому), меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, миелому (например, множественную миелому), миелодиспластический синдром, папилломатоз, парагангиомиому, феохромоцитому, плеврорлегочную бластому, ретинобластому, саркому (например, саркому Юинга, саркому Капоши, остеосаркому, рабдомиосаркому, саркому матки, сосудистую саркому), опухоль Вильмса и/или рак коры надпочечников, ануса, аппендикса, желчного протока, мочевого пузыря, кости, головного мозга, молочной железы, бронха, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, фаллопиевой

трубы, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта, половой клетки, головы и шеи, сердца, кишечника, почки (например, опухоль Вильмса), гортани, печени, легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого), рта, носовой полости, полости рта, яичника, поджелудочной железы, прямой кишки, кожи, желудка, яичек, горла, щитовидной железы, пениса, глотки, брюшины, гипофиза, предстательной железы, прямой кишки, слюнной железы, мочеочника, мочеиспускательного канала, матки, влагалища или вульвы.

[247] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы и композиции для лечения опухоли у субъекта. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль жидких тканей или рассеянную опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль ассоциирована с гематологическим злокачественным новообразованием, включая без ограничения острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, СПИД-ассоциированную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, множественную миелому или миелопролиферативные неоплазии.

[248] В некоторых вариантах осуществления опухоль предусматривает солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидные опухоли включают без ограничения опухоли мочевого пузыря, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, пищевода, эндометрия, головы и шеи, почки, печени, легкого, яичника, поджелудочной железы, кожи, желудка, матки или верхних дыхательных путей. В некоторых вариантах осуществления опухоль, в отношении которой можно осуществлять лечение с применением композиций и способов по настоящему изобретению, представляет собой опухоль молочной железы. В некоторых вариантах осуществления опухоль, в отношении которой можно осуществлять лечение с применением композиций и способов по настоящему изобретению, не представляет собой опухоль легкого.

[249] В некоторых вариантах осуществления опухоль или рак, подходящие для лечения с применением способов и композиций, предусмотренных в данном документе, включают, например, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), рак коры надпочечников, аденокортикальную карциному, СПИД-ассоциированный рак (например, саркому Капоши, СПИД-ассоциированную лимфому, первичную лимфому ЦНС), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипическую рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль бронхов, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному, кардиальную опухоль (сердца), опухоль центральной нервной системы, рак шейки матки, холангиокарциному, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хроническую миелопролиферативную неоплазию, колоректальный рак,

краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, протоковую карциному in situ (DCIS), эмбриональную опухоль, рак эндометрия, саркому эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстеziонейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак глаза, рак фаллопиевой трубы, рак желчного пузыря, гастральный рак (желудка), карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенную опухоль, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (печени), лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, интраокулярную меланому, опухоль из островковых клеток поджелудочной железы, саркому Капоши, опухоль почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, ларингеальный рак, лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, рак легкого, лимфому, рак молочной железы у мужчин, злокачественную фиброзную гистиоцитому, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, рак рта, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, плазмоклеточную неоплазию, грибовидный микоз, миелодиспластический синдром, миелодиспластическую/миелопролиферативную неоплазию, рак носовой полости, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак ротовой полости, рак полости рта, орофарингеальный рак, остеосаркому, рак яичника, рак поджелудочной железы, нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы (опухоль из островковых клеток поджелудочной железы), параганглиому, рак придаточных пазух носа, рак парашитовидной железы, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, опухоль гипофиза, плеврорегочную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), первичный рак брюшины, рак предстательной железы, ректальный рак, почечно-клеточный рак (почки), ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, саркому, синдром Сезари, рак кожи, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи, рак желудка (гастральный), Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимусную карциному, тимому, рак щитовидной железы, рак мочеиспускательного канала, саркому матки, рак влагалища, сосудистую опухоль, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вильмса.

Фармацевтические композиции

[250] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор KAT семейства MYST, например KAT-5, KAT-6, KAT-7 и/или KAT-8, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы I, формулы I-a, формулы II, формулы II-a, формулы II-b, формулы II-c, формулы III и/или формулы III-a) могут быть введены субъекту, например пациенту-человеку, отдельно, например, в форме фармацевтически приемлемой соли, в сольватированной или гидратированной форме соединений по настоящему изобретению и в любой их полиморфной или кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению (например, соединения формулы

I, формулы I, формулы I-a, формулы II, формулы II-a, формулы II-b, формулы II-c, формулы III и/или формулы III-a) могут быть введены субъекту, например пациенту-человеку, отдельно, например, в форме фармацевтически приемлемой соли, в сольватированной или гидратированной форме соединений по настоящему изобретению и в любой их полиморфной или кристаллической форме. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть введены в форме фармацевтической композиции, например, где соединения по настоящему изобретению смешаны с подходящим носителем или вспомогательным веществом. Фармацевтическая композиция обычно содержит дозу, достаточную для обеспечения лечения или облегчения заболевания или состояния у субъекта-реципиента, например, для обеспечения лечения или облегчения рака, описанного в данном документе, или может вводиться в этой дозе. Соответственно, фармацевтическая композиция составлена подходящим для введения субъекту образом, например, в том смысле, что она не содержит патогенов и составлена в соответствии с применимыми регулятивными нормами для введения субъекту, например, для введения субъекту-человеку. В качестве примера, состав для инъекции обычно является стерильным и по существу апиrogenным.

[251] Соединения по настоящему изобретению также можно вводить субъекту в виде смеси с другими средствами, например, с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, например, в подходящем образом составленной фармацевтической композиции. Например, некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективную дозу соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли, гидрата, энантиомера или стереоизомера; и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

[252] Методики составления и введения соединений по настоящему изобретению можно найти в литературных источниках, хорошо известных обычному специалисту в данной области техники, таких как Remington's "*The Science and Practice of Pharmacy*," 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins 2005, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[253] Фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, обычно составлены для подходящего пути введения. Подходящие пути введения могут включать, например, энтеральное введение, например, пероральное, ректальное или кишечное введение; парентеральное введение, например, внутривенную, внутримышечную, интраперитонеальную, подкожную или интрамедуллярную инъекцию, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые или внутриглазные инъекции; местную доставку, в том числе с помощью глазных капель и трансдермально; и интраназальный и другие способы чресслизистой доставки или любой подходящий путь, предусмотренный в данном документе или иным образом очевидный для обычных специалистов в данной области техники.

[254] Фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, могут

быть изготовлены, например, путем смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, включения или лиофилизации, или с помощью любых других подходящих способов, известных обычным специалистам в данной области техники.

[255] Фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением можно составлять с применением одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, содержащих вспомогательные вещества и добавки, которые облегчают переработку соединений по настоящему изобретению в препараты, которые можно применять в фармацевтике. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения.

[256] В случае инъекции средства по настоящему изобретению можно составлять в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буферный раствор. В случае чресслизистого введения в составе применяют вещества, способствующие проникновению, соответствующие барьеру, который следует преодолеть. Такие вещества, способствующие проникновению, в целом известны из уровня техники.

[257] В случае перорального введения соединения по настоящему изобретению можно легко составлять путем объединения соединения с фармацевтически приемлемыми носителями, известными из уровня техники. Такие носители делают возможным составление соединений по настоящему изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т. п. для перорального приема пациентом, подлежащим лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения можно получать путем объединения соединений по настоящему изобретению с твердым вспомогательным веществом, необязательно измельчения полученной смеси и переработки смеси гранул после добавления при необходимости подходящих добавок с получением таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагантовую камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или поливинилпирролидон (PVP). При необходимости можно добавлять разрыхлители, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, как, например, альгинат натрия.

[258] Также предусмотрены ядра драже с подходящими покрытиями. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахаров, которые необязательно могут содержать арабийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы глазури и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В таблетки или покрытия для драже можно добавлять красящие вещества или пигменты для определения или получения характеристик различных комбинаций доз.

[259] Фармацевтические препараты, которые можно применять перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и смягчителя, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активный(активные) ингредиент(ингредиенты), например соединения по настоящему изобретению, в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связывающими средствами, такими как разновидности крахмала, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах соединения по настоящему изобретению могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, можно добавить стабилизаторы.

[260] В случае буккального введения композиции могут принимать форму таблеток или пастилок, составленных традиционным способом.

[261] В случае введения с помощью ингаляции соединения по настоящему изобретению для применения в соответствии с настоящим изобретением удобным образом доставляются в форме аэрозольного спрея, подаваемого из находящихся под давлением упаковок или небулайзера с применением подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае находящегося под давлением аэрозоля единицу дозы можно определять с помощью установки клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина, для применения в ингаляторе или инсуффляторе можно составлять с содержанием порошкообразной смеси соединений по настоящему изобретению и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал.

[262] Подходящее(подходящие) соединение(соединения) по настоящему изобретению можно составлять для парентерального введения с помощью инъекции, например болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или многодозовых контейнерах, и в некоторых вариантах осуществления могут содержать добавленный консервант. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

[263] Фармацевтические составы для парентерального введения включают водные растворы соединения(соединений) по настоящему изобретению в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии соединения(соединений) по настоящему изобретению можно получать в виде соответствующих инъекционных суспензий, например водных или масляных инъекционных суспензий. Подходящие лиофильные растворители или среды-носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные

инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Необязательно суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые увеличивают растворимость соединения(соединений) по настоящему изобретению, для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

[264] В качестве альтернативы активный(активные) ингредиент(ингредиенты), например соединение(соединения) по настоящему изобретению, могут быть в форме порошка, предназначенного для восстановления с помощью подходящей среды-носителя, например, стерильной апирогенной воды, перед применением.

[265] Соединение(соединения) по настоящему изобретению также можно составлять в виде композиций для ректального введения, таких как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды.

[266] В дополнение к составам, описанным ранее, соединения по настоящему изобретению также можно составлять в виде депо-препарата. Такие долгодействующие составы можно вводить с помощью имплантации (например, подкожно или внутримышечно, или с помощью внутримышечной инъекции). Таким образом, например, соединения по настоящему изобретению можно составлять с подходящими полимерными или гидрофобными веществами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных (например, в виде умеренно растворимой соли).

[267] В качестве альтернативы можно использовать другие системы доставки для гидрофобного(гидрофобных) фармацевтического(фармацевтических) соединения(соединений) по настоящему изобретению. Липосомы и эмульсии представляют собой примеры средств доставки или носителей для гидрофобных лекарственных средств. Также можно использовать определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид. Дополнительно соединения по настоящему изобретению можно доставлять с применением системы замедленного высвобождения, такой как полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащих терапевтическое средство. Были разработаны различные вещества, обеспечивающие замедленное высвобождение, и они хорошо известны специалистам в данной области техники. В случае капсул с замедленным высвобождением в зависимости от их химической природы высвобождение соединения(соединений) по настоящему изобретению может обеспечиваться в течение нескольких часов, нескольких дней, нескольких недель или нескольких месяцев, например, вплоть до более 100 дней.

[268] Фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердые носители или носители с гелевой фазой или вспомогательные вещества. Примеры таких носителей или вспомогательных веществ включают без ограничения карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, разновидности крахмала, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

[269] Дополнительные подходящие фармацевтические композиции и способы и стратегии составления подходящего соединения по настоящему изобретению будут очевидны для специалиста в данной области техники с учетом настоящего изобретения. Настоящее изобретение не ограничено в данном отношении.

Способы лечения

[270] В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрены способы модулирования ацетилирования белков, например, ацетилирования гистонов, у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту соединений по настоящему изобретению в количестве, достаточном для модулирования ацетилирования белка-мишени, например гистона, ацетилированного посредством активности КАТ семейства MYST, например посредством КАТ-5, КАТ-6, КАТ-7 и/или КАТ-8. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта, у которого имеется или был диагностирован рак или предраковое состояние.

[271] В данном документе предусмотрены способы лечения, предупреждения или смягчения симптома состояний и заболеваний, таких как виды рака и предраковые состояния, на протекание которых может оказывать влияние модулирование состояния ацетилирования гистонов или других белков, которые ацетилированы посредством КАТ семейства MYST, например посредством КАТ-5, КАТ-6, КАТ-7 и/или КАТ-8, где указанное состояние ацетилирования опосредовано по меньшей мере отчасти активностью CREBBP. Модулирование состояния ацетилирования гистонов может, в свою очередь, влиять на уровень экспрессии генов-мишеней, активируемых ацетилированием, и/или генов-мишеней, подавляемых ацетилированием.

[272] Например, в некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрены способы лечения или смягчения симптома рака или предракового состояния. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает стадию введения субъекту, у которого имеется рак или предраковое состояние, соединений по настоящему изобретению, например, в форме фармацевтической композиции, в терапевтически эффективном количестве.

[273] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению ингибируют гистонацетилтрансферазную активность КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6, КАТ-7 и/или КАТ-8. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют гистонацетилтрансферазную активность КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6, КАТ-7 и/или КАТ-8.

[274] В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностировано заболевание или нарушение, которые, как известно, ассоциированы с нарушенной регуляцией ацетилирования гистонов, например, с нарушением функции КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6, КАТ-7 и/или КАТ-8. В некоторых вариантах осуществления у субъекта диагностировано заболевание или нарушение, опосредованное КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6, КАТ-7 и/или КАТ-8. В некоторых

вариантах осуществления у субъекта был диагностирован рак.

[275] Сообщалось, что нарушение регуляции ацетилирования гистонов вовлечено в aberrантную экспрессию определенных генов при видах рака и других заболеваниях. Соединения, описанные в данном документе, можно использовать для лечения таких заболеваний, ассоциированных с ацетилированием гистонов, например, для ингибирования ацетилирования гистонов, опосредованного KAT семейства MYST, например, ацетилирования гистонов, опосредованного KAT-5, KAT-6, KAT-7 и/или KAT-8 в пораженных клетках, тканях или у субъекта.

[276] Модуляторы ацетилирования гистонов можно применять для модулирования клеточной пролиферации, например, клеток, несущих мутацию, приводящую к aberrантному ацетилированию гистонов, или для индуцирования клеточной гибели в клетках, выживаемость или пролиферация которых зависит от ацетилирования гистонов посредством KAT семейства MYST, например, посредством KAT-5, KAT-6, KAT-7 и/или KAT-8. Соответственно, заболевания, в отношении которых можно осуществлять лечение с помощью соединения(соединений) по настоящему изобретению включают заболевания, связанные с гиперпролиферацией, такие как доброкачественный клеточный рост и злокачественный клеточный рост (рак).

[277] Иллюстративные виды рака, в отношении которых можно осуществлять лечение с помощью соединения, предусмотренного в данном документе, включают без ограничения виды лимфомы, включая неходжкинскую лимфому, фолликулярную лимфому (FL) и диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL); меланому; лейкоз, включая CML; острый лимфобластный лейкоз; острый миелоидный лейкоз; аденокарциному; СПИД-ассоциированные виды рака; СПИД-ассоциированную лимфому; рак анального канала; астроцитому мозжечка у детей; базальноклеточную карциному, см. рак кожи (немеланомный); рак внепеченочного желчного протока; рак мочевого пузыря; рак кости, остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому; глиому ствола головного мозга; опухоль головного мозга; опухоль головного мозга, астроцитому мозжечка; опухоль головного мозга, астроцитому головного мозга/злокачественную глиому; опухоль головного мозга, эпендимому; опухоль головного мозга, медуллобластому; опухоль головного мозга, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли; опухоль головного мозга, глиому зрительного нерва и гипоталамуса; рак молочной железы; бронхиальные аденомы/карциноидные опухоли; лимфому Беркитта; карциноидную опухоль; карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта; карциному неизвестной первичной локализации; первичную лимфому центральной нервной системы; астроцитому мозжечка; рак шейки матки; виды рака у детей; хронический лимфоцитарный лейкоз; хронический миелогенный лейкоз; волосатоклеточный хронический миелогенный лейкоз; хронические миелолиферативные нарушения; рак толстой кишки; колоректальный рак; кожную Т-клеточную лимфому, см. грибовидный микоз и синдром Сезари; рак эндометрия; рак пищевода; опухоли семейства Юинга; рак внепеченочного желчного протока; рак глаза, интраокулярную меланому; рак глаза, ретинобластому; рак желчного пузыря; гастральный

рак (желудка); карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта; экстракраниальную герминогенную опухоль; внегонадную герминогенную опухоль; герминогенную опухоль яичника; гестационную трофобластическую опухоль; глиому; глиому ствола головного мозга у детей; глиому, церебральную астроцитому у детей; глиому зрительного нерва и гипоталамуса у детей; волосатоклеточный лейкоз; рак головы и шеи; гепатоцеллюлярный рак (печени) у взрослых (первичный); гепатоцеллюлярный рак (печени) у детей (первичный); лимфому Ходжкина; лимфому Ходжкина во время беременности; гипофарингеальный рак; глиому зрительного нерва и гипоталамуса; интраокулярную меланому; карциному из островковых клеток (эндокринной части поджелудочной железы); саркому Капоши; рак почки (почечно-клеточный); рак почки; рак гортани; лейкоз; рак губы и полости рта; рак печени у взрослых (первичный); рак печени у детей (первичный); немелкоклеточный рак легкого; мелкоклеточный рак легкого; первичную лимфому центральной нервной системы; макроглобулинемию Вальденстрема; злокачественную фиброзную гистиоцитому кости/остеосаркому; медуллобластому; меланому; карциному из клеток Меркеля; мезотелиому; злокачественную мезотелиому у взрослых; метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной локализацией; синдром множественной эндокринной неоплазии; множественную миелому; множественную миелому/плазмноклеточную неоплазию; грибовидный микоз; миелодиспластические синдромы; миелодиспластические/миелолиферативные заболевания; острый миелоидный лейкоз у взрослых; острый миелоидный лейкоз у детей; хронические миелолиферативные нарушения; рак носовой полости и придаточных пазух носа; рак носоглотки; нейробластому; неходжкинскую лимфому; неходжкинскую лимфому во время беременности; рак ротовой полости; рак губы и полости рта; рак ротоглотки; остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому кости; рак яичника; рак эпителия яичника; опухоль яичника с низким потенциалом злокачественности; рак поджелудочной железы; рак островковых клеток поджелудочной железы; рак околоносовой пазухи и носовой полости; рак паращитовидной железы; рак полового члена; феохромоцитому; пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли; опухоль гипофиза; плазмноклеточную неоплазию/множественную миелому; плеврорегочную бластому; рак молочной железы при беременности; рак предстательной железы; ректальный рак; ретинобластому; рабдомиосаркому; рак слюнной железы; саркому семейства опухолей Юинга; саркому мягких тканей; саркому матки; синдром Сезари; рак кожи; рак кожи (немеланомный); рак тонкого кишечника; саркому мягких тканей; плоскоклеточную карциному, см. рак кожи (немеланомный); метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной локализацией; рак желудка (гастральный); рак яичка; тимому; тимому и карциному вилочковой железы; рак щитовидной железы; переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника; гестационную трофобластическую опухоль; рак с неизвестным первичным участком локализации; необычные виды рака у детей; рак мочеиспускательного канала; эндометриальный рак матки; саркому матки; рак влагалища; глиому зрительного нерва и гипоталамуса; рак

вульвы; макроглобулинемию Вальденстрема; опухоль Вильмса и виды рака у женщин. Иллюстративные предраковые состояния, в отношении которых можно осуществлять лечение с помощью соединения(соединений) по настоящему изобретению, включают миелодиспластический синдром (MDS; ранее известный как предлейкоз).

[278] Любое другое заболевание, при котором играет роль ацетилирование гистонов, опосредованное КАТ семейства MYST, например КАТ-5, КАТ-6, КАТ-7 и/или КАТ-8, можно лечить или предотвращать с применением соединений и способов, описанных в данном документе.

Введение

[279] В некоторых вариантах осуществления активное средство для применения в соответствии с настоящим изобретением составляют, дозируют и/или вводят в терапевтически эффективном количестве с применением фармацевтических композиций и схем введения доз, которые согласуются с надлежащей медицинской практикой и являются подходящими для соответствующего(соответствующих) средства(средств) и субъекта(субъектов). В принципе терапевтические композиции можно вводить с помощью любого соответствующего способа, известного из уровня техники, включая без ограничения пероральный, мукозальный, с помощью ингаляции, местный, буккальный, назальный, ректальный или парентеральный (например, внутривенный, инфузионный, внутривенный, внутриопухольный, внутриузловой, подкожный, интраперитонеальный, внутримышечный, внутрикожный, трансдермальный или другие виды введения, подразумевающие физическое проникновение через ткань субъекта и введение терапевтической композиции через разрыв в ткани).

[280] В некоторых вариантах осуществления схема введения доз для конкретного активного средства может включать прерывистое или непрерывное (например, с помощью перфузии или другой системы с медленным высвобождением) введение, например, с достижением конкретного необходимого фармакокинетического профиля или другого паттерна воздействия в одной или нескольких представляющих интерес тканях или жидкостях субъекта, получающего терапию.

[281] В некоторых вариантах осуществления разные средства, вводимые в комбинации, можно вводить посредством различных путей доставки и/или в соответствии с разными графиками. Альтернативно или дополнительно в некоторых вариантах осуществления одну или несколько доз первого активного средства вводят фактически одновременно и в некоторых вариантах осуществления посредством общего пути и/или в виде части одной композиции с одним или несколькими другими активными средствами.

[282] Факторы, подлежащие рассмотрению при оптимизации путей и/или графика введения доз для заданной схемы лечения могут включать, например, конкретное показание, подлежащее лечению, клиническое состояние субъекта (например, возраст, общее состояние здоровья, получение предшествующей терапии и/или ответ на нее), участок для доставки средства, природа средства (например, малая молекула, антитело или другое соединение на основе полипептида), способ и/или путь введения средства,

присутствие или отсутствие комбинированной терапии и другие факторы, известные практикующим врачам. Например, при лечении рака соответствующие признаки показания, подлежащего лечению, могут включать, например, одно или несколько из типа, стадии и локализации рака.

[283] В некоторых вариантах осуществления один или несколько признаков конкретной фармацевтической композиции и/или используемой схемы введения доз можно модифицировать с учетом времени (например, с увеличением или уменьшением количества активного средства в любой отдельной дозе, увеличением или уменьшением временных интервалов между дозами), например, с целью оптимизации необходимого терапевтического эффекта или ответа.

[284] В целом, тип, количество и частота введения доз активных средств согласно настоящему изобретению регулируются требованиями к безопасности и эффективности, которые применяют, если одно или несколько соответствующих средств вводят млекопитающему, предпочтительно человеку. В целом, такие признаки введения доз выбирают с получением конкретного и обычно подлежащего выявлению терапевтического ответа по сравнению с таковым, который наблюдается при отсутствии терапии.

[285] В контексте настоящего изобретения иллюстративный необходимый терапевтический ответ может включать без ограничения подавление и/или уменьшение роста опухоли, размера опухоли, метастазирования, одного или нескольких симптомов и побочных эффектов, которые ассоциированы с опухолью, а также усиление апоптоза раковых клеток, терапевтически значимое уменьшение или увеличение содержания одного или нескольких клеточных маркеров или циркулирующих маркеров. Такие критерии можно легко оценить с помощью любого из ряда иммунологических, цитологических и других способов, которые раскрыты в литературе.

[286] В некоторых вариантах осуществления эффективная доза (и/или стандартная доза) активного средства может составлять по меньшей мере приблизительно 0,01 мкг/кг веса тела, по меньшей мере приблизительно 0,05 мкг/кг веса тела; по меньшей мере приблизительно 0,1 мкг/кг веса тела, по меньшей мере приблизительно 1 мкг/кг веса тела, по меньшей мере приблизительно 2,5 мкг/кг веса тела, по меньшей мере приблизительно 5 мкг/кг веса тела и не более приблизительно 100 мкг/кг веса тела. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в некоторых вариантах осуществления такие рекомендации можно корректировать в отношении молекулярной массы активного средства. Дозировку также можно варьировать в зависимости от пути введения, цикла лечения или впоследствии от протокола повышения дозы, который можно применять для определения максимальной переносимой дозы и дозолимитирующей токсичности (при наличии таковой) в связи с введением соединений по настоящему изобретению и/или дополнительного терапевтического средства при увеличении доз. Следовательно, относительные количества каждого средства в фармацевтической композиции также могут варьироваться, например, каждая композиция может содержать от 0,001% до 100% (вес/вес) соответствующего средства.

[287] В некоторых вариантах осуществления "терапевтически эффективное количество" или "терапевтически эффективная доза" представляет собой количество соединения по настоящему описанию, или комбинации двух или более соединений по настоящему изобретению, или комбинации соединений по настоящему изобретению с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, которое обеспечивает полное или частичное подавление прогрессирования состояния или смягчение, по меньшей мере частичное, одного или нескольких симптомов состояния. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, которое является профилактически эффективным. В некоторых вариантах осуществления количество, которое является профилактически эффективным, может зависеть от метрических характеристик и/или пола пациента, состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния и/или искомого результата. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество относится к такому количеству соединения по настоящему изобретению, которое приводит к уменьшению интенсивности по меньшей мере одного симптома у пациента. В некоторых вариантах осуществления для данного пациента терапевтически эффективное количество можно определить с помощью способов, известных специалистам в данной области техники.

[288] В некоторых вариантах осуществления токсичность и/или терапевтическую эффективность соединений по настоящему изобретению можно определять с помощью стандартных фармацевтических процедур в клеточных культурах или у экспериментальных животных, например, для определения максимальной переносимой дозы (MTD) и ED₅₀ (эффективной дозы для 50% максимального ответа). Обычно соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс; в некоторых вариантах осуществления данное соотношение можно выразить как соотношение MTD и ED₅₀. Данные, полученные в анализах клеточных культур и исследованиях на животных, можно применять при составлении диапазона доз для применения у людей.

