

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038388

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.19

(51) Int. Cl. A61K 31/535 (2006.01)

(21) Номер заявки
201892083

(22) Дата подачи заявки
2017.03.15

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ МЕНИНА-MLL И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/309,372; 62/334,369; 62/431,389;
62/446,640

(56) "Pubchem CID 88912571", Create Date: 13 February 2015 (13.02.2015), Date Accessed: 10 July 2017 (10.07.2017); pg. 4, compound listed
US-A1-20160046647
US-A1-20110065690
WO-A1-2013072694

(32) 2016.03.16; 2016.05.10; 2016.12.07;
2017.01.16

(33) US

(43) 2019.04.30

(86) PCT/US2017/022564

(87) WO 2017/161028 2017.09.21

Shi et al. "Structural insights into inhibition of the bivalent menin-MLL interaction by small molecules in leukemia", Blood. 29 November 2012 (29.11.2012), vol. 120, pg. 4461-4469; entire document

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

КУРА ОНКОЛОДЖИ, ИНК.; ЗЕ
РЕДЖЕНТС ОФ ЗЕ ЮНИВЕРСИТИ
ОФ МИЧИГАН (US)

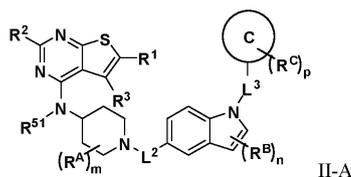
(72) Изобретатель:

Бу Тао, Ли Ляньшэн, Ван И, Рен
Пингда, Грембека Иоланта, Сирпики
Томаш, Клоссовски Шимон, Поллок
Джонатан, Боркин Дмитрий (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы II-A и их применению в способах ингибирования взаимодействия менина с MLL1, MLL2 и MLL-слистыми онкопротеинами. Данные способы применимы для лечения лейкоза, солидных типов рака, диабета и других заболеваний, зависящих от активности MLL1, MLL2, слитых белков MLL и/или менина. Изобретение также относится к композициям для лечения рака.



B1

038388

038388

B1

Перекрестная ссылка

Заявка на данное изобретение испрашивает преимущество предварительной заявки США № 62/309372, поданной 16 марта 2016 г.; предварительной заявки США № 62/334369, поданной 10 мая 2016 г.; предварительной заявки США № 62/431389, поданной 7 декабря 2016 г.; и предварительной заявки США № 62/446640, поданной 16 января 2017 г., причем заявки включены в настоящее описание посредством ссылки.

Уровень техники изобретения

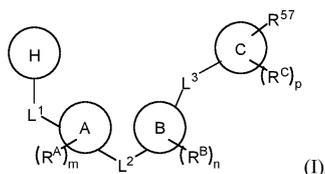
Белок лейкоза смешанной линии (mixed-lineage leukemia (MLL)) представляет собой гистоновую метилтрансферазу, критическую для эпигенетической регуляции транскрипции гена. Многие острые лейкозы, включая острый миелобластный лейкоз (acute myeloblastic leukemia (AML)), острый лимфобластный лейкоз (acute lymphoblastic leukemia (ALL)) и лейкоз смешанной линии (mixed-lineage leukemia (MLL)), характеризуются наличием химерных слитых белков MLL, которые являются следствием хромосомных транслокаций гена MLL, расположенного на хромосоме 11, полосы q23 (11q23). Химерные слитые белки MLL сохраняют приблизительно 1400 аминокислот с N-конца MLL, но слиты с одним из приблизительно 80 партнеров-белков (например, AF4, AF9, ENL, AF10, ELL, AF6, AF1p, GAS7). Слитые белки MLL не обладают исходной гистоновой метилтрансферазной активностью, связанной с C-концом MLL, и приобретают способность регулировать транскрипцию многочисленных онкогенов, включая HOX и MEIS1, что приводит к увеличению пролиферации клеток и снижению клеточной дифференцировки, что, в конечном итоге, приводит к лейкогенезу. Белок менин, который кодируется геном множественной эндокринной неоплазии (Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)), представляет собой повсеместно экспрессируемый ядерный белок, который взаимодействует с белками обработки и репарации ДНК, белками модификации хроматина и многочисленными транскрипционными факторами (Agarwal et al., *Norm Metab Res*, 2005, 37(6):369-374). Ассоциирование менина с N-концом слитых белков MLL необходимо для наблюдаемой онкогенной активности слитых белков MLL. Было показано, что данная ассоциация конститутивно активирует экспрессию онкогенов HOX и MEIS1 и нарушает пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток, что приводит к развитию лейкоза. Было показано, что, поскольку менин действует как общий онкогенный кофактор в связанных с MLL лейкозах, взаимодействие между менином и слитыми белками MLL и MLL представляет собой потенциальную химиотерапевтическую мишень.

Пациенты, особенно новорожденные, с лейкозами, несущими хромосомные транслокации гена MLL, имеют неблагоприятный прогноз с менее чем 40%-ной выживаемостью в течение пяти лет (Slany, *Haematologica*, 2009, 94(7):984-993). Для лечения таких лейкозов срочно необходима новая терапевтическая стратегия. Таким образом, низкомолекулярные ингибиторы, которые блокируют взаимодействие менин-MLL, являются ценными мишенями для лечения заболеваний, связанных со слитыми белками MLL.

Сущность изобретения

Настоящее раскрытие касается необходимости, которая существует в уровне техники, обеспечивая композиции и способы ингибирования белок-белкового взаимодействия менина с MLL1, MLL2 и MLL-слитыми онкопротеинами. Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть применимы для лечения заболеваний, зависящих от активности MLL1, MLL2, слитых белков MLL и/или менина, таких как лейкоз, солидные типы рака и диабет. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению взаимодействует нековалентно с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению ковалентно связывает менин и ингибирует взаимодействие менина с MLL.

В некоторых вариантах осуществления соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, упомянутое соединение нековалентно или ковалентно связывается с любой одной или более изоформами менина, например изоформой 1 (SEQ ID NO: 1), изоформой 2 (SEQ ID NO: 2) или изоформой 3 (SEQ ID NO: 3) менина. В определенных вариантах осуществления изобретения белок менин имеет 60% или более, 70% или более, 75% или более, 80% или более, 85% или более, 90% или более, 95% или более, или 99% или более идентичности последовательности с изоформой 1 (SEQ ID NO: 1), изоформой 2 (SEQ ID NO: 2) или изоформой 3 (SEQ ID NO: 3). В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной форме или пролекарству, где H выбран из C₅₋₁₂карбоцикла и 5-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰;

A выбран из связи, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

В выбран из C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

C представляет собой 3-12-членный гетероцикл;

L¹, L² и L³, каждый независимо, выбраны из связи, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)O-, -OC(O)N(R⁵¹)-, -C(NR⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-, -C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)-, -S(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰, причем две группы R⁵⁰, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам любого из L¹, L² или L³, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

R^A, R^B и R^C, каждый независимо, выбраны в каждом случае из R⁵⁰ или две группы R^A, две R^B группы или две R^C группы, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

m, n и p, каждый независимо, представляют собой целое число от 0 до 6;

R⁵⁰ независимо выбран в каждом случае из:

галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²);

C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C₃₋₁₂карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵⁰ независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила;

R⁵¹ независимо выбран в каждом случае из:

водорода, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C₃₋₁₂карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵¹ независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила;

R⁵² независимо выбран в каждом случае из водорода и C₁₋₂₀алкила, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, C₃₋₁₂карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом;

R⁵³ и R⁵⁴ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R⁵⁰;

R⁵⁷ выбран из:

галогена, -NO₂, -CN, -SR⁵², -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵⁸, -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)NH(C₁₋₆алкила), -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =S, =N(R⁵²); и

C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из -NO₂, -CN, -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =S и

$=N(R^{52})$; и

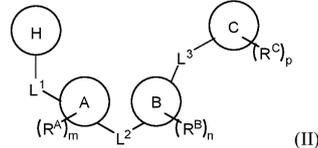
R^{58} выбран из водорода и C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом,

причем для соединения или соли формулы (I), когда С представляет собой азетидинилен, пиперидинилен или пиперазинилен и R^{57} представляет собой $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ или $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$:

р представляет собой целое число от 1 до 6; и/или

L^3 замещен одним или несколькими R^{50} , где L^3 не является $-CH_2CH(OH)-$.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (II)



или его фармацевтически приемлемой соли,

где Н выбран из C_{5-12} карбоцикла и 5-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{50} ;

А, В и С, каждый независимо, выбраны из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

L^1 и L^2 , каждый независимо, выбраны из связи, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-C(O)N(R^{51})C(O)-$, $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-OC(O)N(R^{51})-$, $-C(NR^{51})-$, $-N(R^{51})C(NR^{51})-$, $-C(NR^{51})N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)-$, $-S(O)O-$, $-S(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)-$, $-S(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{50} ;

L^3 выбран из алкилена, алкенилена и алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R^{56} и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} ;

R^A , R^B и R^C , каждый независимо, выбраны в каждом случае из R^{50} или две группы R^A , две R^B группы или две группы R^C , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

m, n и p, каждый независимо, представляют собой целое число от 0 до 6;

R^{50} независимо выбран в каждом случае из:

галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$;

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{50} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{51} независимо выбран в каждом случае из:

водорода, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{51} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

$-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{52} независимо выбран в каждом случае из водорода; и C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом;

R^{53} и R^{54} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{50} ;

R^{56} независимо выбран в каждом случае из:

$-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{59}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

причем каждый C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил в R^{56} независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{59}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

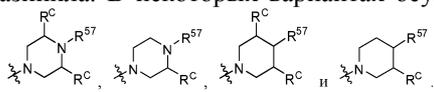
причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{56} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

дополнительно, где R^{56} необязательно образует связь с кольцом С; и

R^{59} независимо выбран в каждом случае из C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом,

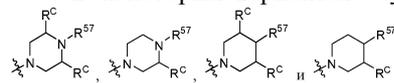
где для соединения или соли формулы (II), когда R^{56} представляет собой $-\text{CH}_3$, L^3 не замещен дополнительно $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{CN}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (II) R^C выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $=\text{O}$, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила или две группы R^C , присоединенные к различным атомам, могут вместе образовывать C_{1-3} мостик. Для соединения формулы (I) или (II) С может быть 5-12-членным гетероциклом, причем гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл выбран из пиперидинила и пиперазинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения для со-

единения формулы (I) С выбран из 

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ и $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (II), С выбран из

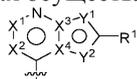


причем R^{57} выбран из $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$; и C_{1-10} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ и $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ и $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$. Для соединения формулы (I) или (II) R^C может быть выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II) Н представляет собой 5-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} ; А представляет собой 3-12-членный гетероцикл; и В представляет собой 3-12-членный гетероцикл. Для соединения формулы (I) или (II) Н может представлять собой 6-12-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения Н представляет собой тиенопиримидинил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения



Н представляет собой

X^1 и X^2 , каждый независимо, выбраны из CR^2 и N;

X^3 и X^4 , каждый независимо, выбраны из C и N;

Y^1 и Y^2 , каждый независимо, выбраны из CR^3 , N, NR^4 , O и S;

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, выбраны в каждом случае из водорода и R^{50} ;

R^4 выбран из R^{51} .

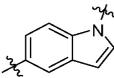
В некоторых вариантах осуществления изобретения X^3 и X^4 , каждый, представляют собой C. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^1 представляет собой CR^2 и R^2 выбран из водорода, галогена, -OH, -OR⁵², -NH₂, -N(R⁵²)₂, -CN, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкил-N(R⁵²)₂, C₁₋₃галогеналкила, C₂₋₃алкенила и C₂₋₃алкинिला. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^1 представляет собой CR^2 и R^2 выбран из водорода, галогена, -OH, -OR⁵², -NH₂, -N(R⁵²)₂, -CN, C₁₋₃алкила, -CH₂OH, -CH₂OR⁵², -CH₂NH₂, -CH₂N(R⁵²)₂, C₁₋₃алкил-N(R⁵²)₂, C₁₋₃галогеналкила, C₂₋₃алкенила и C₂₋₃алкинिला. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^2 представляет собой CR^3 и R^3 выбран из водорода, галогена, -OH, -N(R⁵²)₂, -CN, -C(O)OR⁵², C₁₋₃алкила и C₁₋₃галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C₁₋₃галогеналкил.