[289] В некоторых вариантах осуществления дозировку можно регулировать путем отслеживания эффекта соединений по настоящему изобретению в отношении одного или нескольких фармакодинамических маркеров ингибирования фермента (например, ацетилирования гистонов или экспрессии гена-мишени) в пораженной заболеванием или суррогатной ткани. Например, можно применять эксперименты с использованием клеточных культур или животных для определения взаимосвязи между дозами, требуемыми для изменений фармакодинамических маркеров, и дозы, требуемые для терапевтической эффективности, можно определять в экспериментах с использованием клеточных культур или животных или на ранних этапах клинических испытаний. В некоторых вариантах осуществления дозировка соединений по настоящему изобретению предпочтительно находится в диапазоне концентраций циркулирующего средства, которые предусматривают ED₅₀ с небольшой токсичностью или ее отсутствием. В некоторых

вариантах осуществления дозировка может варьироваться в пределах такого диапазона, например, в зависимости от используемой лекарственной формы и/или применяемого пути введения. Точный состав, путь введения и дозировка могут быть выбраны отдельным врачом, принимая во внимание состояние пациента. При лечении критических или тяжелых состояний может требоваться введение дозировки, приближающейся к МТД, для получения быстрого ответа.

[290] В некоторых вариантах осуществления количество и/или интервал дозировки можно регулировать индивидуально, например, для получения уровней активного фрагмента в плазме крови, которые являются достаточными для поддержания, например, необходимого эффекта или минимальной эффективной концентрации (МЕС) в течение периода времени, требуемого для достижения терапевтической эффективности. В некоторых вариантах осуществления МЕС для конкретных соединений по настоящему изобретению можно оценить, например, исходя из данных *in vitro* и/или экспериментов с использованием животных. Дозировки, необходимые для достижения МЕС, будут зависеть от отдельных характеристик и пути введения. В некоторых вариантах осуществления для определения концентраций в плазме крови можно применять анализы посредством жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) или биологические анализы.

[291] В некоторых вариантах осуществления интервалы дозировки можно определять с применением значения МЕС. В некоторых вариантах осуществления соединение(соединения) по настоящему изобретению следует вводить с помощью схемы, которая обеспечивает поддержание уровней в плазме крови выше МЕС в течение 10-90% времени, предпочтительно 30-90% и наиболее предпочтительно 50-90%, до достижения необходимого уменьшения интенсивности симптома. В других вариантах осуществления различные уровни МЕС в плазме крови будут поддерживаться в течение различных периодов времени. В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная местная концентрация лекарственного средства может быть не связана с концентрацией в плазме крови.

[292] Специалист в данной области техники может осуществлять выбор из ряда схем введения и будет понимать, что эффективное количество конкретных соединений по настоящему изобретению может зависеть от субъекта, подлежащего лечению, веса субъекта, тяжести болезни, способа введения и/или решения лечащего врача.

Комбинированная терапия

[293] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другим терапевтическим средством для лечения заболеваний, таких как рак. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению или их фармацевтическая композиция могут необязательно вводиться в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, такими как противораковое терапевтическое средство, например, химиотерапевтическое средство или биологическое средство. Дополнительное средство может представлять собой, например, терапевтическое средство, которое признано в

данной области техники в качестве пригодного для лечения заболевания или состояния, подлежащих лечению с помощью соединений по настоящему изобретению, например, противораковое средство или средство, которое обеспечивает уменьшение интенсивности симптома, ассоциированного с заболеванием или состоянием, подлежащим лечению. Дополнительное средство также может представлять собой средство, которое придает полезное свойство терапевтической композиции (например, средство, которое влияет на вязкость композиции). Например, в некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят субъекту, который получил, получает и/или будет получать терапию с помощью другого терапевтического средства или способа (например, с помощью химиотерапевтического средства, хирургического вмешательства, облучения или их комбинации).

[294] Некоторые варианты осуществления способов комбинированной терапии, предусмотренных настоящим изобретением, предусматривают, например, введение соединений по настоящему изобретению и дополнительного(дополнительных) средства(средств) в одном фармацевтическом составе. Некоторые варианты осуществления предусматривают введение соединений по настоящему изобретению и введение дополнительного терапевтического средства в отдельных фармацевтических составах.

[295] Примеры химиотерапевтических средств, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, описанными в данном документе, включают соединения платины (например, цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин), алкилирующие средства (например, циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, азотистый иприт, тиотепу, мелфалан, бусульфан, прокарбазин, стрептозоцин, темозоломид, дакарбазин и бендамустин), противоопухолевые антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, эпирубицин, митоксантрон, блеомицин, митомицин С, пликамицин и дактиномицин), таксаны (например, паклитаксел и доцетаксел), антиметаболиты (например, 5-фторурацил, цитарабин, преметрексед, тиогуанин, флоксуридин, капецитабин и метотрексат), аналоги нуклеозидов (например, флударабин, клофарабин, кладрибин, пентостатин и неларабин), ингибиторы топоизомераз (например, топотекан и иринотекан), гипометилирующие средства (например, азацитидин и децитабин), ингибиторы протеосом (например, бортезомиб), эпиподофиллотоксины (например, этопозид и тенипозид), ингибиторы синтеза ДНК (например, гидроксимочевина), алкалоиды барвинка (например, викрестин, виндезин, винорелбин и винбластин), ингибиторы тирозинкиназ (например, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, сорафениб и сунитиниб), нитрозомочевины (например, кармустин, фотемустин и ломустин), гексаметилмеламин, митотан, ингибиторы ангиогенеза (например, талидомид и леналидомид), стероиды (например, преднизон, дексаметазон и преднизолон), гормональные средства (например, тамоксифен, ралоксифен, леупролид, бикалутамид, гранисетрон и флутамид), ингибиторы ароматаз (например, летрозол и анастрозол), триоксид мышьяка, третиноин, неселективные ингибиторы циклооксигеназ (например, нестероидные противовоспалительные средства, салицилаты, аспирин, пироксикам,

ибупрофен, индометацин, напросин, диклофенак, толметин, кетопрофен, набуметон и оксапрозин), селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2) или любую их комбинацию.

[296] Примеры биологических средств, которые можно применять в композициях и способах, описанных в данном документе, включают моноклональные антитела (например, ритуксимаб, цетуксимаб, панетумумаб, тозитумомаб, трастузумаб, алемтузумаб, гемтузумаб, озогамин, бевацизумаб, катумаксомаб, денозумаб, обинутузумаб, офатумумаб, рамуцирумаб, пертузумаб, ипилимумаб, ниволумаб, нимотузумаб, ламбролизумаб, пидилизумаб, силтуксимаб, BMS-936559, RG7446/MPDL3280A, MEDI4736, тремелиумаб или другие, известные из уровня техники), ферменты (например, L-аспарагиназа), цитокины (например, интерфероны и интерлейкины), факторы роста (например, колониестимулирующие факторы и эритропоэтин), противораковые вакцины, векторы для генной терапии или любую их комбинацию.

[297] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с другим средством для лечения рака, либо в одной и той же, либо в разных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой противораковое средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство оказывает влияние (например, подавляет) на модификации гистонов, такие как ацетилирование гистонов или метилирование гистонов. В определенных вариантах осуществления дополнительное противораковое средство выбрано из группы, состоящей из химиотерапевтических средств (таких как 2CdA, 5-FU, 6-меркаптопурин, 6-TG, Абрахане™, Accutane®, актиномицин-D, Adriamycin®, Alimta®, политрансретиноевая кислота, амептерин, Ara-C, азацитидин, BCNU, Blenoxane®, Camptosar®, CeeNU®, клофарабин, Clolar™, Cytosan®, даунорубицин гидрохлорид, Daunoxome®, Dacogen®, DIC, Doxil®, Ellence®, Eloxatin®, Emcyt®, этопозид фосфат, Fludara®, FUDR®, Gemzar®, Gleevec®, гексаметилмеламин, Hycamtin®, Hydrea®, Idamycin®, Ifex®, иксабепилон, Ixempra®, L-аспарагиназа, Leukeran®, липосомальный Ara-C, L-PAM, лизодрен, Matulane®, митрацин, митомицин-C, Myleran®, Navelbine®, Neutrexin®, нилотиниб, Nipent®, азотистый иприт, Novantrone®, Oncaspar®, Panretin®, Paraplatin®, Platinol®, пролифепроспан 20 с кармустиновым имплантатом, Sandostatin®, Targretin®, Tassigna®, Taxotere®, Temodar®, TESPA, Trisenox®, Valstar®, Velban®, Vidaza™, винкристина сульфат, VM 26, Xeloda® и Zanosar®); биологических препаратов (таких 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™); малых молекул (таких как Tykerb®); кортикостероидов (таких как дексаметазон натрия фосфат, DeltaSone® и Delta-Cortef®); средств гормональной терапии (таких как Arimidex®, Aromasin®, Casodex®, Cytadren®, Eligard®, Eulexin®, Evista®, Faslodex®, Femara®, Halotestin®, Megace®, Nilandron®, Nolvadex®, Plenaxis™ и Zoladex®) и радиофармацевтических препаратов (таких как

Iodotope®, Metastron®, Phosphocol® и самарий SM-153).

[298] Дополнительные средства, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, как изложено выше, служат для иллюстративных целей и не предназначены быть ограничивающими. Комбинации, охваченные настоящим изобретением, включают без ограничения одно или несколько соединений по настоящему изобретению, предусмотренных в данном документе, и по меньшей мере одно дополнительное средство, выбранное из вышеизложенных списков или иным образом предусмотренное в данном документе. Соединения по настоящему изобретению также можно применять в комбинации с одним или более чем одним дополнительным средством, например, с двумя, тремя, четырьмя, пятью, шестью или более дополнительными средствами.

[299] В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в данном документе, осуществляют в отношении субъектов, для которых другие средства лечения медицинского состояния были неуспешными или имели меньший успех при лечении посредством других способов, например, у субъектов, имеющих рефрактерный к стандартному лечению рак. Дополнительно способы лечения, описанные в данном документе, можно осуществлять в сочетании с одним или несколькими дополнительными средствами лечения медицинского состояния, например, в дополнение к стандартному лечению или в комбинации с ним. Например, способ может включать применение схемы лечения рака, например, немиелоаблативной химиотерапии, хирургического вмешательства, гормональной терапии и/или облучения, перед введением соединений по настоящему изобретению, описанных в данном документе, или их композиции, по сути одновременно с ним или после него. В некоторых вариантах осуществления субъекта, которому вводят соединения по настоящему изобретению, описанные в данном документе, также можно подвергать лечению с помощью антибиотиков и/или одного или нескольких дополнительных фармацевтических средств.

Примеры

Процедуры синтеза

[300] Материалы и способы

[301] **Оборудование:** ^1H ЯМР спектры записывали при 400 МГц с применением спектрометра Bruker AVANCE 400 МГц. Оборудование и условия для LC-MS являются следующими.

[302] LC-MS (Agilent):

[303] LC: Agilent Technologies 1290 Series, двойной насос, детектор на диодной матрице. Agilent Poroshell 120 EC-C18, 2,7 мкм, колонка 4,6 × 50 мм. Подвижная фаза: А: 0,05% муравьиная кислота в воде (об./об.), В: 0,05% муравьиная кислота в ACN (об./об.). Расход: 1 мл/мин. при 25°C. Детектор: 214 нм, 254 нм. Время остановки градиента 5 мин.

Программа градиента:

Т (мин.)	А (%)	В (%)
0,0	90	10
0,5	90	10

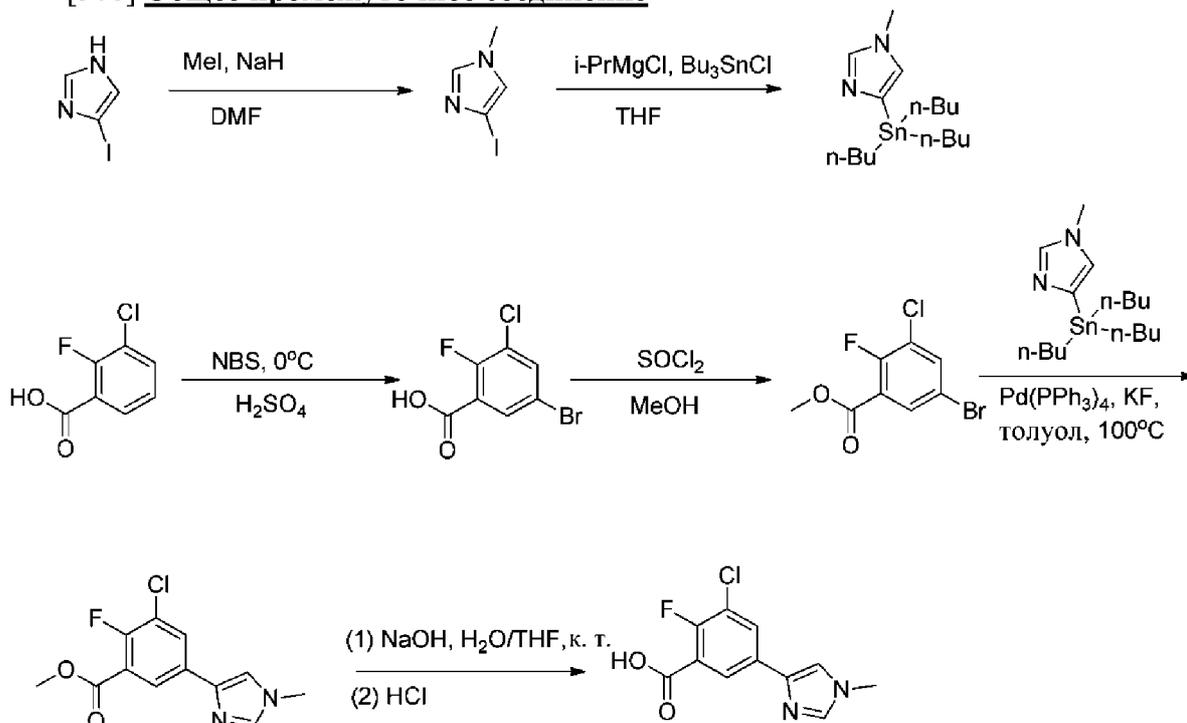
4,5	0	100
4,51	90	10
5,0	90	10

[304] MS: G6120A, квадрупольный LC/MS, источник ионов: ES-API, TIC: 70~1000 масса/заряд, фрагментор: 60, расход сушильного газа: 10 л/мин., давление в распылителе: 35 фунтов на квадратный дюйм, температура сушильного газа: 350°C, V_{кап.}: 3000 В.

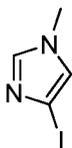
[305] Получение образца: образцы растворяли в ACN или метаноле при ~100 мкг/мл, затем фильтровали через мембрану фильтра размером 0,22 мкм. Объем введенной пробы: 1~10 мкл.

Определения: Вос (*трет*-бутоксикарбонил); CDCl₃ (дейтерированный хлороформ); DCM (дихлорметан); DMF (*N, N*-диметилформамид); DMSO (диметилсульфоксид); DMSO-*d*₆ (дейтерированный диметилсульфоксид); EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид); экв. (эквивалент); ES-API (ионизация электрораспылением при атмосферном давлении); Et₃N (триэтиламин); Et₂O (диэтиловый эфир); EtOAc (этилацетат); г (грамм); ч. (час); HATU (2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат); ¹H ЯМР (протонный ядерный магнитный резонанс); HOBt (гидроксibenзотриазол); Гц (герц); л (литр); LC-MS (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия); М (молярный); MeOH (метанол); мг (миллиграммы); МГц (мегагерц); мин. (минуты); мл (миллилитры), ммоль (миллимоли); петр. эфир (петролейный эфир); ppm (частей на миллион); psi (фунты на квадратный дюйм); R_t (время удерживания); к. т. (комнатная температура); THF (тетрагидрофуран); TLC (тонкослойная хроматография); об./об. (объем/объем).

[306] **Общее промежуточное соединение**



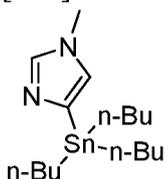
[307] **Стадия 1: 4-йод-1-метил-1H-имидазол**



[308] Гидрид натрия (15,3 г, 385 ммоль) добавляли к смеси 4-йод-1Н-имидазола (50 г, 257 ммоль) в THF (150 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 0,5 ч. к раствору добавляли йодметан (40,0 г, 282 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂. TLC (DCM/EtOAc=2/1, об./об.) показала, что исходный материал израсходовался и образовались два новых пятна. Реакцию гасили с помощью MeOH (50 мл), затем концентрировали до сухого состояния, остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/EtOAc=10/1, об./об.) с получением необходимого продукта (более высокий R_f) (28 г, 52%) в виде желтого твердого вещества.

[309] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7,32 (s, 1H), 6,96 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H).

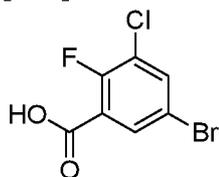
[310] Стадия 2: 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1Н-имидазол



[311] К раствору 4-йод-1-метил-1Н-имидазола (34,0 г, 163 ммоль) в THF (300 мл) при -10°C добавляли по каплям изопропилмагния хлорид (25,0 г, 244 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при данной температуре и затем добавляли по каплям трибутилхлорстаннан (55,6 г, 171 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH₄Cl (400 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали водой (200 мл x 2) и солевым раствором (200 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния с получением необходимого продукта (65,0 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

[312] LC-MS (Agilent): R_t 2,84 мин; масса/заряд расч. для C₁₆H₃₂N₂Sn [M+H]⁺ 373,2, найденное значение 373,2

[313] Стадия 3: 5-бром-3-хлор-2-фторбензойная кислота

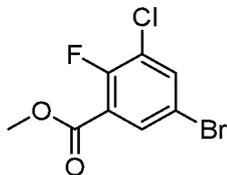


[314] К раствору 3-хлор-2-фторбензойной кислоты (80 г, 458 ммоль) в 98% конц. H₂SO₄ (400 мл) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (85,4 г, 480 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 28 ч. Смесь выливали в ледяную воду (1000 мл) и

собирали твердое вещество посредством фильтрации, промывали водой и высушивали с получением необходимого продукта (110 г, 91%) в виде белого твердого вещества.

[315] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,11-8,05 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H).

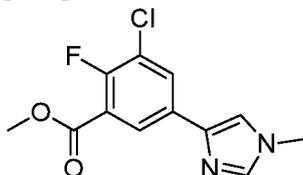
[316] Стадия 4: метил-5-бром-3-хлор-2-фторбензоат



[317] К раствору 5-бром-3-хлор-2-фторбензойной кислоты (50,4 г, 198 ммоль) в MeOH (400 мл) медленно добавляли SOCl₂ (40 мл) при 0°C. Реакционный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали in vacuo с получением белого твердого вещества. Твердое вещество разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и раствор промывали водой (250 мл), насыщ. NaHCO₃ (200 мл, водн.) и соевым раствором (250 мл) и концентрировали in vacuo с получением необходимого продукта (51 г, 96%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[318] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,21-8,18 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 3,88 (s, 3H).

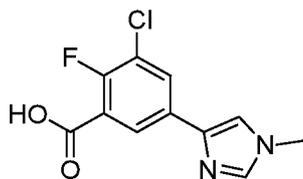
[319] Стадия 5: метил-3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензоат



[320] Смесь 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазола (60,6 г, 163 ммоль), метил-5-бром-3-хлор-2-фторбензоата (33,4 г, 125 ммоль) и фторида калия (28,4 г, 489 ммоль) в толуоле (600 мл) дегазировали с помощью N₂ и быстро добавляли тетраakis(трифенилфосфан)палладий (2,81 г, 2,44 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли фторид калия (28,4 г, 489 ммоль) и воду (300 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и фильтровали. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 2). Органические фазы объединяли и высушивали над Na₂SO₄, концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного продукта, который растирали в порошок с помощью (петролейный эфир/EtOAc=10/1, об./об.) с получением необходимого продукта (33,5 г, 77%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[321] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 8,12 (dd, J=6,0, 2,3 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=6,4, 2,3 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

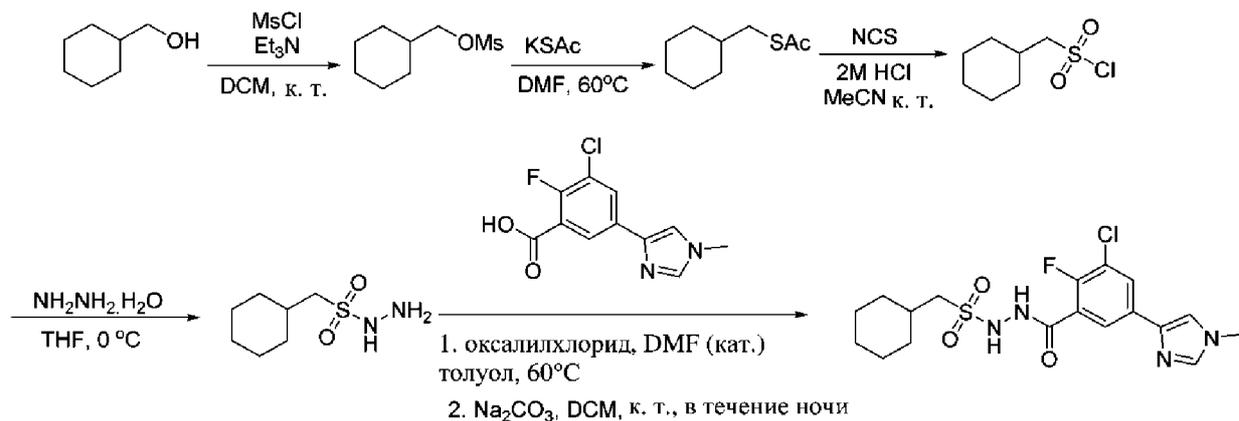
[322] Стадия 6: 3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензойная кислота



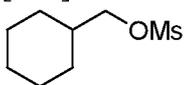
[323] К раствору гидроксида натрия (19,9 г, 500 ммоль) в воде (200 мл) добавляли по каплям раствор метил-3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензоата (33,8 г, 125 ммоль) в THF (250 мл). После того, как добавление завершили, реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при комнатной температуре. Большую часть растворителя удаляли с помощью выпаривания и доводили pH остатка до 5,0 с помощью HCl (6,0 М, водн.). Смесь перемешивали в течение 30 мин. и твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали небольшим количеством DCM (20 мл x 2) и высушивали *in vacuo* с получением необходимого продукта (29,2 г, 92%) в виде грязно-белого твердого вещества.

[324] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,14 (dd, *J*=6,4, 2,3 Гц, 1H), 8,07 (dd, *J*=6,5, 2,3 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 3,68 (s, 3H).

[325] **Соединение I-51**



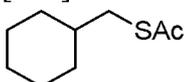
[326] **Стадия 1: циклогексилметилметансульфонат**



[327] Метансульфонилхлорид (65,0 г, 568 ммоль) добавляли к раствору циклогексилметанола (50 г, 437 ммоль) и триэтиламина (66,2 г, 655 ммоль) в DCM (600 мл) при 0°C в атмосфере N₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 ч. реакционную смесь промывали с помощью 1 М HCl (150 мл) и водный слой экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением необходимого продукта (84 г, 99%) в виде желтого масла.

[328] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 4,01 (d, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,76-1,65 (m, 6H), 1,30-1,14 (m, 3H), 1,04-0,98 (m, 2H)

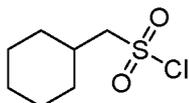
[329] **Стадия 2: S-(циклогексилметил)этангиоат**



[330] Тиаоацетат калия (59,7 г, 523 ммоль) добавляли к раствору циклогексилметансульфоната (84 г, 436 ммоль) в DMF (800 мл) в атмосфере N₂. После нагревания при 60°C в течение 5 ч. реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O (6 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 л x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 л), высушивали над Na₂SO₄, и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (PE/EtOAc=15/1, об./об.) с получением необходимого продукта (57 г, 76%) в виде желтого масла.

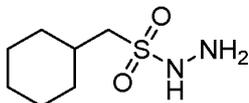
[331] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 2,78 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,78-1,62 (m, 5H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 3H), 0,98-0,92 (m, 2H)

[332] Стадия 3: циклогексилметансульфонилхлорид



[333] 2 M хлористоводородную кислоту (178 мл, 357 ммоль) добавляли к раствору N-хлорсукцинимиды (173 г, 1300 ммоль) в ацетонитриле (1 л) при 0°C в атмосфере N₂, добавляли S-(циклогексилметил)этантiaoат (56 г, 325 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением необходимого продукта (63,9 г, 100%) в виде бесцветного масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

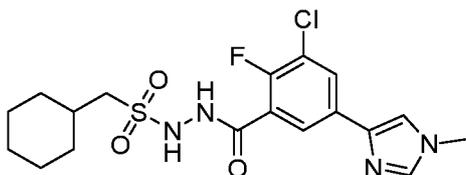
[334] Стадия 4: циклогексилметансульфоногидразид



[335] 80% гидрат гидразина (46,5 г, 745 ммоль) добавляли к раствору циклогексилметансульфонилхлорида (63,9 г, 324 ммоль) в THF (1 л) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH=20/1, об./об.) с получением необходимого продукта (17 г, 27%) в виде белого твердого вещества.