Для соединения формулы (I) или (II) А может представлять собой от 5 до 8-членный гетероцикл, такой как 6-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения



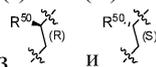
А выбран из пиперидинилена и пиперазинилена, таких как

Для соединения формулы (I) или (II) В может представлять собой 6-12-членный бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения В представляет собой индолиллен,



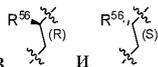
такой как , необязательно замещенный одним или несколькими R^B.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II) Н представляет собой тиенопиримидинил, замещенный одним или несколькими R⁵⁰; А выбран из пиперидинилена и пиперазинилена и В представляет собой индолиллен. Для соединения формулы (I) или (II) Н может быть замещен -CH₂CF₃. В некоторых вариантах осуществления изобретения m равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения n представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ содержит менее 10 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ представляет собой -N(R⁵¹)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L² содержит менее 10 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L² представляет собой C₁₋₄алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L² выбран из -CH₂-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -N(R⁵¹)C(O)- и -N(R⁵¹)S(O)₂-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ содержит менее 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ представляет собой C₁₋₆алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ представляет собой C₂-алкилен, замещенный по меньшей мере одним C₁₋₃алкилом или C₁₋₃галогеналкилом и, необязательно, дополнительно замещенный одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ замещен =O, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₁₋₃алкилом (циклопропил), C₁₋₃алкил(NR⁵²C(O)R⁵²) или -O(C₁₋₆алкилом). В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ замещен -CH₃. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или (II) выбрано из табл. 1.



Для соединения формулы (I) L³ может быть выбран из

Необязательно, R⁵⁰ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения



для соединения формулы (II) L³ выбран из

Необязательно, R⁵⁶ представляет собой метил. В определенных аспектах настоящее раскрытие обеспечивает по существу чистый стереоизомер соединения формулы (I) или (II).

Необязательно, стереоизомер обеспечивается по меньшей мере в 90% энантиомерным избытке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II):

Н представляет собой тиенопиримидинил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰;

А представляет собой 3-12-членный гетероцикл;

В представляет собой 6-12-членный бициклический гетероцикл;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

n представляет собой целое число от 1 до 3.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I):

H представляет собой тиенопиримидинил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰;

A выбран из пиперидинилена и пиперазинилена;

V представляет собой индолиллен;

L¹ и L², каждый независимо, выбраны из -O-, -S-, -NH- и -CH₂-;

L³ выбран из связи, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)O-, -OC(O)N(R⁵¹)-, -C(NR⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-, -C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)-, -S(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰, где две группы R⁵⁰, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам L³, могут вместе необязательно образовывать кольцо;

R^A, R^B и R^C, каждый независимо, выбраны в каждом случае из R⁵⁰ или две группы R^A, две группы R^B или две группы R^C, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут образовывать кольцо;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

n представляет собой целое число от 1 до 3;

p представляет собой целое число от 0 до 6;

R⁵⁷ выбран из:

-S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵⁸, -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)NH(C₁₋₆алкила), -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂; и

C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из -NO₂, -CN, -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)R⁵²)₂, =S и =N(R⁵²); и

R⁵⁸ выбран из водорода и C₁₋₂₀алкила, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, C₃₋₁₂карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (II):

H представляет собой тиенопиримидинил, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰;

A выбран из пиперидинилена и пиперазинилена; V представляет собой индолиллен;

L¹ и L², каждый независимо, выбраны из -O-, -S-, -NH- и -CH₂-; L³ выбран из C₁₋₆алкилена, C₂₋₆алкенилена и C₂₋₆алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R⁵⁶ и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R⁵⁰;

R^A, R^B и R^C, каждый независимо, выбраны в каждом случае из R⁵⁰, или две группы R^A, две группы R^B или две группы R^C, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

n представляет собой целое число от 1 до 3;

p представляет собой целое число от 0 до 6;

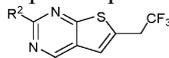
R⁵⁶ независимо выбран в каждом случае из:

-OR⁵⁹, =O, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, причем каждый C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил и C₂₋₁₀алкинил в R⁵⁶ независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵⁹, -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

причем каждый C₃₋₁₂карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵⁶ независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵⁹, -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила; и дополнительно, где R⁵⁶ необязательно образует связь с кольцом C; и

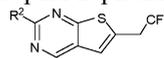
R^{59} независимо выбран в каждом случае из C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом.

Для соединения формулы (I) R^{57} может быть выбран из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, таких как $-S(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)_2NHCH_3$. Для соединения формулы (II) C может быть замещен $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ или $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения



формулы (I) или (II) H представляет собой и R^2 выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила.

Необязательно, R^2 выбран из $-NH_2$, $-CH_3$ и $-NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобре-



тения для соединения формулы (I) или (II) H представляет собой и R^2 выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- OR^{52} , C_{1-3} алкил- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} алкил- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила.

Необязательно, R^2 выбран из $-NH_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$ и $-NHCH_3$. Для соединения формулы (I)

или (II) L^3 может быть выбран из и .

В некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение или соль формулы (I) или (II) и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция составлена для инъекции.