[336] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,78 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,93 (d, J=5,2 Гц, 2H), 1,87-1,77 (m, 3H), 1,66-1,57 (m, 3H), 1,24-1,02 (m, 5H)

[337] Стадия 5: N'-(3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензоил)-1-циклогексилметансульфоногидразид



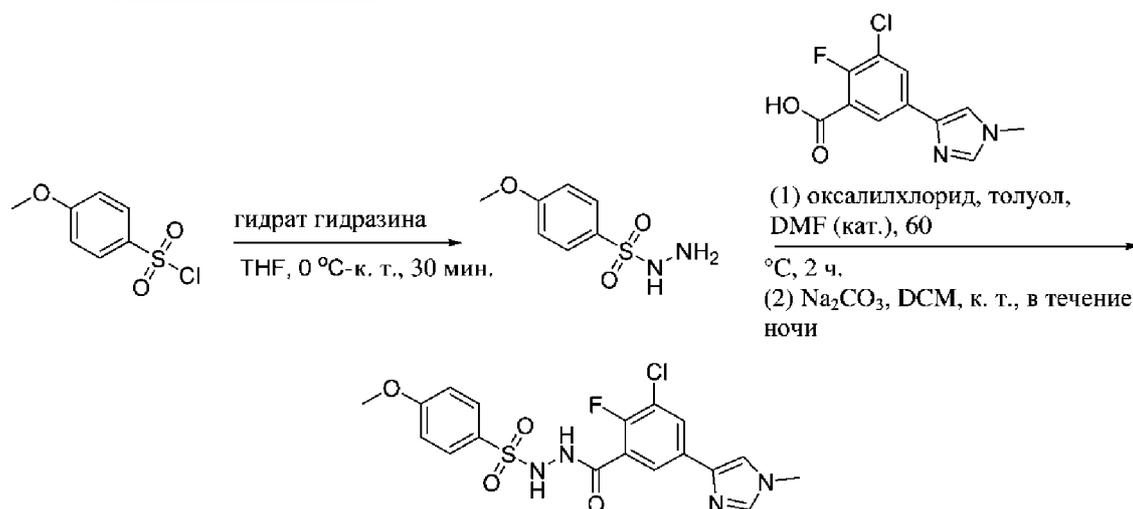
[338] К раствору 3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензойной кислоты (250,0 мг, 0,98 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли оксалилхлорид (374,0 мг, 2,95 ммоль) и

DMF (кат.) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакционную нагревали при $60^\circ C$ в течение 1 ч., затем концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (15 мл). К данному раствору добавляли карбонат натрия (312,3 мг, 2,95 ммоль) и циклогексилметансульфоногидразид (188,8 мг, 0,98 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли метанол (5 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH=20/1, об./об.) с получением необходимого продукта (140 мг, 31%) в виде белого твердого вещества.

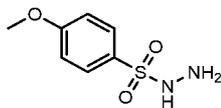
[339] **LC-MS (Agilent):** R_t 2,73 мин; масса/заряд расщ. для $C_{18}H_{22}ClFN_4O_3S$ $[M+H]^+$ 429,0/431,1, найденное значение 429,0/431,1

[340] **1H ЯМР** (400 МГц, d_6 -DMSO) δ (ppm): 10,71 (brs, 1H), 9,73 (brs, 1H), 8,03 (dd, $J=6,4$, 1,6 Гц 1H), 7,84 (dd, $J=5,6$, 2,0 Гц 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,03 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 3H), 1,29-1,02 (m, 5H).

[341] **Соединение I-315**



[342] **Стадия 1: 4-метоксибензол-1-сульфоногидразид**

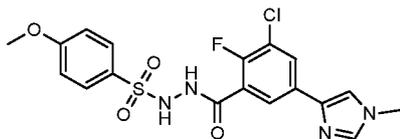


[343] 80% гидрат гидразина (693 мг, 11,1 ммоль) добавляли в раствор 4-метоксибензол-1-сульфонилхлорида (1 г, 4,83 ммоль) в THF (20 мл) при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 , затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH=20/1, об./об.) с получением необходимого продукта (825 мг, 84%) в виде белого твердого вещества.

[344] **LC-MS (Agilent):** R_t 1,82 мин; масса/заряд расщ. для $C_7H_{10}N_2O_3S$ $[M+1]^+$ =203,1, найденное значение 203,1

[345] **1H ЯМР** (400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,19 (t, $J=3$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,01 (d, $J=3,2$ Гц, 3H), 3,84 (s, 3H).

[346] **Стадия 2: N'-(3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензоил)-4-метоксибензолсульфоногидразид**

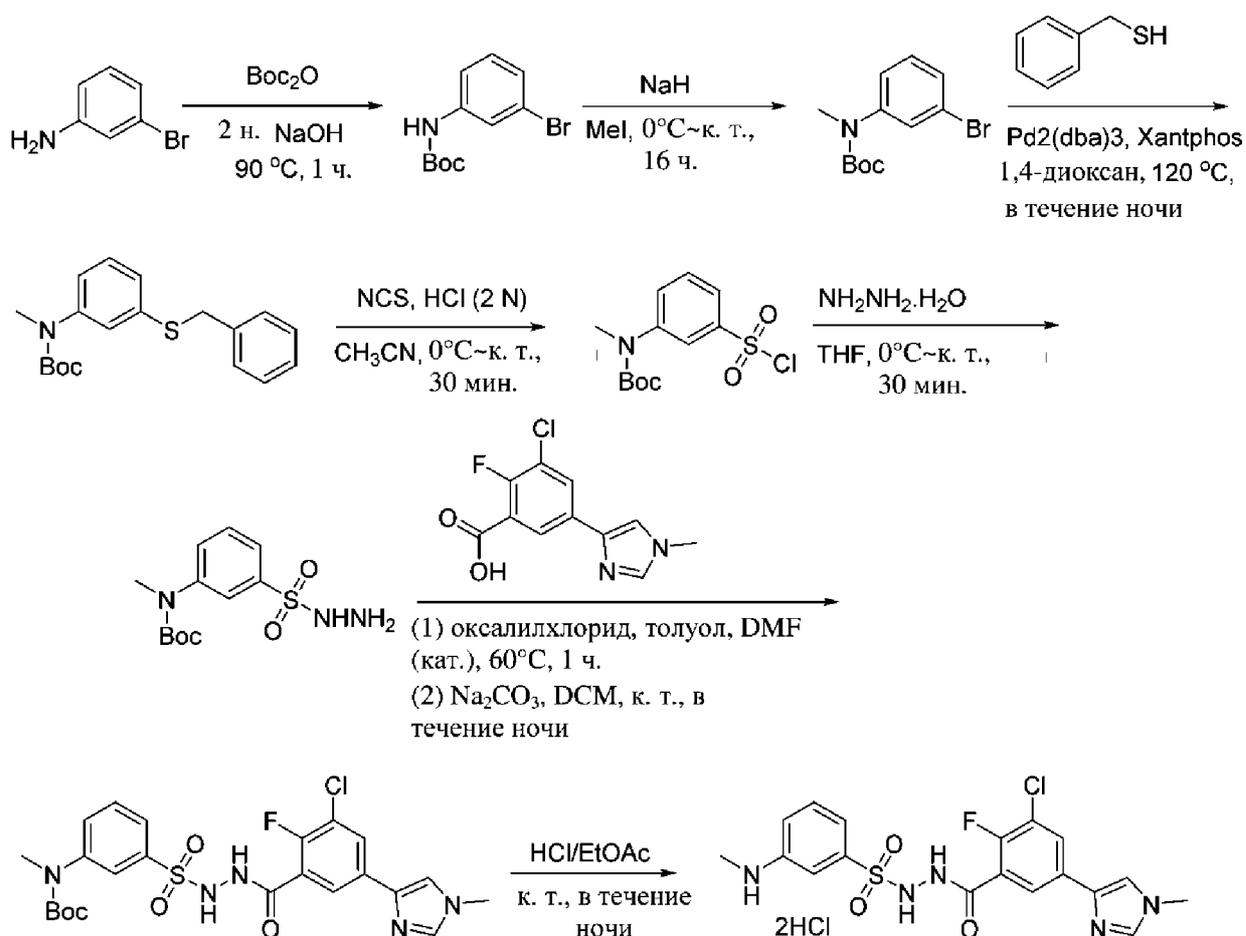


[347] К раствору 3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензойной кислоты (100 мг, 395 мкмоль) в толуоле (20 мл) добавляли оксалилхлорид (200 мг, 1,58 ммоль) и DMF (кат.). После перемешивания при 60°C в течение 2 ч. реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и к данному раствору добавляли 4-метоксибензол-1-сульфоногидразид (80 мг, 395 мкмоль) и карбонат натрия (146 мг, 1,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. в атмосфере N₂. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки (DCM/MeOH=20/1, об./об.) с получением необходимого продукта (80 мг, 46%) в виде белого твердого вещества.

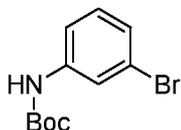
[348] **LC-MS (Agilent):** R_t 2,24 мин; масса/заряд рассч. для C₁₈H₁₆ClFN₄O₄S [M+1]⁺ = 439,1/441,1, найденное значение 439,1/441,1

[349] **¹H ЯМР:** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,69 (d, *J*=3,2 Гц, 1H), 10,02 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,98 (dd, *J*=6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,80 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,10 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

[350] **Соединение I-344**



[351] Стадия 1: трет-бутил(3-бромфенил)карбамат

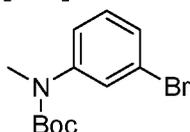


[352] Раствор 3-броманилина (5,0 г, 29,0 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (9,49 г, 43,5 ммоль) в растворе гидроксида натрия (2 М, 100 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением необходимого продукта (7,89 г, 100%) в виде белого твердого вещества.

[353] LC-MS (Agilent): R_t 4,00 мин; масса/заряд расщ. для C₁₁H₁₄BrNO₂ [M-56+H]⁺ 216,0, найденное значение 216,0

[354] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7,66 (s, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,48 (brs, 1H), 1,52 (s, 9H).

[355] Стадия 2: трет-бутил(3-бромфенил)(метил)карбамат



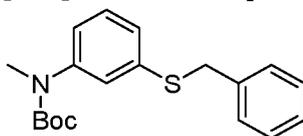
[356] Гидрид натрия (806 мг, 20,2 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-(3-

бромфенил)карбамата (3,7 г, 13,5 ммоль) в DMF (80 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 0,5 ч. в атмосфере N₂ добавляли йодметан (2,10 г, 14,8 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл x 3), соевым раствором (100 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением необходимого продукта (3,86 г, 100%) в виде желтого масла.

[357] **LC-MS (Agilent):** R_t 4,18 мин; масса/заряд расч. для C₁₂H₁₆BrNO₂ [M-56+H]⁺ 230,0, найденное значение 230,0

[358] **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7,42 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,18 (d, J=4,8 Гц, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

[359] **Стадия 3: трет-бутил(3-(бензилтио)фенил)(метил)карбамат**

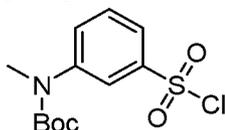


[360] К смеси трет-бутил-N-(3-бромфенил)-N-метилкарбамата (1,5 г, 5,24 ммоль) в диоксане (50,0 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (479 мг, 524 мкмоль), Хантфос (601 мг, 1,04 ммоль), фенилметантиол (976 мг, 7,86 ммоль) и DIEA (1,34 г, 10,4 ммоль). Смесь перемешивали с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки на силикагеле (петр. эфир/EtOAc=50/1, об./об.) с получением необходимого продукта (1,7 г, 99%) в виде красного масла.

[361] **LC-MS (Agilent):** R_t 4,45 мин; масса/заряд расч. для C₁₉H₂₃NO₂S [M-56+H]⁺ 274,1, найденное значение 274,1

[362] **¹H ЯМР** (400 МГц, d₆-DMSO) δ (ppm): 7,36-7,34 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22-7,21 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

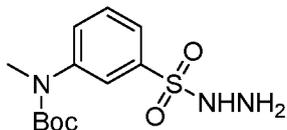
[363] **Стадия 4: трет-бутил(3-(хлорсульфонил)фенил)(метил)карбамат**



[364] 2 М хлористоводородную кислоту (235 мг, 6,46 ммоль) добавляли к раствору N-хлорсукцинимиды (3,13 г, 23,5 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин. при 0°C в атмосфере N₂ добавляли трет-бутил(3-(бензилтио)фенил)(метил)карбамат (1,94 г, 5,88 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3).

Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,79 г, 100%) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали для следующей стадии.

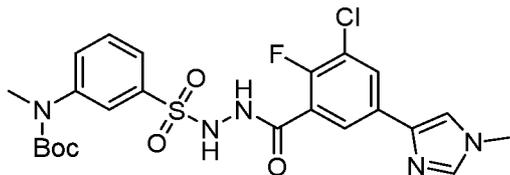
[365] Стадия 5: трет-бутил(3-(гидразинилсульфонил)фенил)(метил)карбамат



[366] 80% гидрат гидразина (837 мг, 13,4 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-[3-(хлорсульфонил)фенил]-N-метилкарбамата (1,79 г, 5,85 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C в атмосфере N_2 , затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колонки (DCM:MeOH=80:1) с получением необходимого продукта (1,12 г, чистота ~60% согласно LCMS, 64%) в виде желтого масла.

[367] LC-MS (Agilent): R_t 2,76 мин; масса/заряд рассч. для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ [M-56+H]⁺ 246,1, найденное значение 246,1

[368] Стадия 6: трет-бутил(3-((2-(3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензоил)гидразинил)сульфонил)фенил)(метил)карбамат

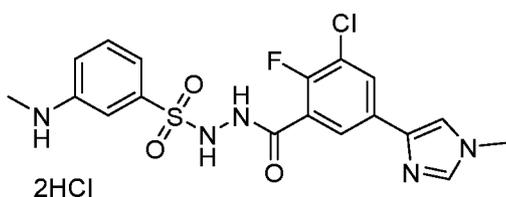


[369] К раствору 3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензойной кислоты (211 мг, 0,8295 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли оксалилхлорид (314 мг, 2,48 ммоль) и DMF (кат.). После перемешивания при 60°C в течение 2 ч. реакционную смесь концентрировали in vacuo. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и к данному раствору добавляли трет-бутил-N-[3-(гидразинсульфонил)фенил]-N-метилкарбамат (250 мг, 0,83 ммоль) и карбонат натрия (262 мг, 2,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. в атмосфере N_2 . Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH=40/1, об./об.) затем колонки с обращенной фазой (C18 колонка, 40 г, 45% ACN в воде) с получением необходимого продукта (110 мг, 25%) в виде белого твердого вещества.

[370] LC-MS (Agilent): R_t 2,72 мин; масса/заряд рассч. для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_5\text{S}$ [M-56+H]⁺ 538,1/540,1, найденное значение 538,1/540,1

[371] ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,74 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,99 (dd, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70-7,66 (m, 3H), 7,58-7,54 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

[372] Стадия 7: N'-(3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензоил)-3-(метиламино)бензолсульфоногидразида гидрохлорид

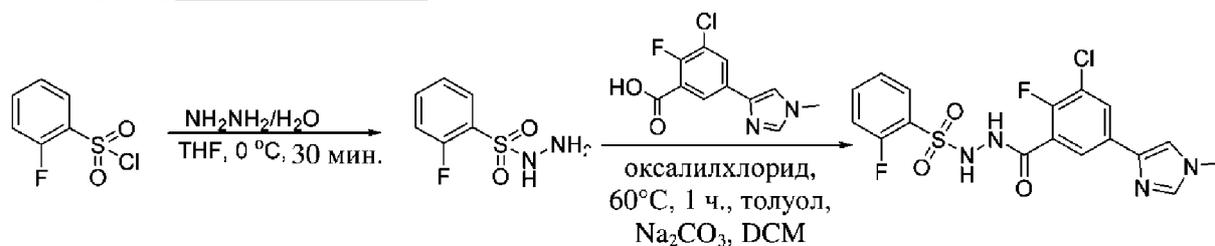


[373] Раствор трет-бутил-N-[3-({[3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил]формогидразидо}сульфонил)фенил]-N-метилкарбамата (95 мг, 0,18 ммоль) в 1 М HCl/EtOAc (642 мг, 17,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (2 мл) с получением необходимого продукта (78 мг, 87%) в виде белого твердого вещества.

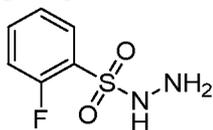
[374] **LC-MS (Agilent):** R_t 2,14 мин; масса/заряд рассч. для C₁₈H₁₇ClFN₅O₃S [M+H]⁺438,1/440,1, найденное значение 438,1/440,1

[375] ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ (ppm): 10,70 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,33 (dd, J=6,4, 2,0 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86-7,84 (dd, J=5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

[376] **Соединение I-318**



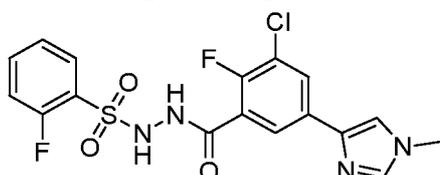
[377] **Стадия 1: 2-фторбензолсульфогидазид**



[378] К раствору 2-фторбензолсульфогидазида (2,0 г, 10,3 ммоль) в THF (40 мл) добавляли по каплям 80% гидрат гидразина (1,48 г, 23,7 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH=50/1, об./об.) с получением необходимого продукта (1,5 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

[379] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,63 (s, 1H), 7,80 (td, J=7,6Гц, 1,6Гц, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 4,29 (brs, 2H).

[380] **Стадия 2: N'-(3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензоил)-2-фторбензолсульфогидазид**

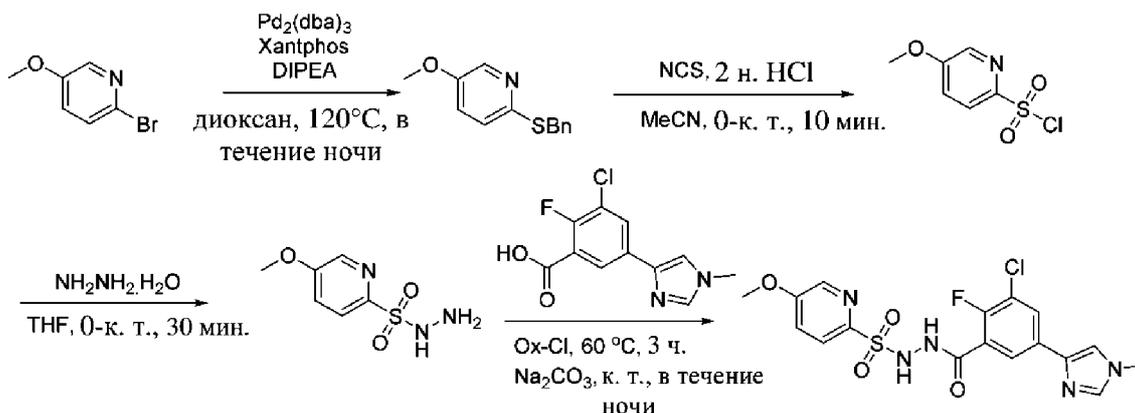


[381] 3-Хлор-2-фтор-5-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)бензойную кислоту (100 мг, 0,39 ммоль) растворяли в толуоле (5 мл), оксалилхлориде (125 мг, 0,98 ммоль) и добавляли DMF (кат.). После перемешивания при 60°C в течение 1 ч. в атмосфере азота удаляли толуол при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и данный раствор добавляли к суспензии 2-фторбензолсульфоногидрида (74 мг, 0,39 ммоль) и карбоната натрия (124 мг, 1,17 ммоль) в DCM (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH=40/1, об./об.) с получением необходимого продукта (60 мг, 36%) в виде белого твердого вещества.

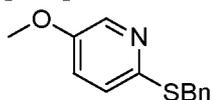
[382] **LC-MS (Agilent):** R_t 2,20 мин; масса/заряд расщ. для $C_{17}H_{13}ClF_2N_4O_3S$ [M+H]⁺ 427, найденное значение 427,0

[383] **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,78 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 10,48 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=6,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,85 (td, $J=7,6$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,74 -7,66 (m, 4H), 7,41 (t, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,35 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H).

[384] **Соединение I-386**



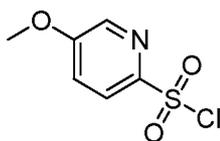
[385] **Стадия 1: 2-бром-5-метоксипиридин**



[386] Смесь 2-бром-5-метоксипиридина (1 г, 5,31 ммоль), BnSH (988 мг, 7,96 ммоль), DIEA (1,36 г, 10,6 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (243 мг, 0,266 ммоль) и Xantphos (307 мг, 0,531 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (PE/EtOAc=20/1) с получением необходимого продукта (1,17 г, 96%) в виде желтого твердого вещества.

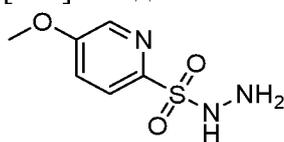
[387] **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,22 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 5H), 4,35 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

[388] **Стадия 2: 5-метоксипиридин-2-сульфонилхлорид**



[389] К раствору NCS (1,15 г, 8,64 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли HCl (84,1 мг, 2,37 ммоль) при 0°C и раствор перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 2-(бензилсульфанил)-5-метоксипиридин (500 мг, 2,16 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционный раствор разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 5-метоксипиридин-2-сульфонилхлорида (1,5 г) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

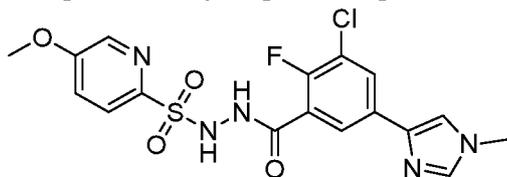
[390] **Стадия 3: 5-метоксипиридин-2-сульфоногидразид**



[391] К раствору 5-метоксипиридин-2-сульфонилхлорида (448 мг, 2,15 ммоль) в THF (10 мл) добавляли гидрат гидразина (308 мг, 4,94 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM:MeOH=20:1, об./об.) с получением необходимого продукта (165 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества.

[392] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=2,81 Гц, 1H), 7,91 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,61 (dd, *J*=6,0, 2,8 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

[393] **Стадия 4: N'-(3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензоил)-5-метоксипиридин-2-сульфоногидразид**

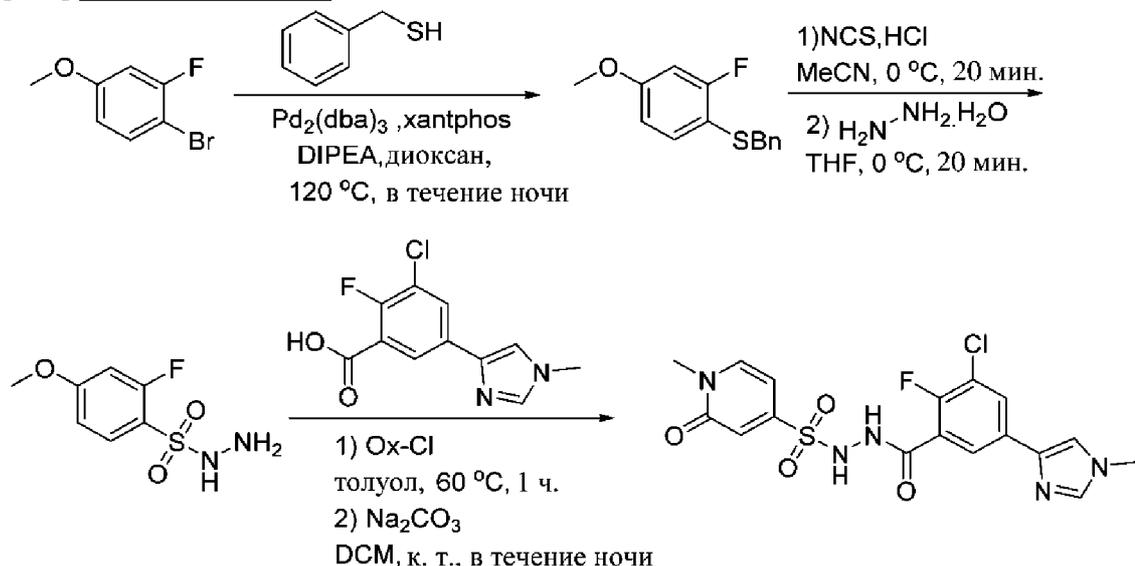


[394] К раствору 3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензойной кислоты (150 мг, 0,59 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли оксалилхлорид (223 мг, 1,76 ммоль) и DMF (кат.), смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и полученный остаток растворяли в DCM (5,0 мл). Данный раствор добавляли в суспензию 5-метоксипиридин-2-сульфоногидразида (119 мг, 0,589 ммоль) и карбоната натрия (124 мг, 1,17 ммоль) в DCM (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM/MeOH=20/1, об./об.) с получением необходимого продукта (150 мг, 54%) в виде белого твердого вещества.

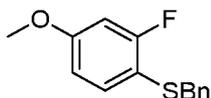
[395] LC-MS (Agilent): R_t 1,94 мин; масса/заряд расч. для C₁₇H₁₅ClFN₅O₄S [M+1]⁺= 439,85, найденное значение 440,1/442,1

[396] ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,65 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, *J*=6,8, 2,0 Гц, 1H), 7,94 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,59 (dd, *J*=8,4, 2,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

[397] **Соединение I-376**



[398] **Стадия 1: бензил(2-фтор-4-метоксифенил)сульфан**

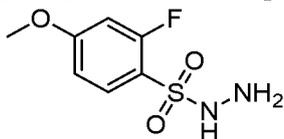


[399] К раствору 1-бром-2-фтор-4-метоксибензола (1,0 г, 4,88 ммоль) и фенилметантиола (909 мг, 7,32 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (445 мг, 0,49 ммоль), Xantphos (564 мг, 0,97 ммоль) и DIPEA (1,25 г, 9,74 ммоль), полученную смесь перемешивали с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали водой. Органический слой высушивали и концентрировали, остаток очищали с помощью колонки (петр. эфир) с получением необходимого продукта (1,1 г, 92%) в виде желтого масла.