В определенных аспектах настоящее раскрытие обеспечивает способ ингибирования взаимодействия менина с одним или более MLL1, MLL2, слитым белком MLL и MLL с частичной тандемной дупликацией (MLL Partial Tandem Duplication), включающий контактирование менина с эффективным количеством соединения или соли формулы (I) или (II). В определенных аспектах настоящее раскрытие обеспечивает способ ингибирования взаимодействия менина с MLL, включающий контактирование менина с эффективным количеством соединения или соли формулы (I) или (II), где ингибирование взаимодействия подтверждается снижением экспрессии представляющего интерес гена слитого белка MLL. В определенных аспектах настоящее раскрытие обеспечивает способ стабилизации менина, включающий контактирование менина с соединением или солью формулы (I) или (II).

При осуществлении любого из рассматриваемых способов по изобретению, представляющий интерес ген слитого белка MLL может быть HOXA9, DLX2 или MEIS1. Контактное взаимодействие может включать контакт с клеткой, которая экспрессирует менин. В некоторых вариантах осуществления изобретения способ включает введение второго терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения контактирование происходит *in vitro*.

В определенных аспектах настоящее раскрытие обеспечивает способ лечения заболевания или состояния, связанного со слитыми белками MLL, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения или соли формулы (I) или (II). В определенных аспектах настоящее раскрытие представляет способ лечения заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения или соли формулы (I) или (II). В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или состояние включают лейкоз, гематологическую злокачественную опухоль, рак с солидной опухолью, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак печени, опухоль головного мозга или диабет. В некоторых вариантах осуществления изобретения лейкоз включает в себя AML, ALL, лейкоз смешанной линии (Mixed Lineage Leukemia) или лейкоз с частичными тандемными дупликациями белка MLL (Partial Tandem Duplications of MLL).

В определенных аспектах настоящее раскрытие обеспечивает способ лечения расстройства, опосредованного хромосомной перегруппировкой на хромосоме 11q23 у нуждающегося в этом субъекта, причем данный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соли соединения формулы (I) или (II). В определенных аспектах настоящее раскрытие обеспечивает способ лечения расстройства, опосредованного взаимодействием между менином и другим белком, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту, терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы (I) или (II). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является человеком.

В определенных аспектах настоящее раскрытие обеспечивает набор, содержащий описанную в данном изобретении фармацевтическую композицию и инструкции для применения композиции для лечения субъекта, страдающего болезнью или состоянием, опосредованным взаимодействием между менином и другим белком.

Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

Новые признаки изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Более полное понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет получено со ссылкой на следующее подробное описание, в котором представлены иллюстративные варианты выполнения изобретения, в которых используются принципы изобретения, и сопровождающие их чертежи.

Фиг. 1 представляет собой аминокислотную последовательность человеческого менина, изоформы 1 (SEQ ID NO: 1).

Фиг. 2 представляет собой аминокислотную последовательность человеческого менина, изоформы 2 (SEQ ID NO: 2).

Фиг. 3 представляет собой аминокислотную последовательность человеческого менина, изоформы 3 (SEQ ID NO: 3).

На фиг. 4 изображено изменение объема опухолей MV4;11 у мышей, пролеченных носителем и соединением.

На фиг. 5 изображена люминесценция опухолей MV4;11-luc в ксенотрансплантационных мышинных моделях лейкоза MLL после 6 дней лечения.

На фиг. 6 изображены изменения экспрессии генов DLX2, HOXA9, MEIS1 и CD11B в образцах костного мозга, взятых у пролеченных носителем и соединением мышей, показанных на фиг. 5.

На фиг. 7 изображена кривая выживаемости пролеченных носителем и соединением мышей с опухолями MV4;11-luc.

На фиг. 8 изображено изменение объема опухолей MV4;11 у мышей, пролеченных носителем и соединением.

На фиг. 9 изображены изменения экспрессии генов HOXA9, MEIS1 и CD11B в образцах костного мозга, взятых у мышей, пролеченных носителем и соединением.

На фиг. 10 изображена кривая выживаемости мышей, пролеченных носителем и соединением, с опухолями MOLM13.

На фиг. 11 изображена люминесценция опухолей MV4;11-luc в ксенотрансплантационных мышинных моделях лейкоза MLL, пролеченных носителем и соединением, после 6 дней лечения.

На фиг. 12 изображены изменения экспрессии генов HOXA9, MEIS1 и CD11B в образцах костного мозга, взятых у пролеченных носителем и соединением мышей, показанных на фиг. 11.

На фиг. 13 изображена кривая выживаемости мышей, пролеченных носителем и соединением, с опухолями MOLM13.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится это изобретение.

"Слитый белок MIX" относится к белку с N-концевым фрагментом белка MLL, слитым с белком-партнером. Неограничивающие примеры белка-партнера включают 11q23, 11q23.3, 11q24, 1p13.1, 1p32 (EPS15), 21q22, 9p13.3, 9p22 (MLLT3/AF9), ABI1, ABI2, ACACA, ACTN4, AFF1/AF4, AFF3/LAF4, AFF4/AF5, AKAP13, AP2A2, ARHGEF12, ARHGEF17, BCL9L, BTBD18, BUD13, C2CD3, CASC5, CASP8AP2, CBL, CEP164, CEPPOB, CREBBP, DCP1A, DCPS, EEFSEC/SELB, ELL, EPS15, FLNA, FNBP1, FOXO3, GAS7, GMPS, KIAA1524, LAMC3, LOC100131626, MAML2, ME2, MLLT1/ENL, MLLT10/AF10, MLLT11/AF1Q, MLLT3/AF9, MLLT4/AF6, MLLT6/AF17, MYH11, MYO1F, NA, NEBL, NRIP3, PDS5A, PICALM, PRPF19, PTD, RUNDC3B, SEPT11, SEPT2, SEPT5, SEPT6, SEPT9, SMAP1, TET1, TNRC18, TOP3A, VAV1 и Xq26.3 (CT45A2). Слитые белки MLL могут быть созданы посредством соединения гена, который кодирует белок MLL, и гена, который кодирует белок-партнер, приводя к появлению слитого гена. Трансляция данного слитого гена может приводить к получению одного или более полипептидов с функциональными свойствами, полученными из каждого из исходных белков.