[400] **LC-MS (Agilent):** R_t 3,00 мин; масса/заряд расщ. для C₁₄H₁₃FOS [M+1]⁺ 249,1, найденное значение 249,1

[401] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7,27 (s, 1H), 7,25-7,14 (m, 5H), 6,65 (dd, *J*=10,8, 2,4 Гц, 1H), 6,57 (dd, *J*=8,8, 2,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,79 (s, 3H)

[402] **Стадия 2: 2-фтор-4-метоксибензолсульфогидазид**

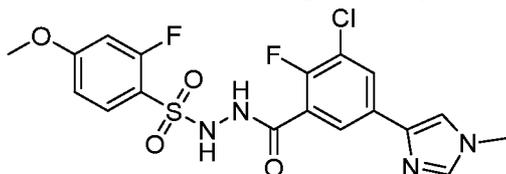


[403] К раствору N-хлорсукцинимид (1,07 г, 8,04 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (2 М, 80,5 мг, 2,21 ммоль) при 0 °C, смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 мин. Добавляли 1-(бензилсульфанил)-2-фтор-4-метоксибензол (500 мг, 2,01 ммоль) в MeCN (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный

продукт, растворенный в THF, медленно добавляли в раствор гидрата гидразина (333 мг, 5,34 ммоль) в THF (8 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM: MeOH= 20: 1) с получением необходимого продукта (210 мг, 47%) в виде бесцветного масла.

[404] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,44 (s, 1H), 7,69 (t, J=8,4 МГц, 1H), 7,03 (d, J=12,4 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

[405] Стадия 3: N'-(3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензоил)-2-фтор-4-метоксибензолсульфоногидразид



[406] К раствору 3-хлор-2-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)бензойной кислоты (115 мг, 0,454 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли оксалилхлорид (172 мг, 1,36 ммоль) и DMF (кат.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч., затем концентрировали и остаток добавляли к смеси 2-фтор-4-метоксибензол-1-сульфоногидразида (100 мг, 0,454 ммоль) и карбоната натрия (96,2 мг, 0,908 ммоль) в DCM (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колонки с обращенной фазой (колонка C18, 40 г, 60% ACN в воде) с получением необходимого продукта (45 мг, 22%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[407] LC-MS (Agilent): R_t 2,29 мин; масса/заряд рассч. для C₁₈H₁₅ClF₂N₄O₄S [M+1]⁺ 457,1/459,1, найденное значение 457,1/459,1

[408] ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,72 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80-7,60 (m, 4H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

Биохимические Анализы

[409] KAT-5. Буфер для анализа ферментов представлял собой 50 mM Tris с pH 8,0, 0,002% Tween 20, 0,005% желатин кожи крупного рогатого скота и 1 mM дитиотреитол (DTT). Для определения значений IC₅₀ соединения подвергали серийному разведению с 2% (об./об.) DMSO в конечной реакционной смеси, предварительно инкубировали каждое разведение каждого соединения с 40 мкл буфера для анализа фермента, содержащего KAT-5, (9 нМ, конечная концентрация). Добавляли 10 мкл буфера для анализа, содержащего 1 мкМ пептидного субстрата и 0,5 мкМ ацетилкофермента А (конечная концентрация). Затем проводили реакции (в общем объеме 50 мкл) при 25°C в течение 90 минут. Реакции прерывали посредством добавления 0,5% муравьиной кислоты (конечная концентрация) и образец каждой реакционной смеси анализировали с помощью SAMDI Tech, Inc. (Chicago, IL) с использованием времяпролетной масс-спектрометрии на самособирающемся монослое с десорбцией/ионизацией (Mrksich, M. (2008) Mass spectrometry of self-assembled monolayers: a new tool for molecular surface science. ACS Nano 2, 7–18).

[410] KAT-6A. Буфер для анализа ферментов представлял собой 50 mM Tris с pH 8,0,

0,002% Tween 20, 0,005% желатин кожи крупного рогатого скота и 1 мМ дитиотреитол (DTT). Для определения значений IC_{50} соединения подвергали серийному разведению с 2% (об./об.) DMSO в конечной реакционной смеси, предварительно инкубировали каждое разведение каждого соединения с 40 мкл буфера для анализа фермента, содержащего КАТ-6А, (12,5 нМ, конечная концентрация). Добавляли 10 мкл буфера для анализа, содержащего 1 мкМ пептидного субстрата и 1 мкМ ацетилкофермента А (конечная концентрация). Затем проводили реакции (в общем объеме 50 мкл) при 25°C в течение 90 минут. Реакции прерывали посредством добавления 0,5% муравьиной кислоты (конечная концентрация) и образец каждой реакционной смеси анализировали с помощью SAMDI Tech, Inc. (Chicago, IL) с использованием времяпролетной масс-спектрометрии на самособирающемся монослое с десорбцией/ионизацией (Mrksich, M. (2008) Mass spectrometry of self-assembled monolayers: a new tool for molecular surface science. ACS Nano 2, 7–18).

[411] КАТ-7. Буфер для анализа ферментов представлял собой 50 мМ Tris с pH 8,0, 0,002% Tween 20, 0,005% желатин кожи крупного рогатого скота и 1 мМ дитиотреитол (DTT). Для определения значений IC_{50} соединения подвергали серийному разведению с 2% (об./об.) DMSO в конечной реакционной смеси, предварительно инкубировали каждое разведение каждого соединения с 40 мкл буфера для анализа фермента, содержащего КАТ-7, (6 нМ, конечная концентрация). Добавляли 10 мкл буфера для анализа, содержащего 1 мкМ пептидного субстрата и 2 мкМ ацетилкофермента А (конечная концентрация). Затем проводили реакции (в общем объеме 50 мкл) при 25°C в течение 120 минут. Реакции прерывали посредством добавления 0,5% муравьиной кислоты (конечная концентрация) и образец каждой реакционной смеси анализировали с помощью SAMDI Tech, Inc. (Chicago, IL) с использованием времяпролетной масс-спектрометрии на самособирающемся монослое с десорбцией/ионизацией (Mrksich, M. (2008) Mass spectrometry of self-assembled monolayers: a new tool for molecular surface science. ACS Nano 2, 7–18).

[412] КАТ-8. Буфер для анализа ферментов представлял собой 50 мМ Tris с pH 8,0, 0,002% Tween 20, 0,005% желатин кожи крупного рогатого скота и 1 мМ дитиотреитол (DTT). Для определения значений IC_{50} соединения подвергали серийному разведению с 2% (об./об.) DMSO в конечной реакционной смеси, предварительно инкубировали каждое разведение каждого соединения с 40 мкл буфера для анализа фермента, содержащего КАТ-8, (12,5 нМ, конечная концентрация). Добавляли 10 мкл буфера для анализа, содержащего 1 мкМ пептидного субстрата и 5 мкМ ацетилкофермента А (конечная концентрация). Затем проводили реакции (в общем объеме 50 мкл) при 25°C в течение 90 минут. Реакции прерывали посредством добавления 0,5% муравьиной кислоты (конечная концентрация) и образец каждой реакционной смеси анализировали с помощью SAMDI Tech, Inc. (Chicago, IL) с использованием времяпролетной масс-спектрометрии на самособирающемся монослое с десорбцией/ионизацией (Mrksich, M. (2008) Mass spectrometry of self-assembled monolayers: a new tool for molecular surface science. ACS Nano 2, 7–18).

[413] Параметры биохимического анализа подытожены в **таблице 3**.

Таблица 3

Фермент	Конструкция/аминокислоты	Анализ [Фермент] (нМ)	Пептидный субстрат	Анализ [пептид] (мкМ)	Анализ [ацетил СоА] (мкМ)	Время реакции (мин.)
КАТ-5	Полная длина	9	H4 1-20 K5R K8R K16R SGRGRGGRGLGKGGGA RRHRK(Биотин)-NH ₂	1	0,5	90
КАТ-6А	501-784	12,5	H4 1-26 K20Me1 SGRGKGGKGLGKGGGA KRHRK(Me1)VLRGGK (Биотин)-NH ₂	1	1	90
КАТ-7	Полная длина	6	H4 1-26 K20Me1 K5R K8R K16R SGRGRGGRGLGKGGGA RRHRK(Me)VLRGGK(Биотин)-NH ₂	1	2	120
КАТ-8	Полная длина	12,5	H4 1-20 K5R K8R K16R SGRGRGGRGLGKGGGA RRHRK(Биотин)-NH ₂	1	5	90

Конструкция фермента

[414] **KAT5FL**

[415] Исходный белок до расщепления аффинной метки:

MHHHHHHSSGVDLGTENLYFQSNAMAEVGEIIEGCRLPVLRRNQDNEDEWPLA
EILSVKDISGRKLFYVHYIDFNKRLDEWV THERLDLKKIQFPKKEAKTPTKNGLPGSRPG
SPEREVPASAQASGKTLPIPVQITLRFNLPKERE AIPGGEPDQPLSSSSCLQPNHRSTKRKV
EUVSPATPVPSETAPASVFPQNGAARRAVAAQPGRKRKSNCLGTDEDSQDSSDGIPSAP
RMTGSLVSDRSHDDIVTRMKNIECIELGRHRLKPWYFSPYPQELTTLPVLYLCEFCCLKYG
RSLKCLQRHLTKCDLRHPPGNEIYRKGTISFFEIDGRKNKSYSQNLCLLAKCFLDHKTLY
YDTPFLFYVMTEYDCKGFHIVGYFSKEKESTEDYNVACILTLPPYQRRGYGKLLIEFSY
ELSKVEGKTGTPEKPLSDLGLLSYRSYWSQTILEILMGLKSESGERPQITINEISEITSIKKE
DVISTLQYLNINYYKGQYILTLSEDIVDGHARAMLKRLLRIDSKCLHFTPKDWSKR GK
WDYKDDDDK

[416] Конечный белок после расщепления аффинной метки:

SNAMAEVGEIIEGCRLPVLRRNQDNEDEWPLAEILSVKDISGRKLFYVHYIDFNK
 RLDEWVTHEERLDLKKIQFPKKEAKTPTKNGLPGSRPGSPEREVPASAQASGKTLPIPVQI
 TLRFNLPKEREAIPIGGEPDQPLSSSSCLQPNHRSTKRKVEVVSPATPVPSETAPASVFPQN
 GAARRAVAAQPGRKRKSNCLGTDEDSQDSSDGIPSA PRMTGSLVSDRSHDDIVTRMKNI
 ECIELGRHRLKPWYFSPYPQELTTLPVLYLCEFCLKYGRSLKCLQRHLTKCDLRHPPGNE
 IYRKG TISFFEIDGRKNKSYSQNLCLLAKCFLDHKTLYYDTPFLFYVMTEYDCKGFHIV
 GYFSKEKESTEDYNVACILTLPPYQRRGYGKLLIEFSYELSKVEGKTGTPEKPLSDLGLLS
 YRSYWSQTILEILMGLKSESGERPQITINEISEITSIKKEDVISTLQYLNINYYKGQYILTL
 SEDIVDGHERRAMLKRLLRIDSKCLHFTPKDWSKRGKWDYKDDDDK

[417] **KAT6A 501-784:**

[418] Исходный белок до расщепления аффинной метки:

MHHHHHHSSGVDLGTENLYFQSNAPPDPQVRCPSVIEFGKYEIHTWYSSPYPQE
 YSRLPKLYLCEFCLKYMKSR TILQQHMKKCGWFHPPANEIYRKNNISVFEVDGNVSTIY
 CQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVLTQNDVKGCHLVGYFSKEKHCQQKYNVSCI
 MILPQYQRKGYGRFLIDFSYLLSKREGQAGSPEKPLSDLGRLSYMAYWKS VILECLYHQ
 NDKQISIKKLSKLTGICPQDITSTLHHLRMLDFRSDQFVIIRREKLIQDHMAKLQLNLRPV
 DVDPECLRWTPVIVSNS

[419] Конечный белок после расщепления аффинной метки:

SNAPPDPQVRCPSVIEFGKYEIHTWYSSPYPQEYSRLPKLYLCEFCLKYMKSR TIL
 QQHMKKCGWFHPPANEIYRKNNISVFEVDGNVSTIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVE
 PFLFYVLTQNDVKGCHLVGYFSKEKHCQQKYNVSCIMILPQYQRKGYGRFLIDFSYLLS
 KREGQAGSPEKPLSDLGRLSYMAYWKS VILECLYHQNDKQISIKKLSKLTGICPQDITST
 LHHLRMLDFRSDQFVIIRREKLIQDHMAKLQLNLRPV DVDPECLRWTPVIVSNS

[420] **KAT7: KAT7-1-611-FLAG**

[421] Исходный белок до расщепления аффинной метки:

MHHHHHHSSGVDLGTENLYFQSNAMPRRKR NAGSSSDGTEDSDFSTDLEHTDSS
 ESDGTSRRSARVTRSSARLSQSSQDSSPVRNLQSFSGTEEPAYSTRRVTRSQQQPTPVT PK
 KYPLRQTRSSGSETEQVVDVDFSDRETKNTADHDESPRTP TGNAPSSSEDIDISSPNVSHDE
 SIAKDMSLKDSGSDL SHRPKRRRFHESYNFNMKCPTPGCN SLGHLTGKHERHFSISGCP L
 YHNLSADEC K VRAQSRDKQIEERMLSHRQDDNNRHATR HQAPTERQLRYKEKVAELR
 KKRNSGLSKEQKEK YMEHRQTYGNTREPLENLTSEYDLDFRRAQARASEDLEKLRL
 QGQITEGSNMIKTIAFGRYELDTWYHSPYPEEYARLGRLYMCEFCLKYMKSQ TILRRHM
 AKCVWKHPPGDEIYRKG SISVFEVDGKKNKIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFY
 VMTEADNTGCHLIGYFSKEKNSFLNYNVSCILTMPQYMRQGYGKMLIDFSYLLSKVEE
 KVGSPERPLSDLGLISYRSYWKEVLLRYLHNFQGKEISIKEISQETA VNPVDIVSTLQALQ
 MLKYWKGKHLVLKRQDLIDEWIAKEAKRSNSNK TMDPSCLKWTPPKGTDYKDDDDK

[422] Конечный белок после расщепления аффинной метки:

SNAMPRRKR NAGSSSDGTEDSDFSTDLEHTDSS ESDGTSRRSARVTRSSARLSQS
 SQDSSPVRNLQSFSGTEEPAYSTRRVTRSQQQPTPVT PKKYPLRQTRSSGSETEQVVDVDFSD
 RETKNTADHDESPRTP TGNAPSSSEDIDISSPNVSHDESIAKDMSLKDSGSDL SHRPKRR

RFHESYNFNMKCP TPGCN SLGHL TGKHERHFSISGCPLYHNLSA DECKVRAQSRDKQIE
 ERMLSHRQDDNNRHATR HQAP TERQLRYKEKVAELRKKRNSGLSKEQKEKYM EHRQT
 YGNTREPLENLTSEYDLDFRRAQARASEDLEKLRLQGQITEGSNMIKTIAFGRYELDT
 WYHSPYPEEYARLGRLYMCEFCLKYMKSQ TILRRHMAKCVWKHPPGDEIYRKGSISVF
 EVDGKKNKIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFLFYVMTEADNTGCHLIGYFSKEKN
 SFLNYNVSCILTMPQYMRQGYGKMLIDFSYLLSKVEEKVGSPERPLSDLGLISYRSYWK
 EVLLRYLHNFQGKEISIKEISQETA VNPVDIVSTLQALQMLKYWK GKHLVLKRQDLIDE
 WIAKEAKRSNSNKTMDPSCLKWTPPKGT DYKDDDDK

[423] **KAT-8: His-KAT-8-1-458-FLAG**

[424] Конечный белок (без расщепления):

MHHHHHMAA QGAAA VAAGTSGVAGEGEPGGENAAAEGTAPSPGRVSPPT
 PARGEPEVTVEIGETYL CRRPDSTWHS AEVIQSRVNDQEGREEFYVHYVGFNRRLDEWV
 DKNRLALTKTVKDAVQKNSEKYLSELAEQPERKITRNQKRKHDEINH VQKTYAEMDPT
 TAALEKEHEAITKVKYVDKIHNIGNYEIDAWYFSPFPEDY GKQPKLWLCEYCLKYMKYE
 KSYRFHLGQCQWRQPPGKEIYRKSNISVYEV DGDHDKIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYFD
 VEPFVFYILTEVDRQGAHIVGYFSKEKESPDGNNVACILTLPPYQRRGYGKFLIAFSYELS
 KLESTVGSPEKPLSDLGKLSYRSYWSV LLEILRDFRGTL SIKDLSQMTSITQNDIISTLQS
 LNMVKYWK GQHVICVTPKLV EHLKSAQYKKPPITVDSVCLKWAPPKHKQVKLSKKD
 YKDDDDK

Подчеркнутые остатки: метка His-TEV.

Остатки, *выделенные курсивом*: метка Flag.

Подчеркнутые и выделенные курсивом остатки: метка His.

[425] В **таблице 4** показана активность выбранных соединений по настоящему изобретению в анализах ингибирования KAT-5, KAT-6A, KAT-7 и KAT-8. Номера соединений соответствуют номерам соединений, указанным выше. Для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "А", получили значение IC_{50} , составляющее ≤ 10 мкМ; для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "В", получили значение IC_{50} , составляющее 10,01-50 мкМ; для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "С", получили значение IC_{50} , составляющее 50,01-100 мкМ; и для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "D", получили значение IC_{50} , составляющее >100 мкМ.

Таблица 4

Соединение	KAT-5 IC_{50} (мкМ)	KAT-6A IC_{50} (мкМ)	KAT-7 IC_{50} (мкМ)	KAT-8 IC_{50} (мкМ)
I-1	A	A	A	D
I-2	A	A	A	B
I-3	A	A	A	D
I-4	A	A	A	C
I-5	A	A	A	D

I-6	B	A	B	D
I-7	B	C	A	D
I-8	D	B	B	D
I-9	B	B	A	D
I-10	A	A	A	D
I-11	C	B	C	D
I-12	C	C	A	D
I-13	A	A	A	D
I-14	C	D	B	D
I-15	B	C	A	D
I-16	B	D	A	D
I-17	A	A	A	D
I-18	A	A	A	B
I-19	D	D	B	D
I-20	A	A	A	C
I-21	A	A	A	D
I-22	D	B	A	D
I-23	A	A	A	D
I-24	A	A	A	B
I-25	B	C	A	D
I-26	A	B	A	D
I-27	B	C	A	D
I-28	B	D	A	D
I-29	B	D	C	D
I-30	D	D	D	D
I-31	A	A	A	B
I-32	A	A	A	D
I-33	B	B	A	D
I-34	A	A	B	D
I-35	A	A	A	B
I-36	B	A	A	D
I-37	C	B	B	D
I-38	A	-	A	D
I-39	B	B	C	D

I-40	D	D	D	D
I-41	B	A	C	D
I-42	D	D	A	D
I-43	B	A	C	D
I-44	C	D	D	D
I-45	D	D	C	D
I-46	B	C	A	D
I-47	A	C	D	D
I-48	A	A	A	D
I-49	D	D	D	D
I-50	A	A	B	D
I-51	A	A	A	B
I-52	B	B	A	D
I-53	A	A	A	C
I-54	C	D	D	D
I-55	A	A	A	B
I-56	B	B	A	B
I-57	B	B	A	B
I-58	D	D	D	D
I-59	B	D	D	D
I-60	D	D	D	D
I-61	D	D	B	D
I-62	B	B	A	B
I-63	A	A	A	B
I-64	A	A	A	B
I-65	C	B	A	D
I-66	A	A	A	B
I-67	B	B	B	D
I-68	A	B	B	B
I-69	B	B	A	B
I-70	B	B	B	B
I-71	B	B	A	B
I-72	B	A	A	B
I-73	A	B	A	B

I-74	B	B	B	B
I-75	A	A	A	B
I-76	B	B	A	B
I-77	B	B	B	B
I-78	A	B	A	B
I-79	B	B	A	B
I-80	B	A	B	B
I-81	A	A	B	B
I-82	A	A	A	B
I-83	B	B	A	B
I-84	A	A	A	B
I-85	A	A	A	B
I-86	A	A	A	B
I-87	B	A	B	B
I-88	A	B	A	B
I-89	B	B	A	B
I-90	B	B	B	B
I-91	A	A	A	B
I-92	A	A	A	B
I-93	B	B	A	B
I-94	A	A	A	B
I-95	B	A	A	B
I-96	A	A	A	B
I-97	A	A	A	B
I-98	A	-	A	B
I-99	A	-	A	B
I-100	B	B	B	B
I-101	A	A	A	B
I-102	A	A	A	B
I-103	B	B	A	B
I-104	A	A	A	B
I-105	A	A	A	B
I-106	A	A	A	B
I-107	A	A	A	B

I-108	B	B	A	B
I-109	A	A	A	B
I-110	A	A	A	B
I-111	A	A	A	B
I-112	A	B	A	B
I-113	B	B	A	B
I-114	A	A	A	B
I-115	A	A	A	B
I-116	A	A	A	B
I-117	A	A	A	B
I-118	A	A	A	B
I-119	B	B	B	B
I-120	B	B	A	B
I-121	B	B	A	B
I-122	B	B	A	B
I-123	B	B	A	B
I-124	A	A	A	B
I-125	B	B	A	B
I-126	A	B	A	D
I-127	A	B	A	D
I-128	B	B	A	D
I-129	A	A	A	D
I-130	A	B	A	D
I-131	B	B	A	D
I-132	A	A	A	D
I-133	D	D	A	D
I-134	B	D	A	D
I-135	A	C	B	D
I-136	D	D	D	D
I-137	B	C	B	D
I-138	B	D	C	D
I-139	B	D	A	D
I-140	B	B	A	D
I-141	A	A	A	D

I-142	A	A	A	D
I-143	C	C	C	D
I-144	D	D	A	D
I-145	D	D	B	D
I-146	B	B	B	D
I-147	D	D	D	D
I-148	B	B	B	B
I-149	B	B	A	B
I-150	B	B	A	B
I-151	C	D	B	D
I-152	B	D	D	D
I-153	D	D	D	D
I-154	B	D	A	D
I-155	D	D	B	D
I-156	B	D	A	D
I-157	A	A	A	B
I-158	A	B	A	D
I-159	A	B	A	C
I-160	B	B	A	B
I-161	A	A	A	B
I-162	A	B	A	B
I-163	A	A	A	B
I-164	B	A	A	B
I-165	B	B	B	B
I-166	A	A	A	B
I-167	B	A	A	B
I-168	B	B	A	B
I-169	B	A	A	B
I-170	B	A	A	B
I-171	A	A	A	B
I-172	A	A	A	B
I-173	A	A	A	B
I-174	A	A	A	B
I-175	A	A	A	B

I-176	A	A	A	B
I-177	A	A	A	A
I-178	B	A	A	B
I-179	A	A	A	B
I-180	A	A	A	B
I-181	A	A	A	B
I-182	A	A	A	B
I-183	A	A	A	B
I-184	A	A	A	B
I-185	B	A	A	B
I-186	A	A	A	B
I-187	A	A	A	B
I-188	B	B	A	B
I-189	A	A	A	B
I-190	A	A	A	B
I-191	A	A	A	B
I-192	B	B	A	B
I-193	B	A	A	B
I-194	A	A	A	B
I-195	A	A	A	B
I-196	A	A	A	B
I-197	A	A	A	B
I-198	A	A	A	B
I-199	A	A	A	B
I-200	A	A	A	A
I-201	A	A	A	B
I-202	A	A	A	B
I-203	A	A	A	B
I-204	B	B	A	B
I-205	A	A	A	B
I-206	A	A	A	B
I-207	B	A	A	B
I-208	B	B	A	B
I-209	A	B	A	B

I-210	A	B	A	B
I-211	A	A	A	B
I-212	B	B	A	B
I-213	A	A	A	B
I-214	A	A	A	B
I-215	A	A	A	B
I-216	A	B	A	B
I-217	A	A	A	B
I-218	A	A	A	B
I-219	A	A	A	B
I-220	B	B	A	B
I-221	A	A	A	B
I-222	A	B	A	B
I-223	B	B	B	B
I-224	B	B	A	B
I-225	A	A	A	B
I-226	A	B	A	B
I-227	A	A	A	B
I-228	A	B	A	B
I-229	A	A	A	B
I-230	A	A	A	B
I-231	A	A	A	B
I-232	B	B	B	B
I-233	B	B	A	B
I-234	A	A	A	B
I-235	A	A	A	B
I-236	A	A	A	B
I-237	B	A	A	B
I-238	A	A	A	B
I-239	A	B	A	B
I-240	A	A	A	B
I-241	A	A	A	B
I-242	A	A	A	B
I-243	A	A	A	B