Термин "C_{xy}" или "C_x-C_y", при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как алкил, алкенил или алкинил, включает группы, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин "C_{xy}-алкил" относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с линейной цепью и алкильные группы с разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Термины "C_{xy}-алкенил" и "C_{xy}-алкинил" относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным углеводородным группам с неразветвленной или разветвленной цепью, которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно. Если не указано иное конкретно в описании, C_{xy}-алкил, C_{xy}-алкенил или C_{xy}-алкинил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, такими как упомянутые заместители.

"Карбоцикл" относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, в котором каждый атом кольца является атомом углерода. Карбоцикл может включать 3-10-членные моноцикличе-

ские кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В некоторых вариантах осуществления изобретения карбоцикл представляет собой арил. В некоторых вариантах карбоцикл представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения карбоцикл представляет собой циклоалкенил. В иллюстративном варианте выполнения изобретения ароматическое кольцо, например фенил, может быть слито с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец с учетом валентности включена в определение карбоциклического. Примеры карбоциклов включают циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил. Если не указано иное конкретно в описании, карбоцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, такими как упомянутые заместители.

"Гетероцикл" относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, содержащему один или несколько гетероатомов. Типичные гетероатомы включают атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклы включают 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо бициклического гетероцикла может быть выбрано из насыщенного, ненасыщенного и ароматического кольца. Гетероцикл может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероцикла, с учетом валентности, такой как атом углерода или азота гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл представляет собой гетероциклоалкил. В иллюстративном варианте выполнения изобретения гетероцикл, например, пиридил, может быть слит с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном.

"Гетероарил" относится к 3-12-членному ароматическому кольцу, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, причем каждый гетероатом может быть независимо выбран из N, O и S. Как использовано в данном описании, гетероарильное кольцо может быть выбрано из моноциклических или бициклических и конденсированных или мостиковых кольцевых систем, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является ароматическим, т.е. содержит циклическую, делокализованную $(4n+2)$ п-электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероатом(ы) в гетероариле может быть необязательно окислен. Один или несколько атомов азота, если они имеются, являются необязательно кватернизованными. Гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероарила, с учетом валентности, такой как атом углерода или азота гетероарила. Примеры гетероариллов включают, но без ограничения, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндоллил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]дioxepinyl, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]-тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-бензо[h]хинолил, 5,6-бензо[h]цинолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуоро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокт[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолили, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоли[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-c]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-c]придинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если не указано иное конкретно в описании, термин "гетероарил" означает гетероарилы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, такими как упомянутые заместители.

Соединения по настоящему изобретению также включают кристаллические и аморфные формы данных соединений, фармацевтически приемлемые соли и активные метаболиты данных соединений, имеющие тот же тип активности, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, и их смеси.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут проявлять свое естественное изотопное обилие, или один или более атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим такое же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или

массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Все изотопные вариации соединений по настоящему изобретению, независимо от того, являются они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего раскрытия. Например, водород имеет три естественных изотопа, обозначаемых ^1H (протий), ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Протий является наиболее распространенным изотопом водорода в природе. Обогащение дейтерием может дать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение *in vivo* периода полувыведения и/или облучения, или может представлять собой соединение, применимое для исследования путей элиминации и обмена веществ *in vivo*. Изотопно-обогащенные соединения могут быть получены обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

"Изомеры" представляют собой различные соединения, имеющие одну и ту же молекулярную формулу. "Стереои́зомеры" представляют собой изомеры, которые отличаются только тем, как атомы расположены в пространстве. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые не являются наложенными друг на друга зеркальными изображениями. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Термин "(±)" используется для обозначения рацемической смеси, где это необходимо. "Диастереоизомеры" или "диастереомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия определяется в соответствии с RS-системой Cahn-Ingold-Prelog. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия на каждом хиральном углероде может быть определена как R или S. Разрешенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающего), в котором они вращают плоский поляризованный свет на длине волны линии D натрия. Некоторые описанные в настоящем изобретении соединения содержат один или более асимметричных центров и, таким образом, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, асимметричные центры которых могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Предполагается, что присутствующие химические вещества, фармацевтические композиции и способы включают все такие возможные стереоизомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы, смеси диастереомеров и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием стандартных способов. Оптическая активность соединения может быть проанализирована с помощью любого подходящего способа, включая, но не ограничиваясь ими, хиральную хроматографию и поляризацию, и можно определить степень преобладания одного стереоизомера над другим изомером.

Химические структурные единицы, имеющие двойные связи углерод-углерод или двойные связи углерод-азот, могут существовать в Z- или E- форме (или цис- или транс-форме). Кроме того, некоторые химические структурные единицы могут существовать в различных таутомерных формах. Если не указано иное, химические структурные единицы, описанные в настоящем изобретении, предназначены для включения всех Z-, E- и таутомерных форм.

Термин "замещенный" относится к остаткам, имеющим заместители, заменяющие водород на один или более атомов углерода или гетероатомов структуры. Понятно, что "замещение" или "замещенный" включает в себя неявное условие, что такая замена соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя и что данная замена приводит к стабильному соединению, например, которое не подвергается спонтанно трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т.д. Используемый в настоящем изобретении термин "замещенный" включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего раскрытия гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в настоящем изобретении, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем изобретении, например галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, amino, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфоамидо, сульфонил, гетероцикл, аралкил, карбоцикл, гетероцикл, циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический и гетероароматический фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем изобретении, например галоген, гидроксил, оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO₂), имино (=NH), оксимо (=N-OH), гидразино (=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)^cOR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t равно 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t равно 1 или 2); алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил и гетероарилалкил, любой из которых может быть необязательно замещен

алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, гидроксидом, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO₂), имино (=NH), оксимо (=N-OH), гидразино (=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t равно 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t равно 1 или 2); причем каждый R^a независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, гетероарила или гетероарилалкила, причем каждый R^a, с учетом валентности, может быть необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO₂), имино (=NH), оксимо (=N-OH), гидразино (=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t равно 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t равно 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t равно 1 или 2); и причем каждый R^b независимо выбран из прямой или прямой или разветвленной алкиленовой, алкениленовой или алкиниленовой цепи, и каждый R^c представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую цепь.