I-244	A	A	A	B
I-245	A	A	A	B
I-246	A	A	A	B
I-247	A	A	A	B
I-248	A	A	A	B
I-249	A	A	A	B
I-250	A	B	A	B
I-251	B	B	A	B
I-252	A	A	A	B
I-253	B	B	A	B
I-254	A	A	A	B
I-255	B	B	A	B
I-256	A	A	A	B
I-257	B	B	B	B
I-258	A	A	A	B
I-259	A	B	-	B
I-260	A	A	A	B
I-261	B	B	B	B
I-262	A	A	A	B
I-263	B	B	-	B
I-264	A	A	A	B
I-265	A	A	A	B
I-266	A	A	A	B
I-267	A	B	A	B
I-268	A	A	-	B
I-269	A	A	-	B
I-270	A	A	-	B
I-271	B	B	-	B
I-272	A	A	-	B
I-273	A	A	-	B
I-274	A	A	-	B
I-275	A	A	-	B
I-276	A	A	-	B
I-277	A	A	-	B

I-278	A	A	-	B
I-279	A	A	-	B
I-280	B	B	A	B
I-281	A	A	A	B
I-282	A	B	A	B
I-283	B	B	A	B
I-284	B	A	A	B
I-285	A	A	A	B
I-286	A	A	A	B
I-287	A	A	A	B
I-288	A	A	A	B
I-289	A	A	A	B
I-290	A	B	A	B
I-291	A	B	A	B
I-292	A	A	A	B
I-293	A	A	A	B
I-294	A	A	A	B
I-295	A	A	A	B
I-296	A	A	A	B
I-297	B	B	A	B
I-298	A	A	A	B
I-299	A	A	A	B
I-300	A	A	A	B
I-301	B	A	A	B
I-302	A	A	A	B
I-303	A	B	A	B
I-304	A	A	A	B
I-305	B	B	A	B
I-306	A	A	A	B
I-307	B	B	B	B
I-308	A	A	A	A
I-309	A	A	A	B
I-310	A	A	A	B
I-311	A	B	A	B

I-312	A	A	A	B
I-313	A	A	A	B
I-314	B	B	A	B
I-315	A	A	A	B
I-316	A	A	A	B
I-317	A	A	A	B
I-318	A	A	A	B
I-319	A	A	A	B
I-320	A	A	A	B
I-321	A	A	A	B
I-322	A	A	A	B
I-323	A	A	A	B
I-324	A	A	A	B
I-325	A	A	A	B
I-326	A	A	A	B
I-327	A	A	A	B
I-328	B	B	A	B
I-329	A	A	A	B
I-330	A	A	A	B
I-331	A	B	A	B
I-332	A	A	A	B
I-333	A	A	A	B
I-334	A	A	A	B
I-335	A	A	A	B
I-336	A	A	A	B
I-337	B	B	A	B
I-338	A	A	A	B
I-339	B	B	A	B
I-340	A	A	A	B
I-341	A	A	A	B
I-342	A	A	A	B
I-343	A	A	A	B
I-344	A	A	A	B
I-345	A	A	A	B

I-346	A	A	A	B
I-347	A	A	A	B
I-348	A	A	A	B
I-349	B	B	A	B
I-350	A	A	A	B
I-351	B	B	B	B
I-352	A	B	A	B
I-353	A	A	A	B
I-354	A	B	A	B
I-355	A	A	A	B
I-356	A	B	A	B
I-357	A	A	A	B
I-358	A	A	A	B
I-359	A	A	A	B
I-360	A	A	A	B
I-361	B	B	A	B
I-362	B	B	A	B
I-363	A	B	A	B
I-364	B	B	A	B
I-365	A	A	A	B
I-366	A	A	A	B
I-367	A	A	A	B
I-368	A	A	A	B
I-369	A	B	A	B
I-370	B	A	A	B
I-371	A	A	A	B
I-372	A	B	A	B
I-373	B	B	B	B
I-374	A	A	A	B
I-375	A	A	A	B
I-376	A	A	A	B
I-377	B	B	A	B
I-378	A	A	A	B
I-379	B	B	A	B

I-380	A	A	A	B
I-381	B	A	A	B
I-382	B	A	A	D
I-383	A	A	A	B
I-384	A	B	A	C
I-385	A	A	A	D
I-386	A	A	A	B
I-387	A	A	A	C
I-388	A	A	A	D
I-389	A	A	A	D
I-390	A	B	-	D
I-391	A	A	-	C
I-392	A	A	-	D
I-393	A	A	-	D
I-394	B	B	-	D
I-395	B	B	-	D
I-396	A	A	-	B
I-397	-	-	-	D
I-421	-	A	-	-
I-422	-	D	-	-
I-423	-	A	-	-
I-424	-	B	-	-
I-425	-	C	-	-
I-426	-	B	-	-
I-427	-	B	-	-
I-428	-	A	-	-
I-429	-	A	-	-
I-430	-	B	-	-
I-431	-	B	-	-
I-432	-	A	-	-
I-434	-	A	-	-
I-435	-	A	-	-
I-436	-	D	-	-
I-437	-	B	-	-

I-438	-	A	-	-
I-439	-	A	-	-
I-440	-	A	-	-
I-441	-	A	-	-
I-442	-	A	-	-
I-443	-	D	-	-
I-444	-	A	-	-
I-445	-	B	-	-
I-446	-	A	-	-
I-447	-	A	-	-
I-448	-	D	-	-
I-449	-	D	-	-
I-450	-	A	-	-
I-451	-	B	-	-
I-452	-	B	-	-
I-453	-	A	-	-
I-454	-	A	-	-
I-455	-	B	-	-
I-456	-	B	-	-
I-457	-	B	-	-
I-458	-	A	-	-
I-459	-	A	-	-
I-460	-	B	-	-
I-461	-	A	-	-
I-462	B	B	-	-
I-463	-	A	-	-
I-464	-	A	-	-
I-465	-	A	-	-
I-466	-	A	-	-
I-467	A	A	A	-
I-468	A	A	-	-
I-469	D	D	-	-
I-470	D	B	-	-
I-471	A	A	A	-

I-472	D	D	-	-
I-473	A	B	A	-
I-474	A	A	A	-
I-475	D	D	C	-
I-476	A	A	A	-
I-477	A	B	-	-
I-478	A	A	A	-
I-479	A	A	A	-
I-480	B	B	A	-
I-481	A	A	A	-
I-482	B	B	A	-
I-483	A	A	A	-

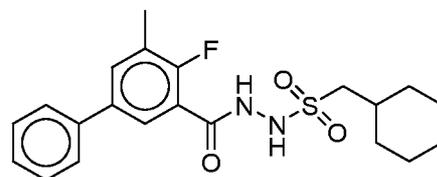
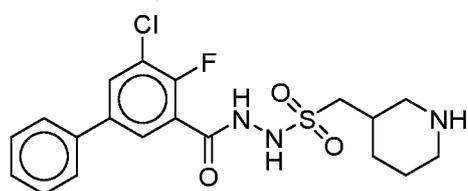
[426] В **таблице 5** показана активность выбранных соединений по настоящему изобретению в анализах ингибирования КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и КАТ-8. Номера соединений соответствуют номерам соединений, указанным выше. Для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "А", получили значение IC_{50} , составляющее ≤ 10 мкМ; для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "В", получили значение IC_{50} , составляющее 10,01-50 мкМ; для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "С", получили значение IC_{50} , составляющее 50,01-100 мкМ; для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "D", получили значение IC_{50} , составляющее >100 мкМ; и для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "Е", получили значение IC_{50} , составляющее ≤ 1 мкМ.

Таблица 5

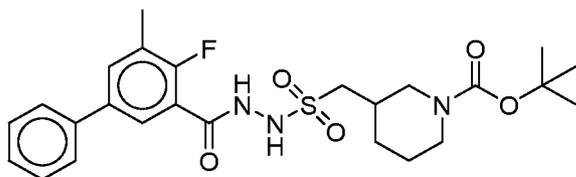
Соединение	КАТ-5 IC_{50} (мкМ)	КАТ-6А IC_{50} (мкМ)	КАТ-7 IC_{50} (мкМ)
A-1	-	B	-
A-2	-	D	-
A-3	-	D	-
A-4	-	A	-
A-5	-	B	-
A-6	-	D	-
A-7	-	D	-
A-8	-	D	-
A-9	-	D	-
A-10	-	D	-

A-11	A	A	-
A-12	B	B	A
A-13	D	D	B
A-14	D	D	B
A-15	D	D	A
A-16	A	E	E
A-17	D	B	A
A-18	D	D	-
A-19	B	C	A
A-20	D	D	B
A-21	D	D	A
A-22	B	B	E
A-23	D	D	E
A-24	C	B	A
A-25	D	D	B
A-26	D	D	D
A-27	D	D	D
A-28	E	E	E
A-29	A	E	E
A-30	A	E	A
A-31	E	E	E
A-32	D	D	B

[427] В таблице 6 представлены данные для некоторых сравнительных соединений А-Д, в частности, данные биохимического анализа, полученные в результате анализов ингибирования КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и КАТ-8. Для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "А", получили значение IC_{50} , составляющее ≤ 10 мкМ; для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "В", получили значение IC_{50} , составляющее 10,01-50 мкМ; для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "С", получили значение IC_{50} , составляющее 50,01-100 мкМ; и для соединений, характеризующихся активностью, обозначенной как "D", получили значение IC_{50} , составляющее >100 мкМ.

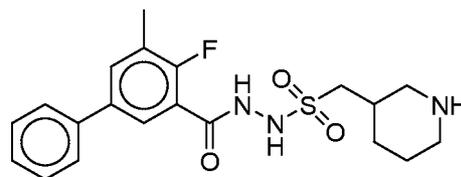


Соединение А



Соединение С

Соединение В



Соединение D

Таблица 6

Соединение Название	КАТ-5 IC ₅₀ (мкМ)	КАТ-6А IC ₅₀ (мкМ)	КАТ-7 IC ₅₀ (мкМ)	КАТ-8 IC ₅₀ (мкМ)
А	В	В	С	D
В	А	А	А	С
С	А	А	В	Д
Д	В	Д	Д	Д

Клеточные анализы

[428] *Ингибирование ацетилирования H3K23 в клеточной линии CAL-120 человека.*

Клеточную линию CAL-120 высевали в одиннадцать чашек Петри диаметром 10 см при плотности клеток 4×10^5 клеток/см² и обрабатывали с применением десяти 2-кратных серийных разведений соединения А-30, начиная с 10 мкМ, и одну чашку с помощью DMSO (контроль среды-носителя) в течение 3 часов. Клетки трипсинизировали, промывали дважды с помощью ледяного PBS и подвергали быстрой заморозке. Гистоны экстрагировали из осадков клеток. Оценивали концентрацию белка и готовили 60 нг образца белка посредством экстракции гистонов в трех повторностях в 100 мкл буфера для иммобилизации (0,05% вес./об. BSA в PBS) и добавляли непосредственно в 96-луночные планшеты с высокой степенью связывания. Планшеты выдерживали при 4°C в течение ночи для обеспечения прикрепления белка. Буфер для иммобилизации с гистонами отбрасывали и планшеты промокали и в лунки планшета добавляли раствор первичного антитела кролика к H3K23ac (Millipore 07-355) (1:600) и антитела мыши к общему H3 (CST-14269) (1:500) в буфере Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.) в количестве 100 мкл на лунку и инкубировали в течение 1 часа. Планшеты переносили в устройство для промывания планшетов Biotek и промывали 3 раза с помощью буфера для промывания в количестве 100 мкл на лунку (1X PBS с 0,05% Tween 20 (об./об.)). Далее добавляли 100 мкл на лунку раствора на основе вторичного антитела. Раствор вторичного антитела состоял из разведения антитела козы к IgG кролика (H+L) Alexa Fluor 680 (Life Technologies, номер по каталогу A21076; партия: 1655809) в соотношении 1:100 и разведения антитела осла к IgG мыши (H+L) IRDye 800CW (Odyssey, номер по каталогу 926-32212) в буфере Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.) в соотношении 1:1000, и его инкубировали в течение 1 часа в темноте при комнатной температуре. Планшеты промывали 3 раза буфером для промывания в

количестве 100 мкл на лунку (1X PBS с 0,05% Tween 20 (об./об.)) и затем заполняли из расчета 100 мкл на лунку 1X PBS. Планшеты визуализировали на приборе Licor Odyssey, который измеряет интегральную интенсивность при длине волны 680 нм и 800 нм. Были просканированы каналы с длиной волны как 680 нм, так и 800 нм.

[429] Расчеты проводили следующим образом.

Во-первых, определяли соотношение для каждой лунки с помощью
$$\left(\frac{\text{значение при 700 нм для антитела к гистону H3K23Acetyl}}{\text{значение при 800 нм для антитела к общему гистону H3}} \right).$$

Затем рассчитывали среднее соотношение значений для каждой тестовой лунки и применяли для определения процента H3K23Ac от среды-носителя для каждой тестовой лунки в планшете:

$$\text{Процент H3K23Ac от среды-носителя} = \left(\left(\frac{\text{Соотношение отдельного тестируемого образца}}{\text{Минимальный коэффициент ингибирования}} \right) * 100 \right).$$

Наконец, кривые зависимости "доза-эффект" строили в виде процента от контроля относительно log концентрации и получали относительные значения IC₅₀ с использованием лунок в трех повторностях на концентрацию соединения с помощью программного обеспечения Graphpad Prism. На **фигуре 1** изображено иллюстративное ингибирование ацетилирования H3 клеток K23 с помощью соединения A-30 в клеточной линии CAL-120.

[430] Анализ долговременной пролиферации. Панель с клеточными линиями множественной миеломы (ММ) и острого миелоидного лейкоза (AML) тестировали в ходе 14-дневных анализов пролиферации. Экспоненциально растущие клетки высеивали в трех повторностях в 96-луночные планшеты при соответствующей плотности клеток в конечном объеме 150 мкл. Клетки инкубировали в присутствии возрастающих концентраций соединения A-30. Количество жизнеспособных клеток определяли через 0, 4, 7, 11 и 14 дней с использованием окрашивания кальцеином и прибора Assipen для подсчета количества клеток. В день подсчета клеток среду для роста и соединение A-30 заменяли и клетки разбавляли обратно до первоначальной плотности. Общее количество клеток выражается в виде скорректированных по разбавлению жизнеспособных клеток на лунку.

[431] Расчеты проводили следующим образом.

Во-первых, ингибирование пролиферации рассчитывали для каждой лунки при каждой концентрации обработки в каждый момент времени по следующей формуле:

$$\text{Процент ингибирования} = 100 - \left(\left(\frac{\text{жизнеспособные клетки отдельного тестируемого образца на лунку}}{\text{жизнеспособные клетки в DMSO на лунку}} \right) * 100 \right).$$

Затем для каждой клеточной линии строили кривые зависимости "концентрация-ответ" в виде среднего и стандартного отклонения от определенных значений в трех повторностях в виде процентного ингибирования в зависимости от log концентрации соединения A-30. Абсолютные значения IC₅₀ (концентрации соединения, при который

происходит 50% ингибирование) определяли по кривой в каждый момент времени с использованием программного обеспечения Graphpad Prism. Результаты для 14-дневного времени показаны в **таблице 7**. Значение IC_{50} для ≤ 10 мкМ обозначено как "А"; и значение IC_{50} для > 10 мкМ обозначено как "В".

Таблица 7

Клеточная линия	Обозначение	IC_{50} (мкМ)
KMS34	ММ	А
RPMI8226	ММ	А
NOMO1	AML	А
OCIAML3	AML	А
KMS11	ММ	А
LP1	ММ	А
OCIAML2	AML	В
MOLM13	AML	В
SEM	AML	В
THP1	AML	В

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЪЕМ

[432] Специалист в данной области техники распознает или будет способен определить путем проведения не более чем стандартного эксперимента множество эквивалентов вариантов осуществления, описанных в данном документе. Предполагается, что объем настоящего изобретения не ограничивается вышеизложенным описанием, а скорее определяется прилагаемыми пунктами формулы изобретения.

[433] Формы единственного числа могут означать один или более чем один, если не указано обратное или иным образом не явно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, в которых включено "или" между двумя или более представителями группы, считаются удовлетворяющими требованиям, если присутствует один, более чем один или все представители группы, если только не указано обратное или иным образом не явно из контекста. Раскрытие группы, в которой включено "или" между двумя или более представителями группы, предусматривает варианты осуществления, в которых присутствует точно один представитель группы, варианты осуществления, в которых присутствуют более одного представителя группы, и варианты осуществления, в которых присутствуют все представители группы. В целях краткости эти варианты осуществления не были изложены в данном документе отдельно, но будет понятно, что каждый из этих вариантов осуществления предусмотрен в данном документе и может быть конкретно заявлен или отклонен.

[434] Следует понимать, что данное изобретение охватывает все вариации, комбинации и перестановки, при которых одно или несколько из ограничений, элементов, параграфов или описательных терминов из одного или нескольких пунктов формулы

изобретения или из одной или нескольких соответствующих частей описания введены в другой пункт формулы изобретения. Например, пункт формулы изобретения, который является зависимым от другого пункта формулы изобретения, можно модифицировать с включением одного или нескольких ограничений, находящихся в любом другом пункте формулы изобретения, который зависит от того же независимого пункта формулы изобретения. Кроме того, если в пунктах формулы изобретения упомянута композиция, следует понимать, что способы получения или применения композиции в соответствии с любым из способов получения или применения, раскрытых в данном документе, или в соответствии со способами, известными из уровня техники, при наличии таковых, включены, если не указано иное или если специалисту в данной области техники не будет очевидно, что возникнет противоречие или несогласованность.

[435] Если элементы представлены в виде перечней, например, в формате группы Маркуша, следует понимать, что также раскрывается каждая из возможных подгрупп элементов и что любой элемент или подгруппу элементов можно удалить из группы. Следует также отметить, что термин "содержащий" подразумевается как открытый и разрешает включение дополнительных элементов или стадий. В целом, следует понимать то, что если вариант осуществления, продукт или способ относятся к включающим конкретные элементы, признаки или стадии, то предусмотрены также такие варианты осуществления, продукты или способы, которые состоят или по существу состоят из таких элементов, признаков или стадий. В целях краткости эти варианты осуществления не были изложены в данном документе отдельно, но будет понятно, что каждый из этих вариантов осуществления предусмотрен в данном документе и может быть конкретно заявлен или отклонен.

[436] Если приведены диапазоны, то включены предельные значения. Кроме того, следует понимать, что если не указано иное или иное не очевидно из контекста и/или из понимания специалиста в данной области, то значения, которые выражаются в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение в указанных диапазонах, причем в некоторых вариантах осуществления вплоть до десятой доли единицы нижнего предела диапазона, если в контексте четко не указано иное. В целях краткости значения в каждом диапазоне не были отдельно изложены в данном документе, но будет понятно, что каждое из этих значений предусмотрено в данном документе и может быть конкретно заявлено или отклонено. Следует также понимать, что если не указано иное или иное не очевидно из контекста и/или из понимания обычного специалиста в данной области техники, значения, выраженные в виде диапазонов, могут допускать любой поддиапазон в пределах данного диапазона, где предельные значения поддиапазона выражаются с той же степенью точности, что и десятая доля единицы нижнего предела диапазона.

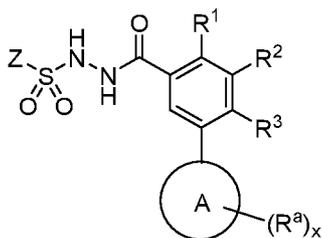
[437] В дополнение, следует понимать, что любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть явным образом исключен из любых одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Если приведены диапазоны, любое значение в пределах диапазона может быть явным образом исключено из любых одного

или нескольких пунктов формулы изобретения. Любой вариант осуществления, элемент, признак, применение или аспект композиций и/или способов по настоящему изобретению может быть исключен из любых одного или нескольких пунктов формулы изобретения. В целях краткости все варианты осуществления, в которых исключены один или несколько элементов, признаков, целей или аспектов, явным образом не изложены в данном документе.

[438] Все публикации, патенты, патентные заявки, публикации и значения в базах данных (например, значения в базах данных последовательностей), упомянутые в данном документе, например, в разделах "Уровень техники", "Краткое описание изобретения", "Подробное описание изобретения", "Примеры" и/или "Ссылки", включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, как если бы каждая отдельная публикация, патент, патентная заявка, публикация и значение в базе данных были конкретно и отдельно включены в данный документ посредством ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, в том числе любые определения в данном документе, будут иметь преимущественную силу.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I':



I',

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z выбран из -Су, -(С₁₋₃алифатическая группа)-Су или необязательно замещенной С₁₋₄алифатической группы;

Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 6-10-членного мостикового бициклического карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R¹ и R² независимо выбран из галогена и С₁₋₄алифатической группы;

R³ выбран из водорода, галогена, -СN, -NR₂ и необязательно замещенной С₁₋₄алифатической группы;

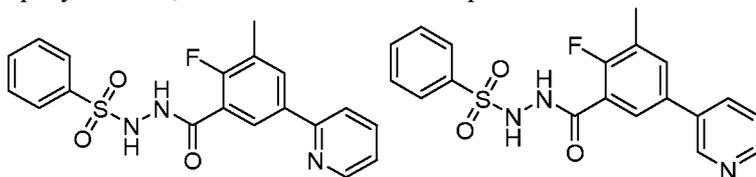
каждый R независимо выбран из водорода, необязательно замещенной С₁₋₄алифатической группы и -С(О)О(С₁₋₄алифатическая группа);

кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

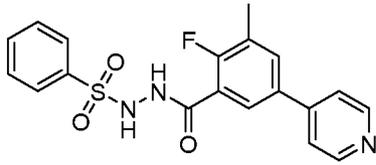
каждый R^a выбран из галогена и необязательно замещенной С₁₋₄алифатической группы; и

x равняется 0-3;

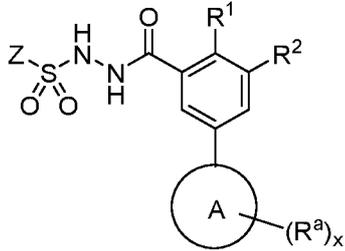
при условии, что соединение не представляет собой



или



2. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы **I**:



I,

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Z выбран из -Су, -(С₁₋₃алифатическая группа)-Су или необязательно замещенной С₁₋₄алифатической группы;

Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

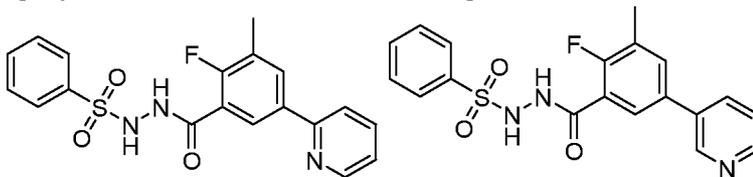
каждый из R¹ и R² независимо выбран из галогена и С₁₋₄алифатической группы;

кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

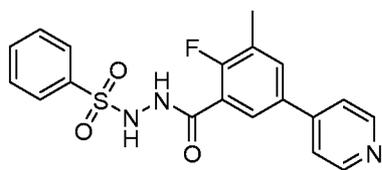
каждый R^a выбран из галогена и необязательно замещенной С₁₋₄алифатической группы; и

x равняется 0-3;

при условии, что соединение не представляет собой



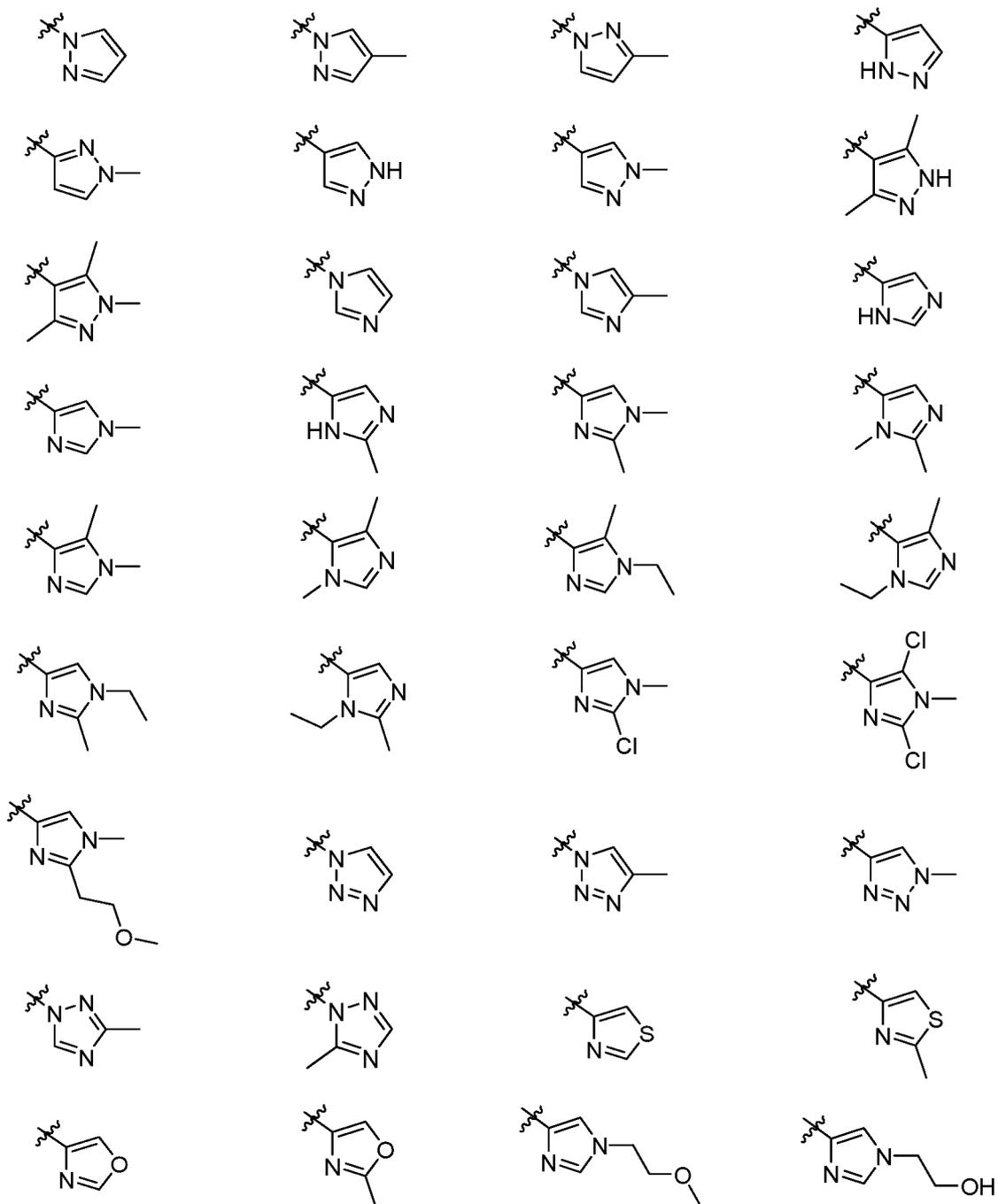
или

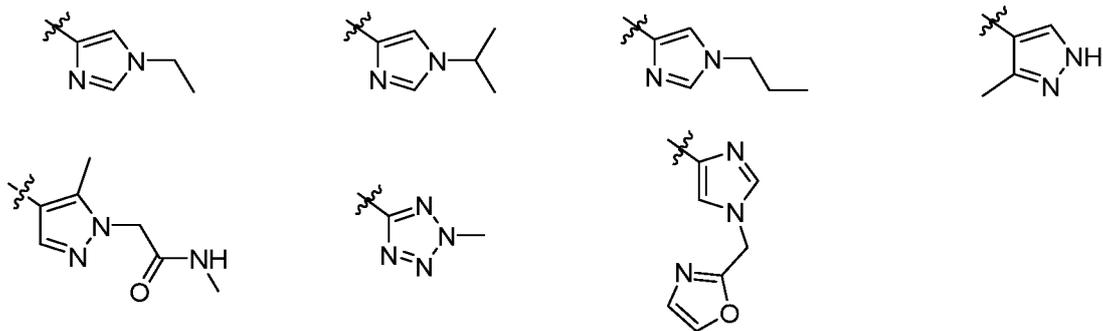


3. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо.

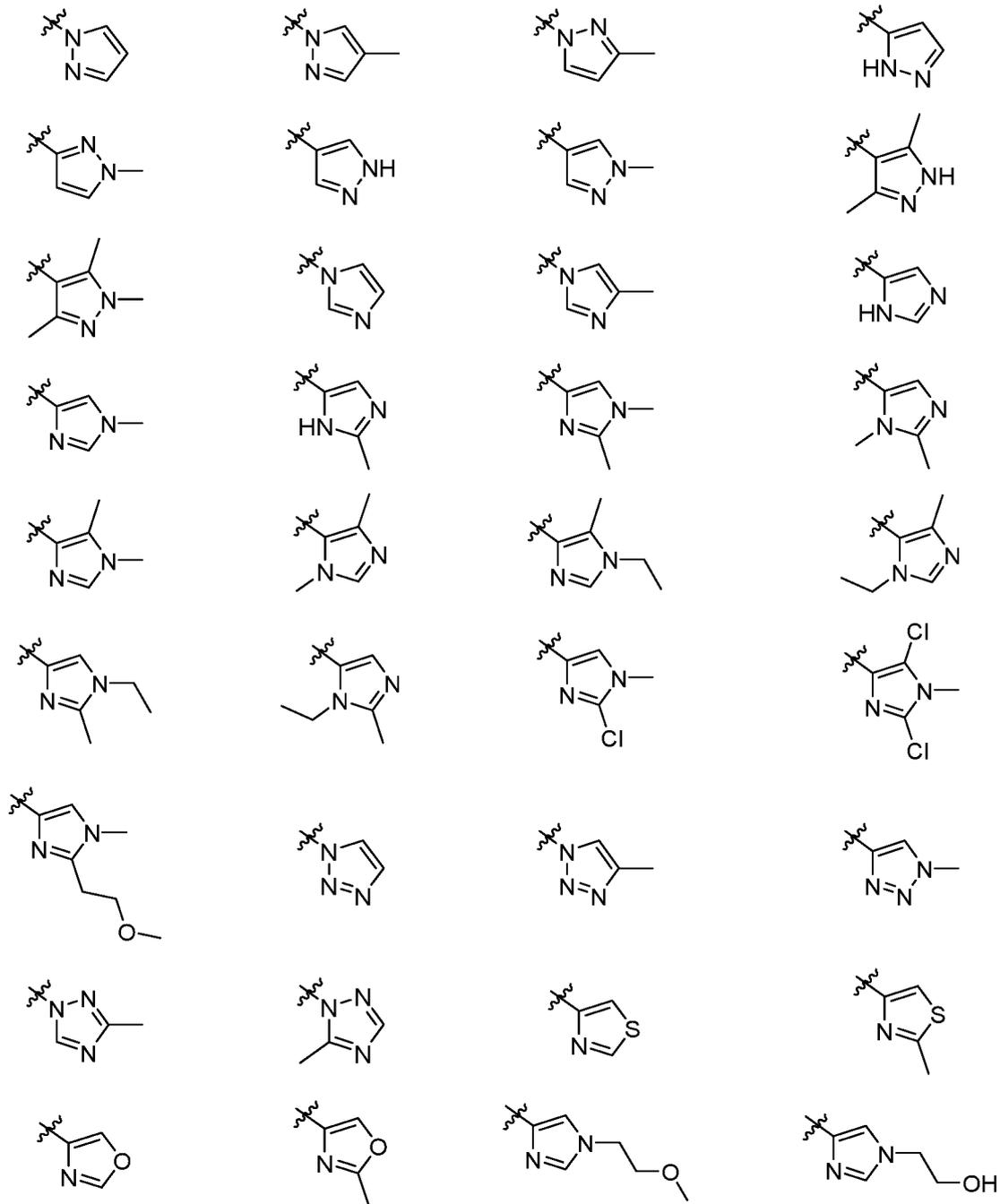
4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где кольцо А выбрано из имидазолила, пиразолила, тиазолила, оксазолила, триазолила и тетразолила.

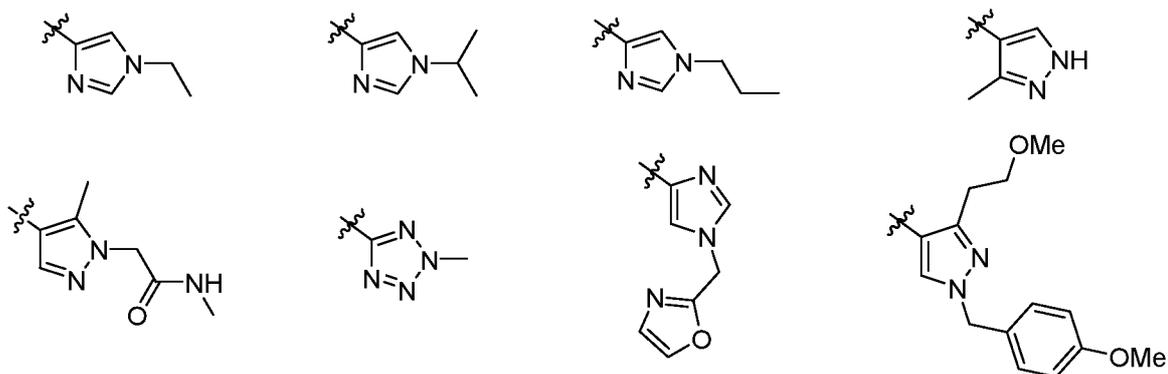
5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где кольцо А выбрано из





6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где кольцо А выбрано из

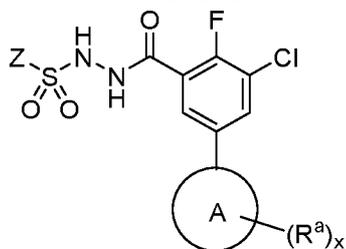




7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где кольцо А представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где кольцо А представляет собой необязательно замещенное пиридильное кольцо.

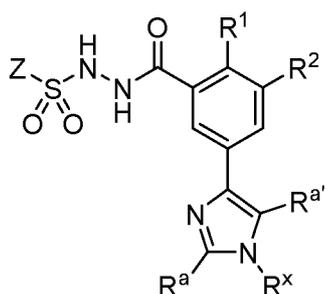
9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы **I-a**:



I-a,

или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы **II**:



II,

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Z выбран из -Су, -(C₁₋₃-алифатическая группа)-Су или необязательно замещенной C₁₋₄-алифатической группы;

Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-

членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R^1 и R^2 независимо выбран из галогена и C_{1-4} алифатической группы;

R^x представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу; и

каждый из R^a и $R^{a'}$ независимо выбран из водорода, галогена и необязательно замещенной C_{1-4} алифатической группы.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 представляет собой фтор.

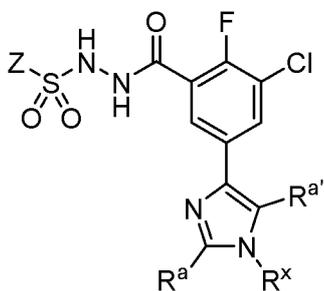
12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой хлор.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^2 представляет собой метил.

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^x представляет собой метил.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из R^a и $R^{a'}$ представляет собой водород.

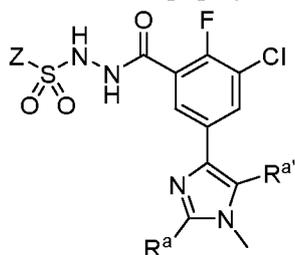
16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы **II-a**:



II-a,

или его фармацевтически приемлемую соль.

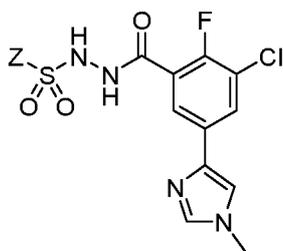
17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы **II-b**:



II-b,

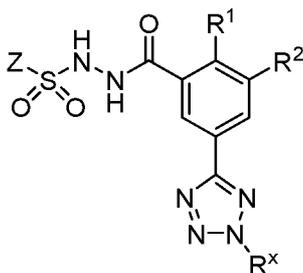
или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы **II-c**:

**II-c,**

или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы **III**:

**III,**

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Z выбран из -Су, -(C₁₋₄алифатическая группа)-Су или необязательно замещенной C₁₋₄алифатической группы;

Су представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-8-членного мостикового бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, и 5-6-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 8-10-членного бициклического арильного кольца и 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый из R¹ и R² независимо выбран из галогена и C₁₋₄алифатической группы; и

R^x представляет собой необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую группу.

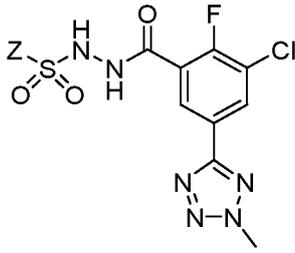
20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R¹ представляет собой фтор.

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R² представляет собой хлор.

22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R² представляет собой метил.

23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^x представляет собой метил.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение представляет собой соединение формулы **III-a**:

**III-a,**

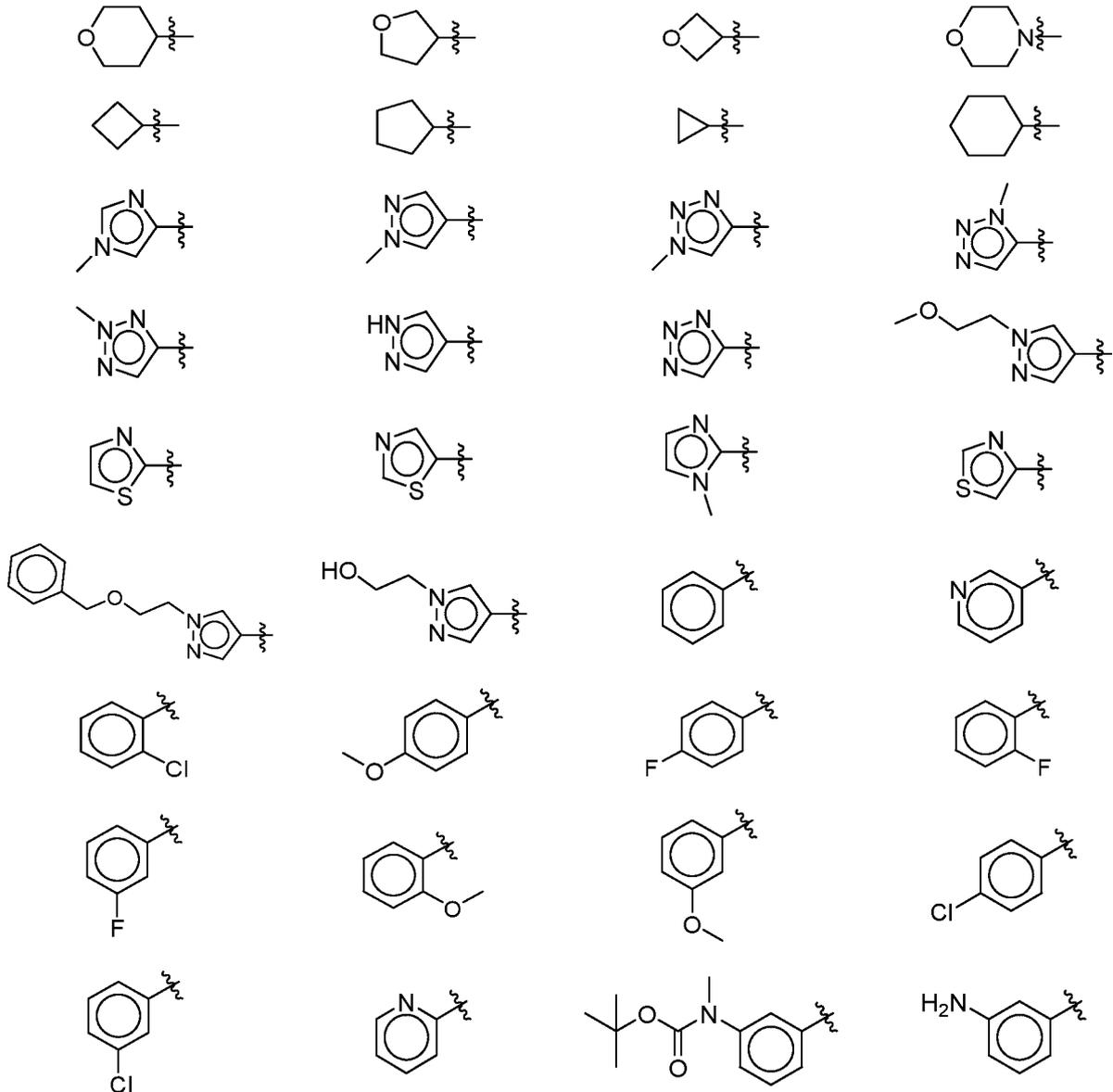
или его фармацевтически приемлемую соль.

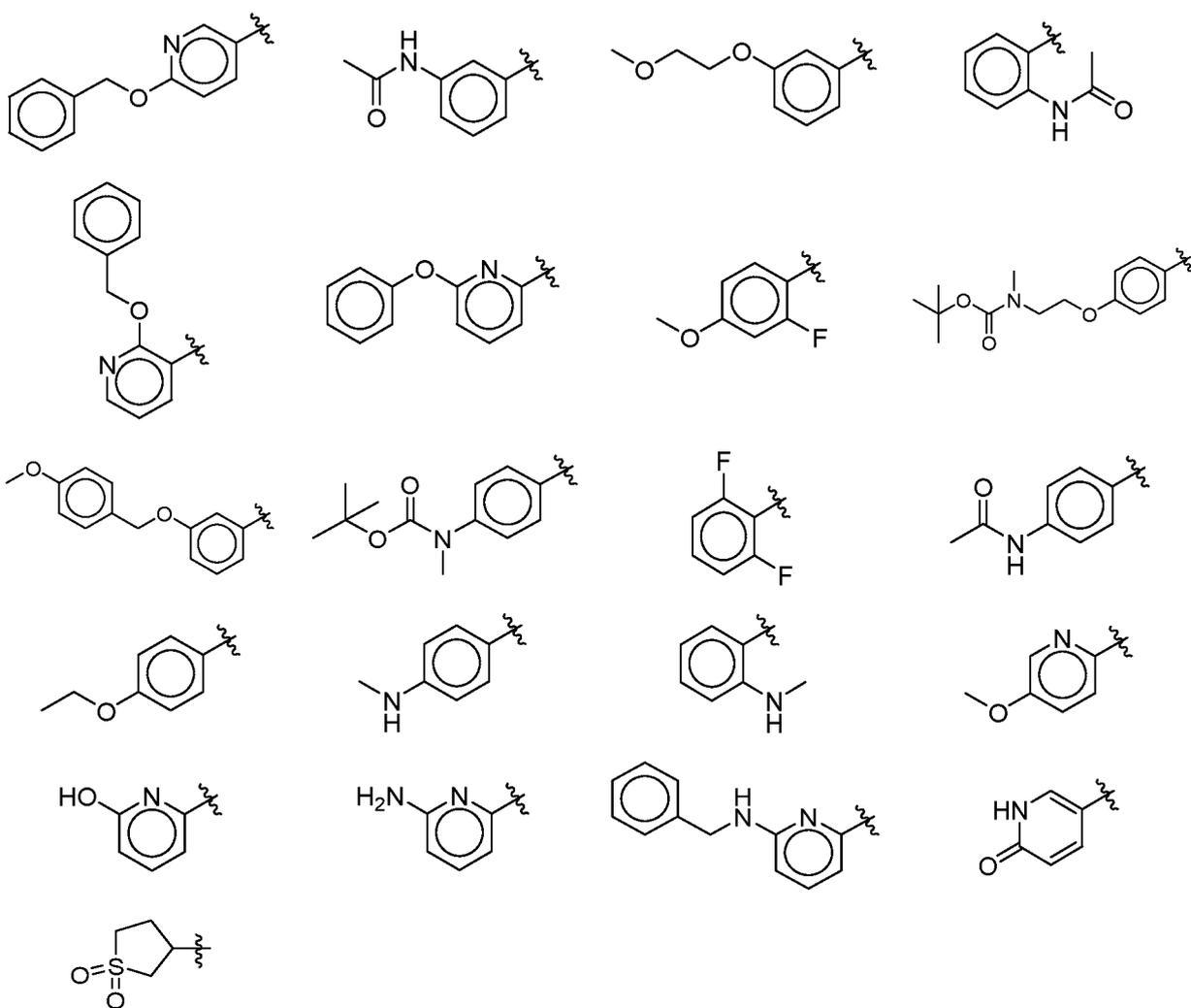
25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где *Z* представляет собой необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую группу.

26. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где *Z* выбран из метила, этила, изопропила и *трет*-бутила.

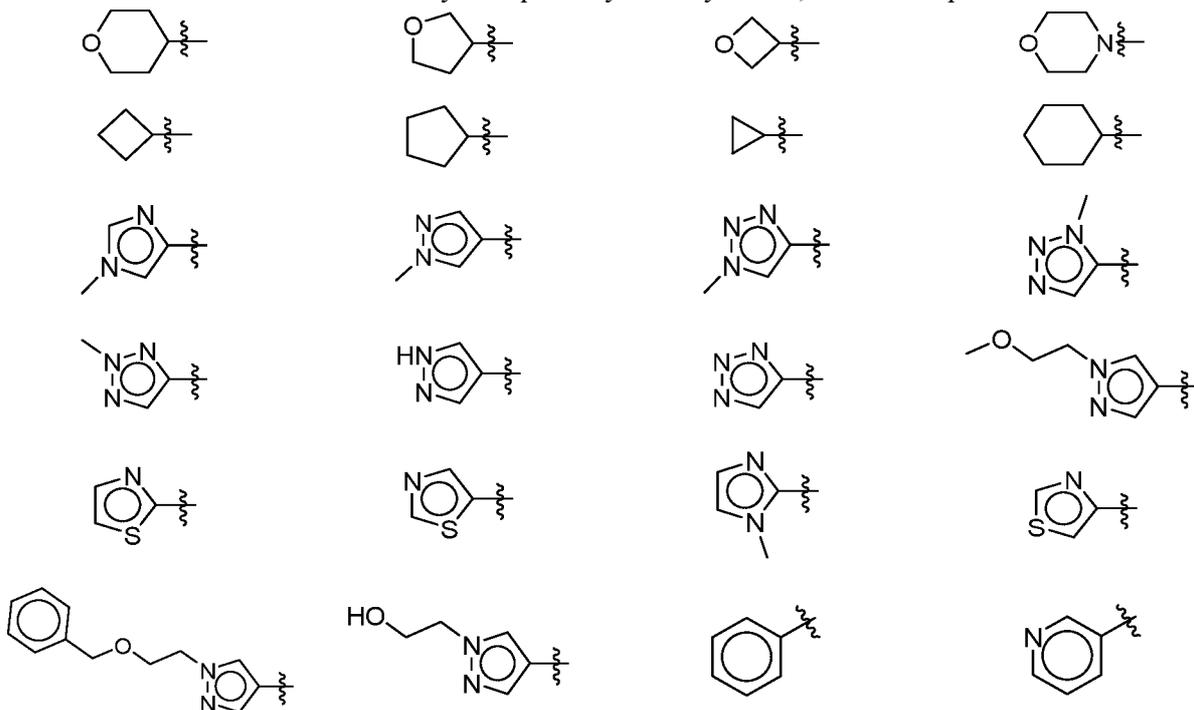
27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где *Z* представляет собой -Су.

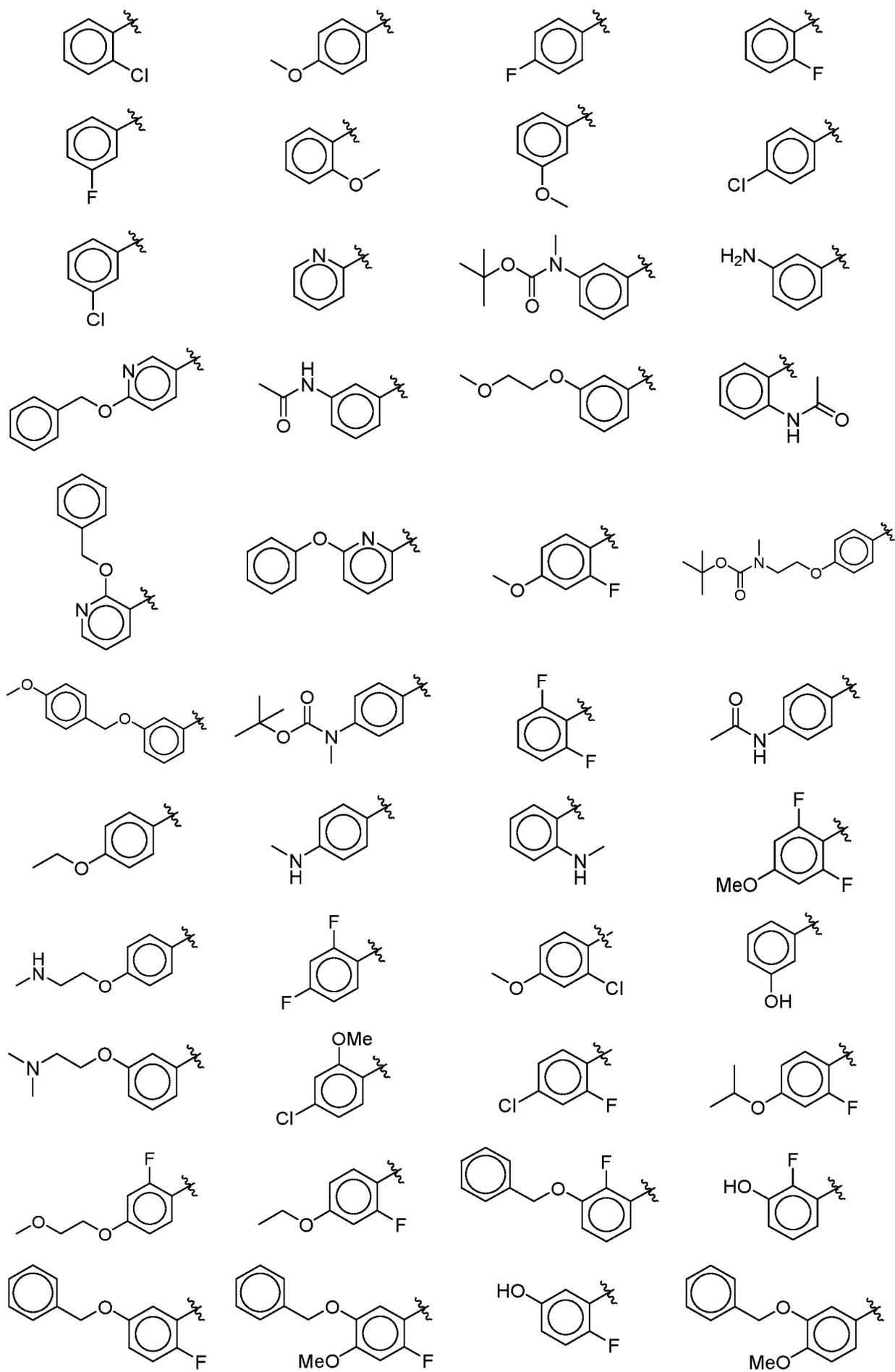
28. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где *Z* выбран из группы, состоящей из:

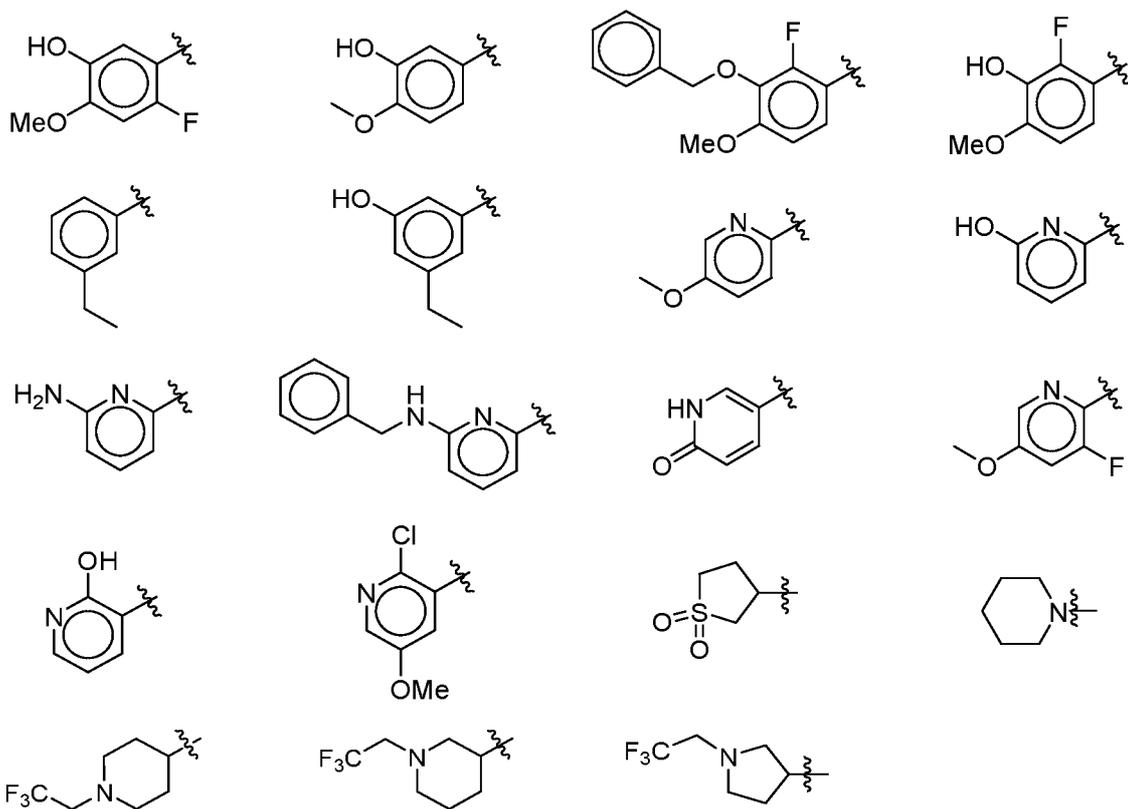




29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Z выбран из

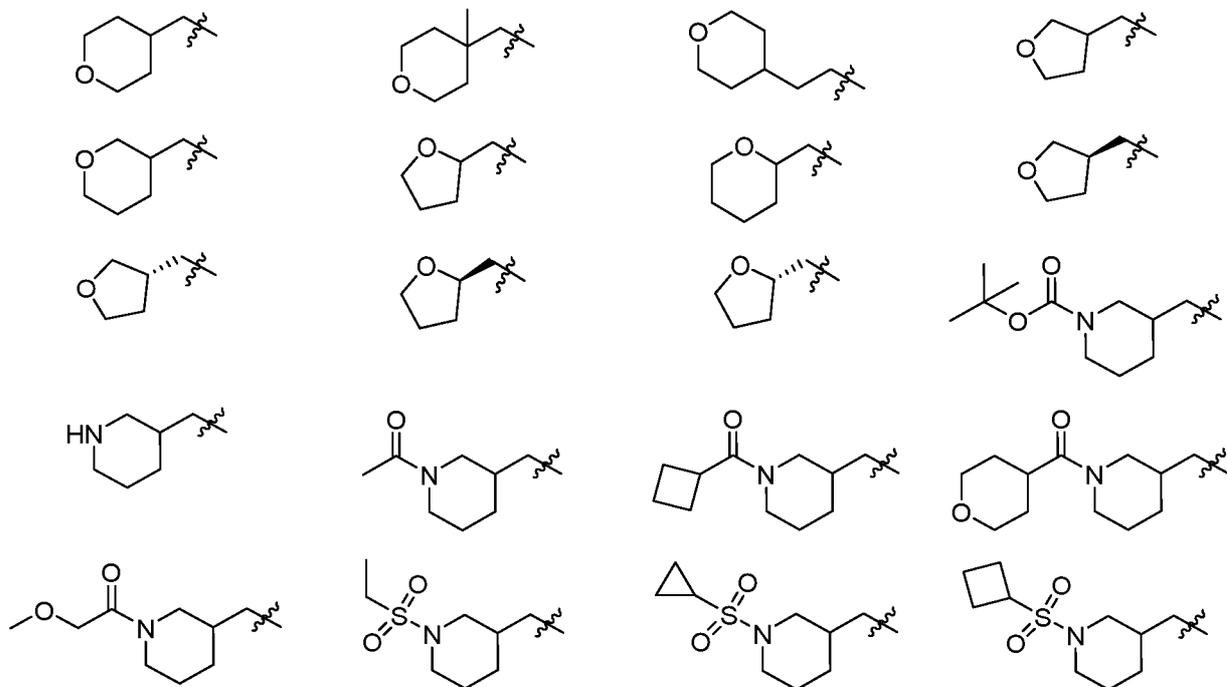


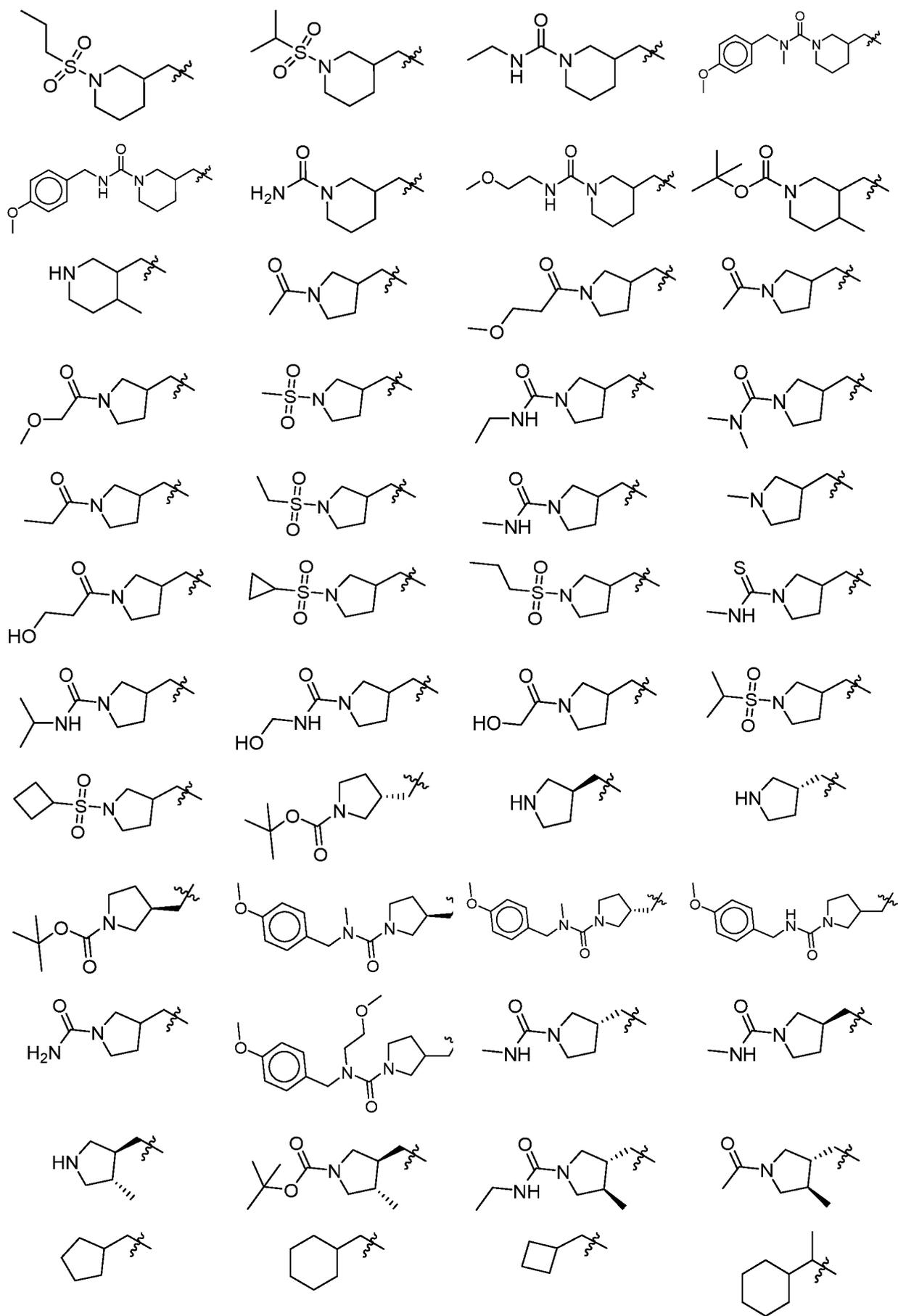


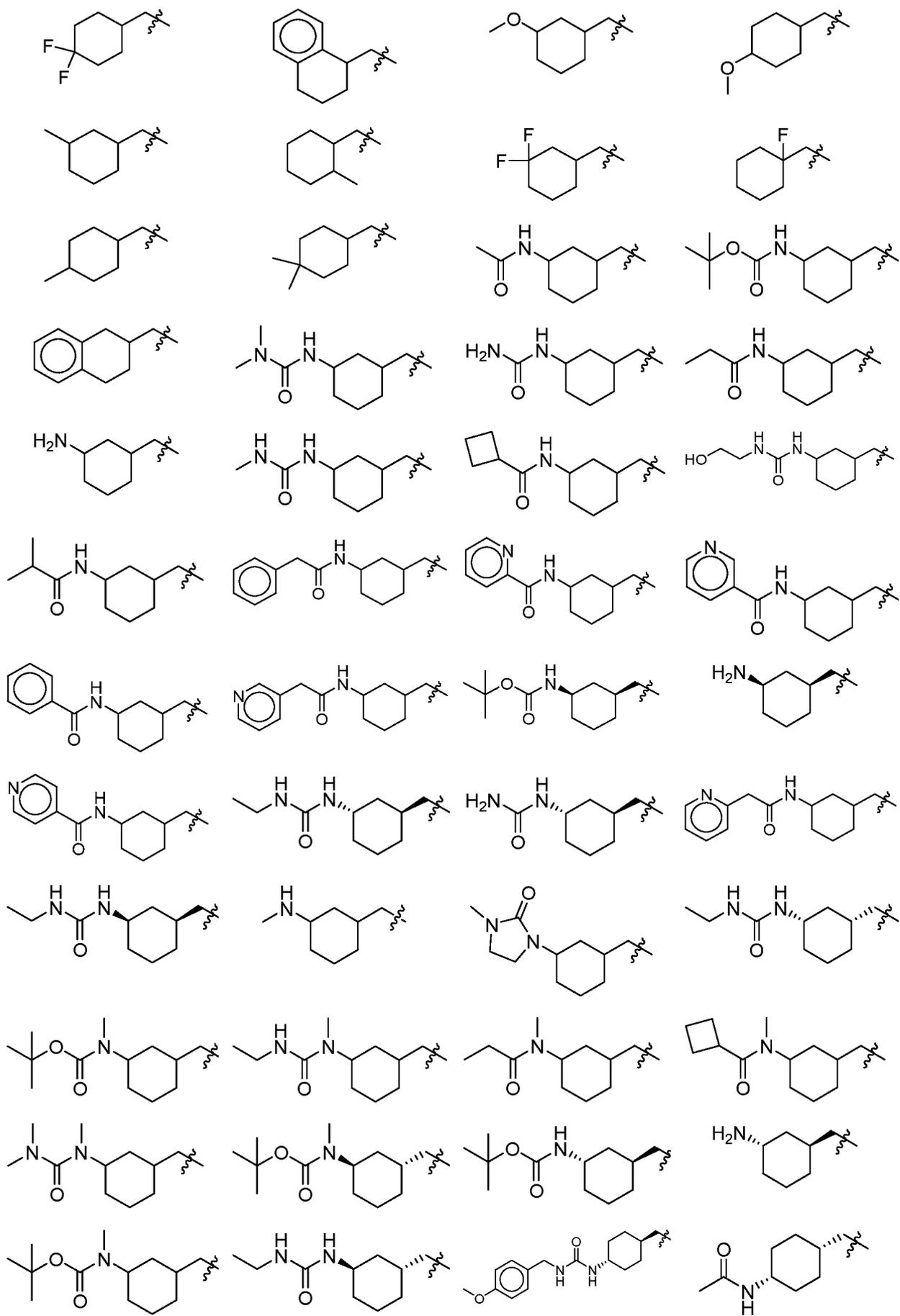


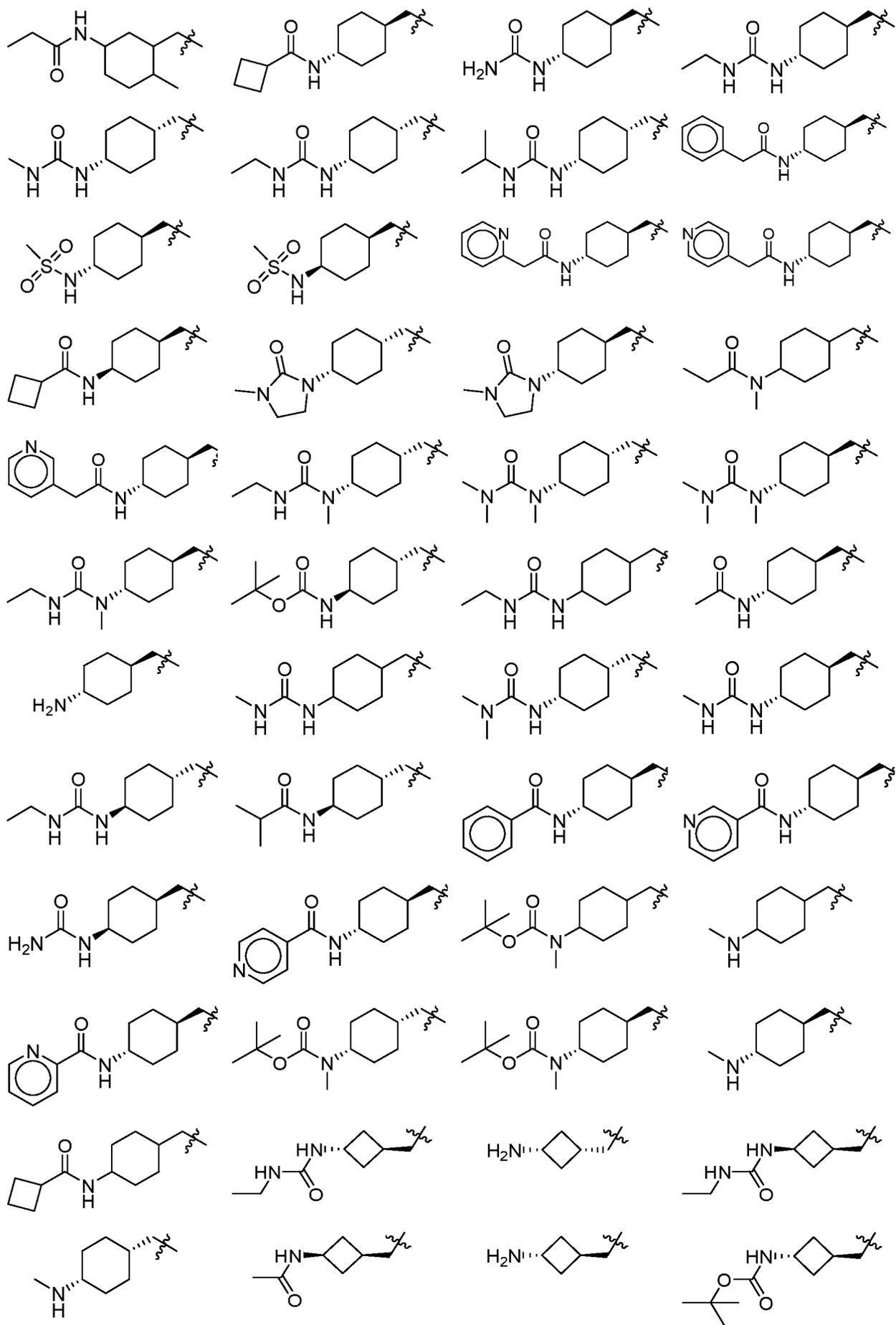
30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Z представляет собой $-(C_{1-3}$ алифатическая группа)-Су.

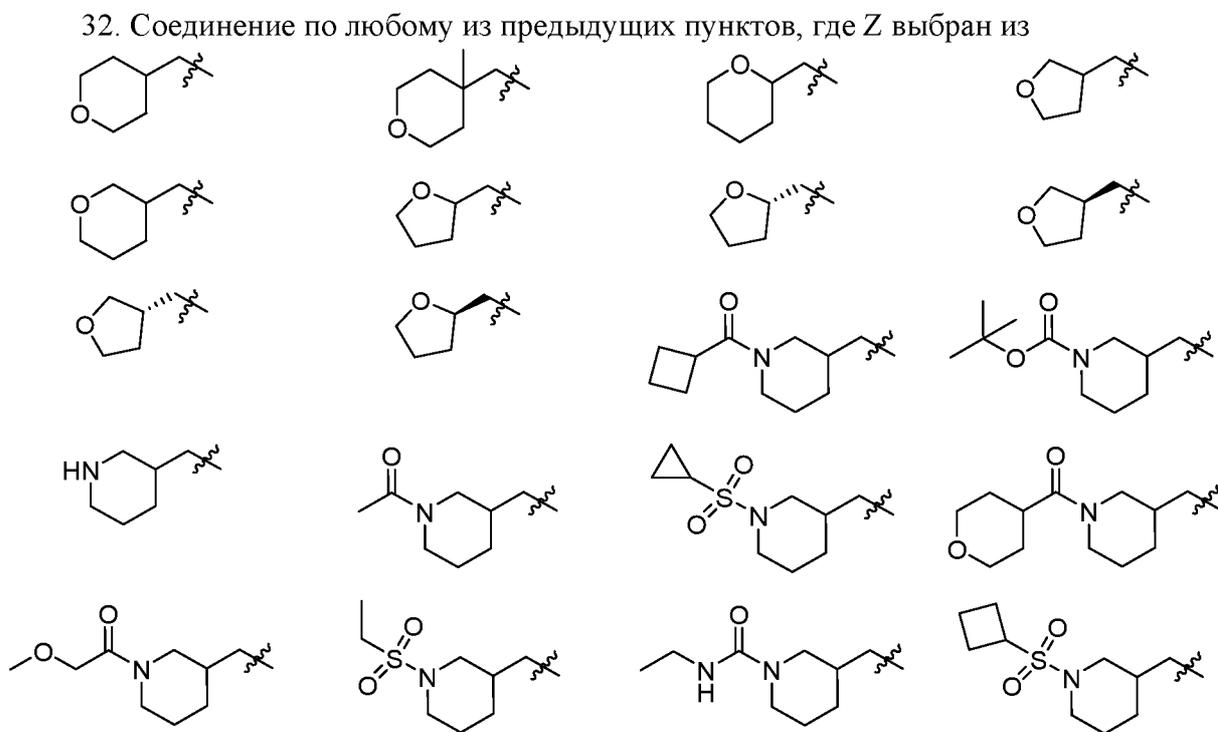
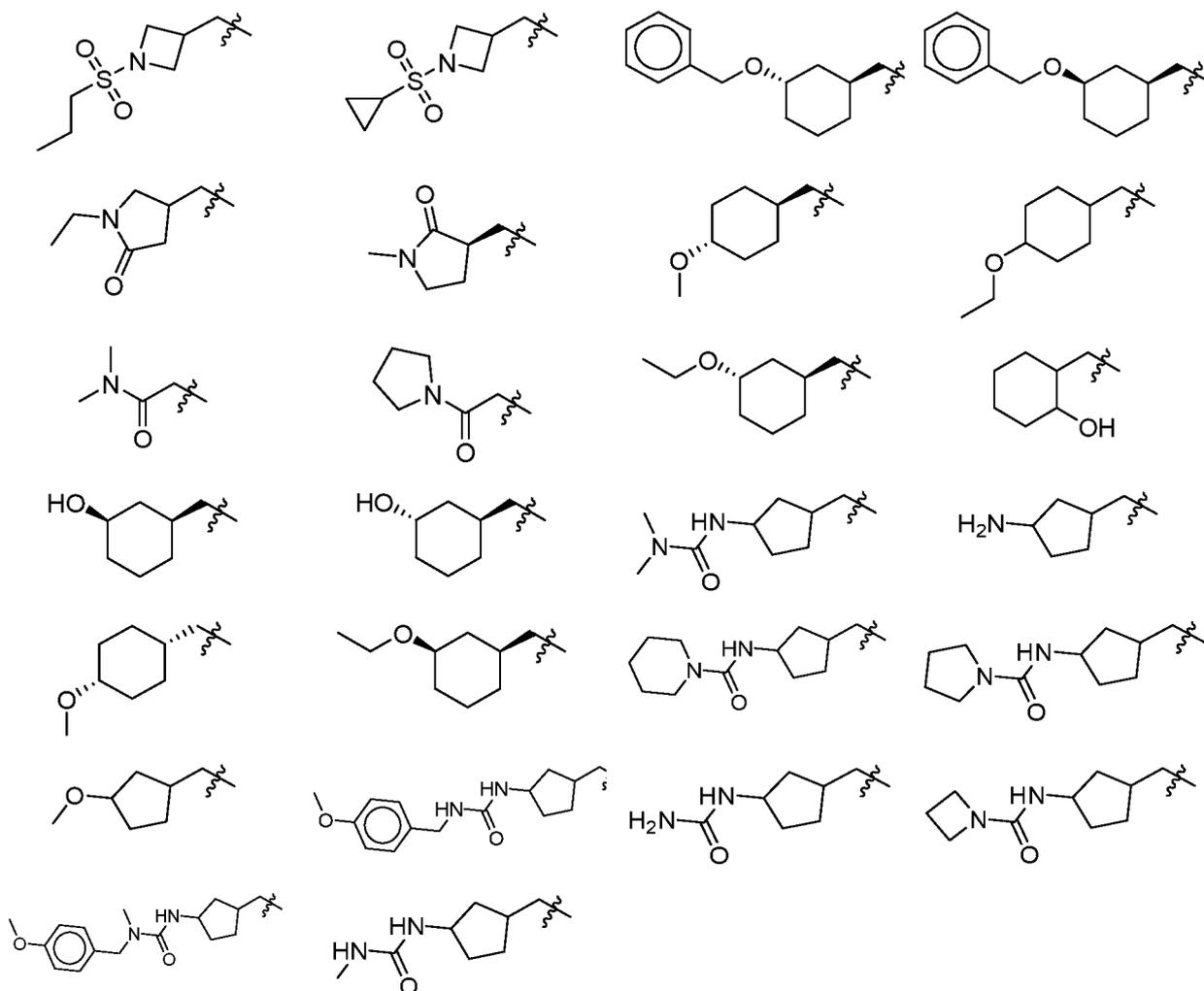
31. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Z выбран из группы, состоящей из:

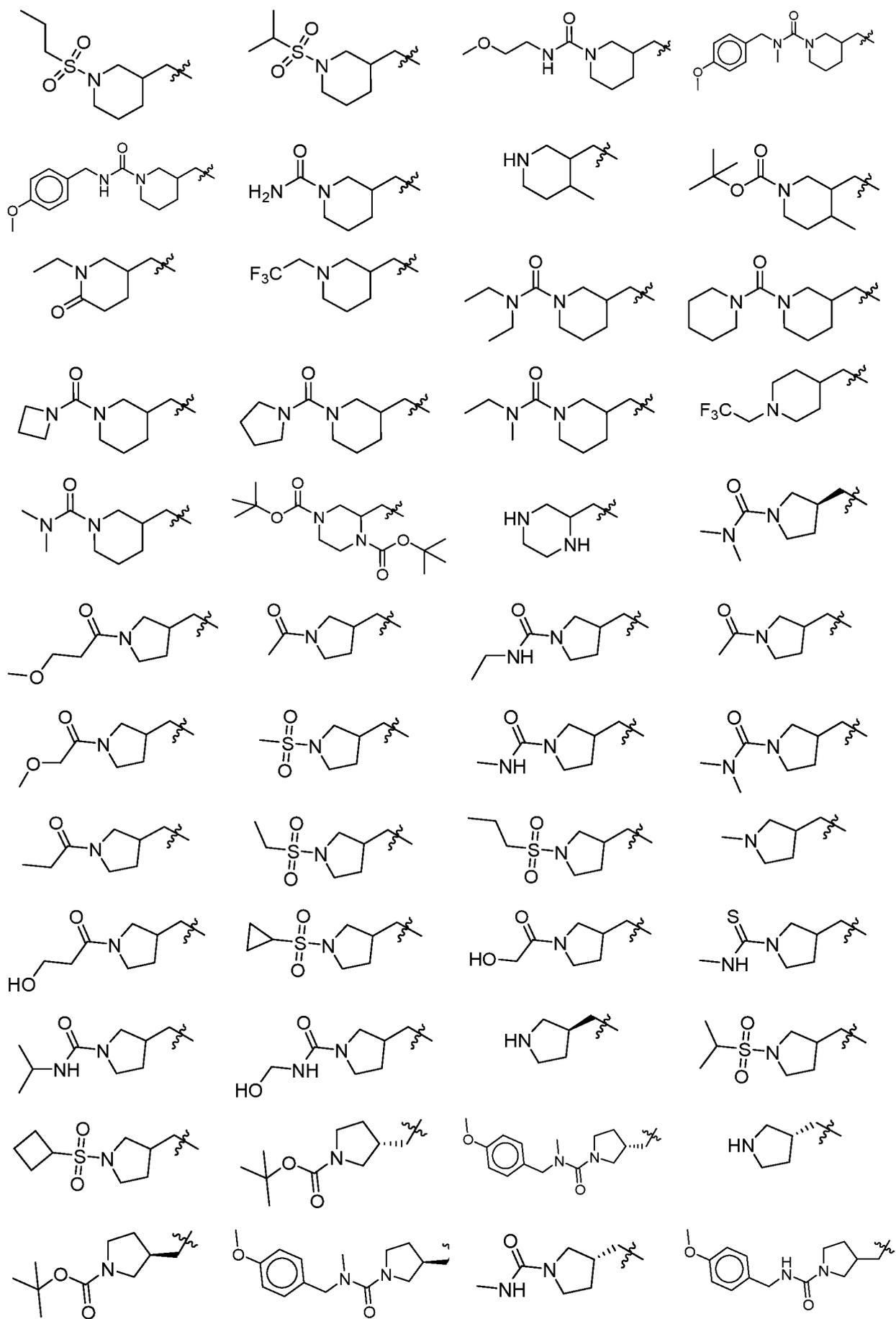


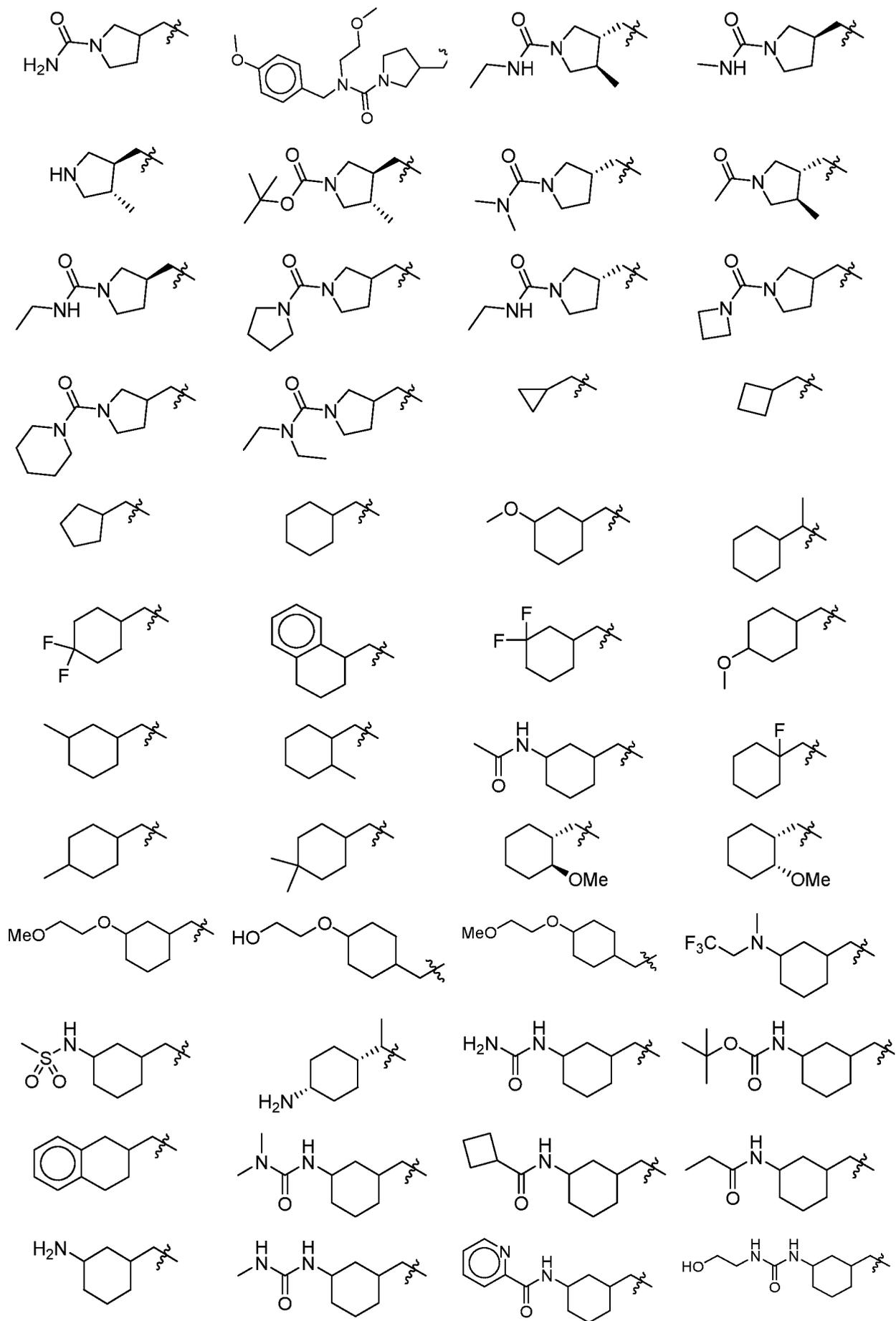


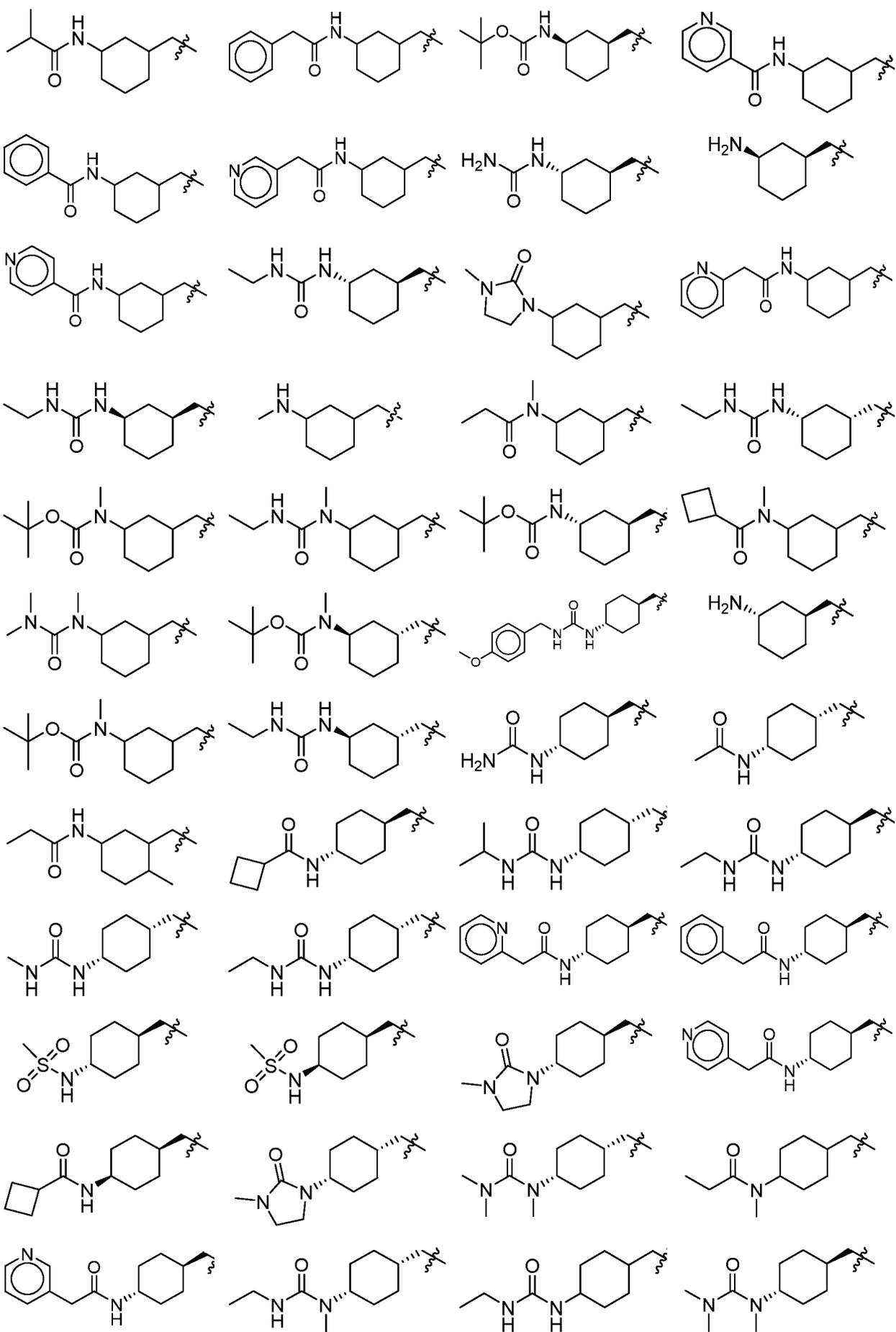


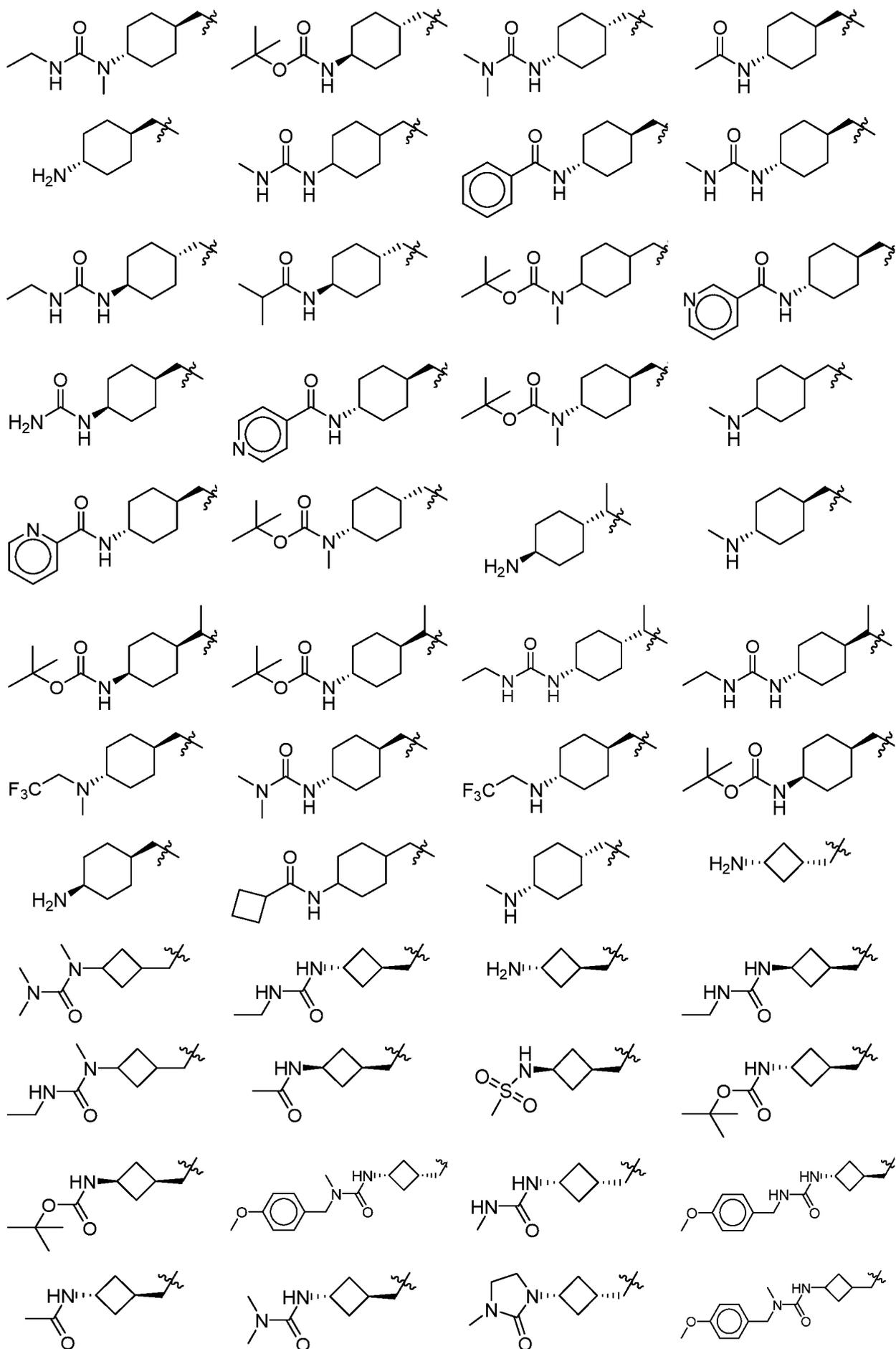


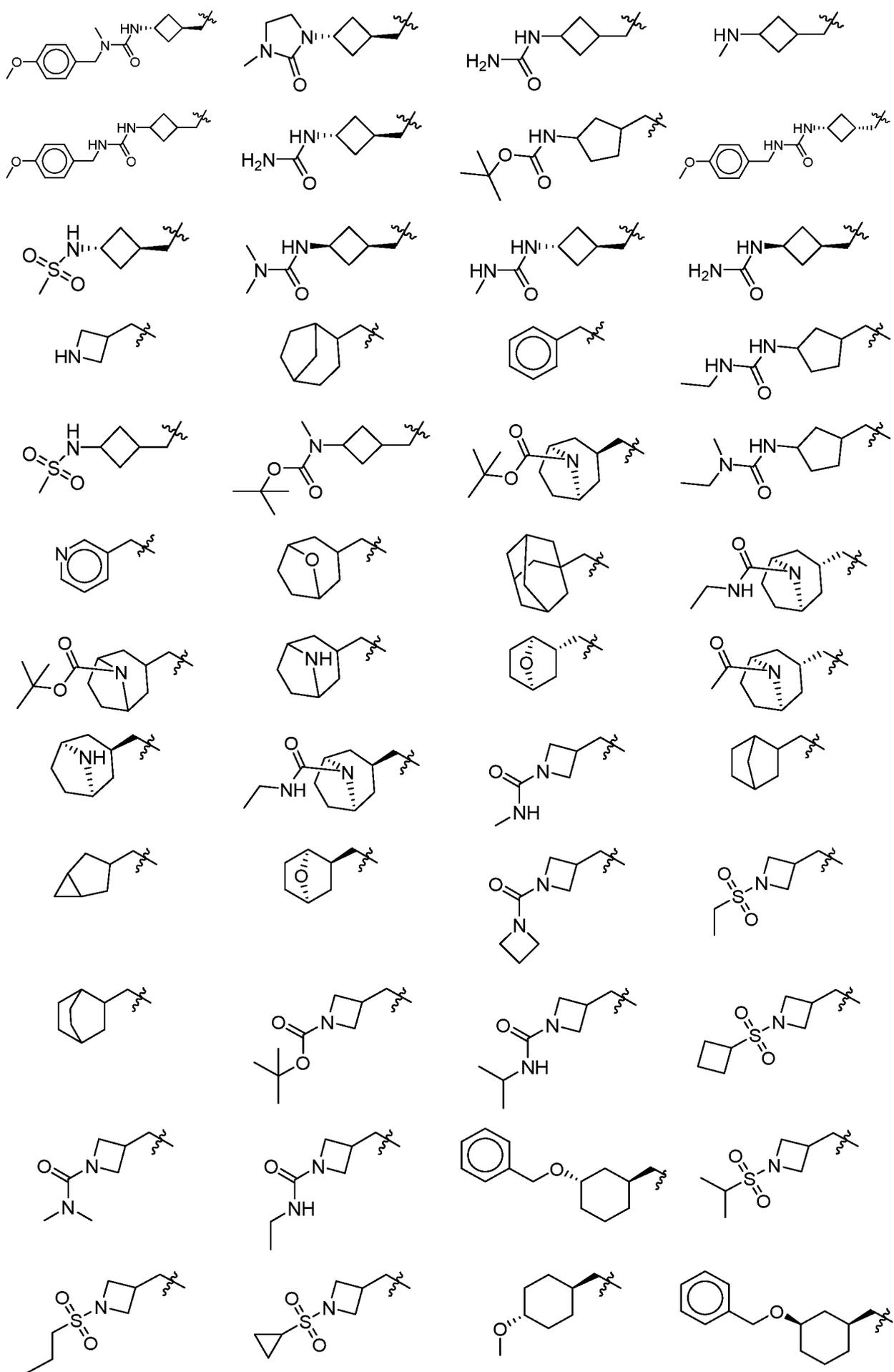


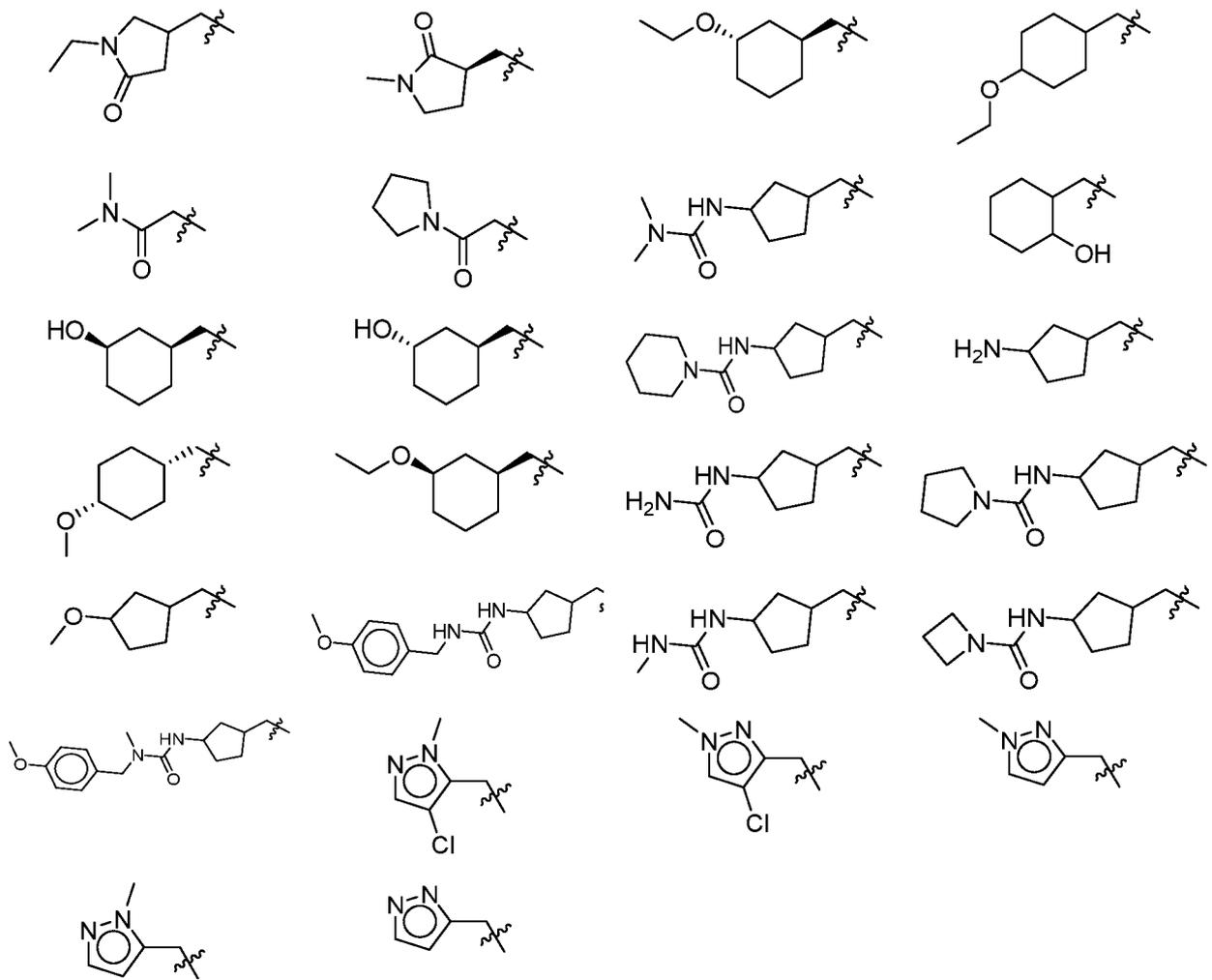












33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из **таблицы 1**, или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из **таблицы 2**, или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

36. Композиция по п. 35 в комбинации с дополнительным терапевтическим средством.

37. Композиция по п. 36, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой противораковое терапевтическое средство.

38. Способ ингибирования гистонацетилтрансферазной активности по меньшей мере одной КАТ семейства MYST, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или композиции по любому из пп. 35-37 в биологический образец или пациенту.

39. Способ по п. 38, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8.

40. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-7.

41. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-8.
42. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-6А.
43. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-5.
44. Способ селективного ингибирования ацетилтрансферазной активности КАТ-7 по сравнению с по меньшей мере одной из КАТ-5, КАТ-6А и КАТ-8, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или композиции по любому из пп. 35-37 в биологический образец или пациенту, нуждающемуся в этом.
45. Способ лечения заболевания или нарушения, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или композиции по любому из пп. 35-37 пациенту.
46. Способ по п. 45, где заболевание или нарушение ассоциировано с по меньшей мере одной КАТ семейства MYST.
47. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8.
48. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-7.
49. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-8.
50. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-6А.
51. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-5.
52. Способ по любому из предыдущих пунктов, где заболевание или нарушение представляет собой рак.
53. Способ лечения опухоли, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-34 или композиции по любому из пп. 35-37 пациенту.
54. Способ по п. 53, где опухоль представляет собой солидную опухоль.
55. Соединение по любому из пп. 1-34 или композиция по любому из пп. 35-37 для применения в ингибировании гистонацетилтрансферазной активности по меньшей мере одной КАТ семейства MYST в биологическом образце или у пациента.
56. Способ по п. 55, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8.
57. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-7.
58. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ

семейства MYST представляет собой КАТ-8.

59. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-6А.

60. Способ по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-5.

61. Соединение по любому из пп. 1-34 или композиция по любому из пп. 35-37 для применения в селективном ингибировании ацетилтрансферазной активности КАТ-7 по сравнению с по меньшей мере одной из КАТ-5, КАТ-6А и КАТ-8 в биологическом образце или у пациента.

62. Соединение по любому из пп. 1-34 или композиция по любому из пп. 35-37 для применения в лечении заболевания или нарушения.

63. Соединение или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где заболевание или нарушение ассоциировано с по меньшей мере одной КАТ семейства MYST.

64. Соединение или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-5, КАТ-6А, КАТ-7 и/или КАТ-8.

65. Соединение или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-7.

66. Соединение или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-8.

67. Соединение или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-6А.

68. Соединение или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере одна КАТ семейства MYST представляет собой КАТ-5.

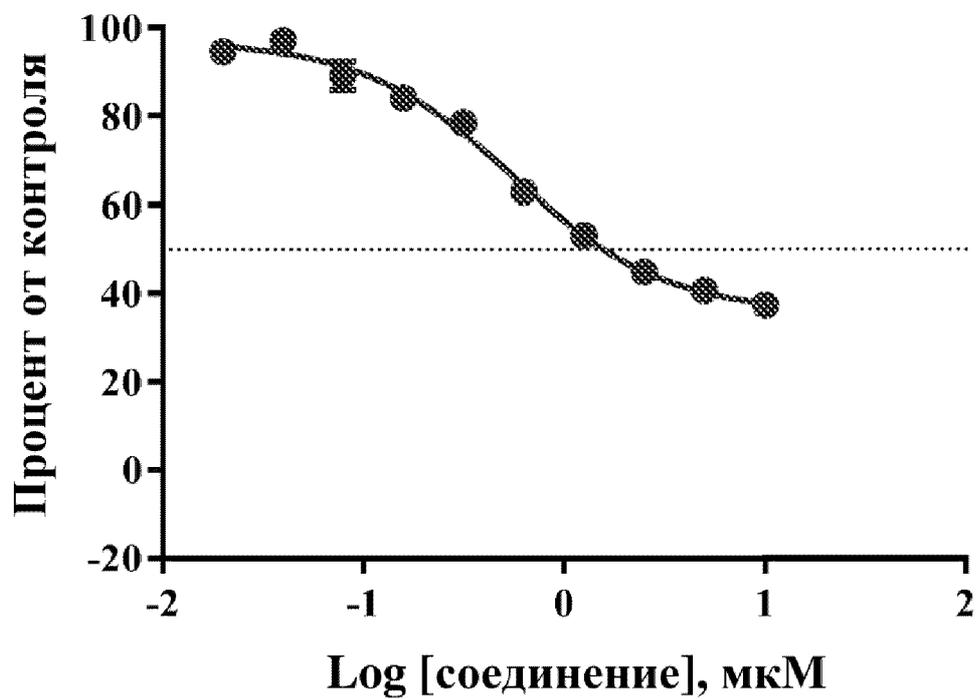
69. Соединение или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где заболевание или нарушение представляет собой рак.

70. Соединение по любому из пп. 1-34 или композиция по любому из пп. 35-37 для применения в лечении опухоли у пациента.

71. Соединение или композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где опухоль представляет собой солидную опухоль.

По доверенности

1/1



Относительное значение
IC₅₀ в мкМ

	3 ч.
IC ₅₀	0,5627

Фиг. 1