Специалисты в данной области техники поймут, что заместители сами по себе могут быть замещены, если это необходимо. Если конкретно не указано как "незамещенное", ссылки на химические фрагменты в настоящем изобретении понимаются как включающие замещенные варианты. Например, ссылка на "гетероарильную" группу или фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Если группы заместителей определены их обычными химическими формулами, написанными слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые могут возникнуть в результате записи структуры справа налево, например, -CH₂O-, эквивалентно -OCH₂-.

Термин "соль" или "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученным из различных органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области техники. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. К органическим кислотам, из которых могут быть получены соли, относятся, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота и т.п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т.п. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п., в частности, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль присоединения основания выбирается из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к данному количеству описанного в настоящем изобретении соединения, которое является достаточным для воздействия на предполагаемое применение, включая, но не ограничиваясь этим, лечение заболеваний, как определено ниже. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения при лечении (*in vivo*) или субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, например, массы и возраста субъекта, степени тяжести заболевания, способа введения и тому подобного, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Данный термин также относится к дозе, которая будет вызывать специфический ответ в клетках-мишенях, например, снижение адгезии тромбоцитов и/или клеточную миграцию. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретных выбранных соединений, режима дозирования, которому необходимо следовать, независимо от того, вводится ли оно в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую оно вводится, и физической системы доставки, в которой оно переносится.

Используемый в настоящем изобретении термин "лечение" или "лечить" относится к подходу для получения положительных или желаемых результатов в отношении заболевания, расстройства или состояния здоровья, включая, но не ограничиваясь этим, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под терапевтической пользой подразумевается вылечивание или облегчение основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическая польза достигается при вылечивании или улучшении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным расстройством, так что улучшение наблюдается у субъекта, несмотря на то, что субъект все еще может страдать от основно-

го расстройства. В определенных вариантах осуществления изобретения для достижения профилактической пользы композиции вводят субъекту, подверженному риску развития конкретного заболевания, или субъекту, сообщающему один или более физиологических симптомов заболевания, хотя диагноз данного заболевания, возможно, не был поставлен.

"Терапевтический эффект", как данный термин используется в настоящем изобретении, охватывает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу, как описано выше. Профилактический эффект включает в себя задержку или устранение возникновения заболевания или состояния, задержку или устранение возникновения симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или отмену прогрессирования заболевания или состояния, или любую их комбинацию.

Термины "совместное введение", "введенный в комбинации с" и их грамматические эквиваленты, как используется в настоящем изобретении, охватывают введение двух или более средств животному, включая людей, так что оба средства и/или их метаболиты присутствуют в субъекте одновременно. Совместное введение включает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба средства.

Термины "антагонист" и "ингибитор" используются взаимозаменяемо и относятся к соединению, обладающему способностью ингибировать биологическую функцию (например, активность, экспрессию, связывание, белок-белковое взаимодействие) целевого белка (например, менина, MLL1, MLL2 и/или слитого белка MLL). Соответственно, термины "антагонист" и "ингибитор" определяются в контексте биологической роли целевого белка. Хотя предпочтительные антагонисты в настоящем изобретении специфически взаимодействуют (например, связываются) с мишенью, соединения, которые ингибируют биологическую активность целевого белка, взаимодействуя с другими членами пути сигнальной трансдукции, членом которого является целевой белок, также специально включены в рамках данного определения. Предпочтительная биологическая активность, ингибированная антагонистом, связана с развитием, ростом или распространением опухоли.

Используемый в настоящем изобретении термин "агонист" относится к соединению, обладающему способностью инициировать или усиливать биологическую функцию белка-мишени, будь то путем ингибирования активности или ингибирования экспрессии целевого белка. Соответственно, термин "агонист" определяется в контексте биологической роли целевого полипептида. Хотя предпочтительные агонисты в настоящем изобретении специфически взаимодействуют (например, связываются) с мишенью, соединения, которые инициируют или усиливают биологическую активность целевого полипептида, взаимодействуя с другими членами пути сигнальной трансдукции, членом которого является целевой полипептид, также специально включены в рамках данного определения.

"Сигнальная трансдукция" представляет собой процесс, в течение которого стимулирующие или ингибирующие сигналы передаются в клетку и внутри нее, чтобы вызвать внутриклеточный ответ. Модулятор пути сигнальной трансдукции обозначает соединение, которое модулирует активность одного или более клеточных белков, сопоставленных с одним и тем же путем специфической передачи сигналов. Модулятор может усиливать (агонист) или подавлять (антагонист) активность сигнальной молекулы.

"Противораковое средство", "противоопухолевое средство" или "химиотерапевтическое средство" относится к любому средству, применимому при лечении неопластического состояния. Один класс противораковых средств включает химиотерапевтические средства. "Химиотерапия" означает введение одного или более химиотерапевтических лекарств и/или других средств больному раком различными способами, включая внутривенное, пероральное, внутримышечное, внутривнутрибрюшинное, внутривнутрипузырное, подкожное, трансдермальное, буккальное или ингаляционное или в виде суппозитория.

"Субъект" относится к животному, например млекопитающему, например человеку. Способы, описанные в настоящем изобретении, могут быть применимы как в терапевтических целях, так и в ветеринарных применениях. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является млекопитающим, и в некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является человеком. "Млекопитающее" включает людей и домашних животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики) и не домашние животные, такие как дикие животные, и т.п. "Пролекарство" предназначено для обозначения соединения, которое может быть преобразовано в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное в настоящем изобретении (например, соединение формулы (I) или (II)). Таким образом, термин "пролекарство" относится к предшественнику биологически активного соединения, который является фармацевтически приемлемым. В определенных аспектах пролекарство является неактивным при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, путем гидролиза. Пролекарство часто дает преимущества растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), p. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam); Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", (1987), A.C.S. Symposium Series, Vol. 14; и Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press), каждый из которых полностью включен в настоящем изобретении посредством ссылки. Термин "пролекарство" также подразумевает

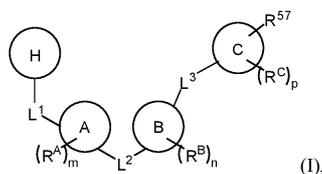
включение любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводится субъекту млекопитающего. Пролекарства активного соединения, как описано в настоящем изобретении, обычно получают путем модификации присутствующих функциональных групп в активном соединении таким образом, что модификации расщепляются либо в рутинной манипуляции, либо *in vivo* в исходное активное соединение. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильная группа, аминогруппа или меркаптогруппа связаны с любой группой, которая, когда пролекарство активного соединения вводят субъекту млекопитающего, расщепляется с образованием свободной гидроксильной группы, свободной аминогруппы или свободной меркаптогруппы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но без ограничения, ацетатные, формиатные и бензоатные производные функциональной гидроксильной группы или ацетамидные, формамидные и бензамидные производные функциональной аминогруппы в активном соединении и т.п. Термин "*in vivo*" относится к событию, которое происходит в теле субъекта. Термин "*in vitro*" относится к событию, которое происходит за пределами тела субъекта. Например, анализ *in vitro* охватывает любой анализ, проводимый вне субъекта. Анализы *in vitro* охватывают клеточные анализы, в которых используются живые или мертвые клетки. Анализы *in vitro* также охватывают бесклеточный анализ, в котором не используются интактные клетки.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное впоследствии обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает случаи, когда происходит событие или обстоятельство, и случаи, когда это не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильная группа может быть или не быть замещенной и что описание включает как замещенные арильные группы, так и арильные группы, не имеющие замещения. "Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент" включает, без ограничения, адъювант, носитель, эксципиент, регулятор сыпучести, подслащающее средство, разбавитель, консервант, красящее вещество, краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее средство, суспендирующее средство, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (United States Food and Drug Administration) как приемлемый для применения у людей или домашних животных.

Настоящее раскрытие содержит соединения для модуляции взаимодействия менина с белками, такими как MLL1, MLL2 и MLL-слитые онкопротеины. В определенных вариантах осуществления изобретения в описании представлены соединения и способы ингибирования взаимодействия менина с его сигнальными молекулами, против хода и по ходу сигнального пути, включая, но не ограничиваясь ими, MLL1, MLL2 и MLL-слитые онкопротеины. Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в способах лечения широкого спектра видов рака и других заболеваний, связанных с одним или более MLL1, MLL2, слитыми белками MLL и менином. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению ковалентно связывает менин и ингибирует взаимодействие менина с MLL. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению взаимодействует нековалентно с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в способах лечения широкого спектра заболеваний, связанных с MLL1, MLL2, слитыми белками MLL и менином. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению взаимодействует нековалентно с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению ковалентно связывает менин и ингибирует взаимодействие менина с MLL.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединению или соли, которое селективно связывается с белком менин и/или модулирует взаимодействие менина с белком MLL (например, MLL1, MLL2 или слитым белком MLL). В определенных вариантах осуществления изобретения соединение модулирует белок менин путем связывания или взаимодействия с одной или более аминокислотами и/или одним или несколькими ионами металлов. Определенные соединения могут занимать карман F9 и/или P13 менина. Связывание соединения, раскрытого в настоящем изобретении, может нарушать нисходящую передачу сигнала менином или MLL (например, MLL1, MLL2 или слитый белок MLL) по сигнальному пути. В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной форме или пролекарству, где H выбран из C₅₋₁₂карбоцикла и 5-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰,

А выбран из связи, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

В выбран из C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

С представляет собой 3-12-членный гетероцикл;

L¹, L² и L³, каждый независимо, выбраны из связи, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)O-, -OC(O)N(R⁵¹)-, -C(NR⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-, -C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)-, -S(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰, причем две группы R⁵⁰, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам любого из L¹, L² или L³, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

R^A, R^B и R^C, каждый независимо, выбраны в каждом случае из R⁵⁰ или две группы R^A, две группы R^B или две группы R^C, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

m, n и p, каждый независимо, представляют собой целое число от 0 до 6;

R⁵⁰ независимо выбран в каждом случае из:

галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²);

C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C₃₋₁₂карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵⁰ независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила;

R⁵¹ независимо выбран в каждом случае из:

водорода, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C₃₋₁₂карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵¹ независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила;

R⁵² независимо выбран в каждом случае из водорода; и C₁₋₂₀алкила, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, C₃₋₁₂карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом;

R⁵³ и R⁵⁴ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R⁵⁰;

R⁵⁷ выбран из:

галогена, -NO₂, -CN, -SR⁵², -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵⁸, -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =S, =N(R⁵²); и

C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из -NO₂, -CN, -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂,

$-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{52}$, $=\text{S}$ и $=\text{N}(\text{R}^{52})$; и

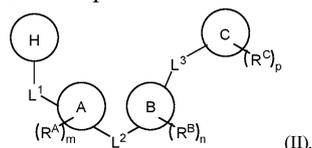
R^{58} выбран из водорода; и C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом,

где для соединения или соли формулы (I), когда С представляет собой азетидинилен, пиперидинилен или пиперазинилен и R^{57} представляет собой $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ или $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$;

р представляет собой целое число от 1 до 6; и/или

L^3 замещен одним или несколькими R^{50} , где L^3 не является $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (II)



или его фармацевтически приемлемой соли,

где Н выбран из C_{3-12} карбоцикла и 5-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{50} ;

А, В и С, каждый независимо, выбраны из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

L^1 и L^2 , каждый независимо, выбраны из связи, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{C}(\text{NR}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})-$, $-\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{OS}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{OS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{50} ;

L^3 выбран из алкилена, алкенилена и алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R^{56} и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} ;

R^A , R^B и R^C , каждый независимо, выбраны в каждом случае из R^{50} или две группы R^A , две группы R^B или две группы R^C , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

m, n и p, каждый независимо, представляют собой целое число от 0 до 6;

R^{50} независимо выбран в каждом случае из:

галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{52}$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$;

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{52}$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{50} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{52}$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{51} независимо выбран в каждом случае из:

водорода, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{52}$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{51} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из

галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{52} независимо выбран в каждом случае из водорода; и C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом;

R^{53} и R^{54} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{50} ;

R^{56} независимо выбран в каждом случае из:

$-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{59}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

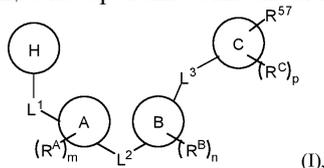
причем каждый C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил в R^{56} независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{59}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{56} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

дополнительно, где R^{56} необязательно образует связь с кольцом С; и R^{59} независимо выбран в каждом случае из C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом,

где для соединения или соли формулы (II), когда R^{56} представляет собой $-\text{CH}_3$, L^3 не замещен дополнительно $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{CN}$.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, изотопной форме или пролекарству,

где Н выбран из C_{5-12} карбоцикла и 5-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{50} ;

А выбран из связи, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

В выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

С представляет собой 3-12-членный гетероцикл;

L^1 , L^2 и L^3 , каждый независимо, выбраны из связи, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{C}(\text{NR}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})-$, $-\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{OS}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{OS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{50} , причем две группы R^{50} , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам любого из L^1 , L^2 или L^3 , вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

R^A , R^B и R^C , каждый независимо, выбраны в каждом случае из R^{50} , или две группы R^A , две группы R^B или две группы R^C , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

m , n и p , каждый независимо, представляют собой целое число от 0 до 6;

R^{50} независимо выбран в каждом случае из:

галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$,

или его фармацевтически приемлемой соли,

где Н выбран из C₅₋₁₂карбоцикла и 5-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰;

А, В и С, каждый независимо, выбраны из C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

L¹ и L², каждый независимо, выбраны из связи, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R⁵¹)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -OC(O)N(R⁵¹)-, -C(NR⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-, -C(NR⁵¹)^N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)-, -S(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰;

L³ выбран из алкилена, алкенилена и алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R⁵⁶ и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R⁵⁰;

R^A, R^B и R^C, каждый независимо, выбраны в каждом случае из R⁵⁰ или две группы R^A, две группы R^B или две группы R^C, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

m, n и p, каждый независимо, представляют собой целое число от 0 до 6;

R⁵⁰ независимо выбран в каждом случае из:

галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²);

C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C₃₋₁₂карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵⁰ независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила;

R⁵¹ независимо выбран в каждом случае из:

водорода, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C₃₋₁₂карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵¹ независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила;

R⁵² независимо выбран в каждом случае из водорода; и C₁₋₂₀алкила, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, C₃₋₁₂карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом;

R⁵³ и R⁵⁴ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R⁵⁰;

R⁵⁶ независимо выбран в каждом случае из:

-NO₂, -OR⁵⁹, -SR⁵⁹, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

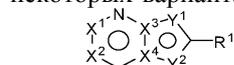
причем каждый C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил и C₂₋₁₀алкинил в R⁵⁶ независимо необязательно замещен в

каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{59}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{56} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и дополнительно, где R^{56} необязательно образует связь с кольцом С; и R^{59} независимо выбран в каждом случае из C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом,

где для соединения или соли формулы (II), когда R^{56} представляет собой $-\text{CH}_3$, L^3 не замещен дополнительно $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{CN}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II) Н представляет собой 5-12-членный гетероцикл, такой как 6-12-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения Н содержит один или несколько гетероатомов, таких как 1, 2, 3, 4, 5 или 6 кольцевых гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения Н содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых атомов азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения Н представляет собой тиенопиримидинил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения Н замещен C_{1-4} галогеналкилом, таким как $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения Н замещен одним или несколькими R^{50} (например, путем замены водорода, связанного с кольцевым атомом, связью с R^{50}). Н может быть замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более группами R^{50} . Н может быть замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^{50} , например Н, замещенный 1 или 2 группами R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения Н замещен по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения Н замещен до 6, 5, 4, 3, 2 или 1 группами R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II), Н представляет



собой , где X^1 и X^2 , каждый независимо, выбран из:

CR^2 и N;

X^3 и X^4 , каждый независимо, выбраны из С и N;

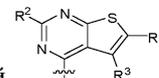
Y^1 и Y^2 , каждый независимо, выбраны из CR^3 , N, NR^4 , O и S;

R^1 , R^2 и R^3 , каждый независимо, выбраны в каждом случае из водорода и R^{50} ;

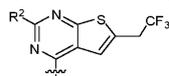
R^4 выбран из R^{51} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения X^3 и X^4 , каждый, представляют собой С. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^1 представляет собой CR^2 и R^2 выбран из водорода, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила, например, R^2 выбран из $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$ и C_1 - C_2 -алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой метил или $-\text{NHCH}_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^2 представляет N. В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^2 представляет собой CR^3 и R^3 выбран из водорода, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения Y^1 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 выбран из N, NR^4 , O и S. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_{1-3} галогеналкил, такой как $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения X^1 представляет собой CR^2 , X^2 представляет собой N, X^3 и X^4 , каждый, представляют собой С, Y^1 представляет собой S, Y^2 представляет собой CR^3 и R^1 выбран из R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения X^1 представляет собой CR^2 ; X^2 представляет собой N; X^3 и X^4 , каждый, представляют собой С; Y^1 представляет собой S; Y^2 представляет собой СН; R^1 представляет собой C_{1-3} галогеналкил и R^2 выбран из водорода, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, C_{1-3} алкил- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила.

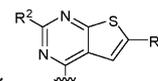
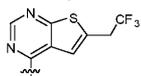
В некоторых вариантах осуществления изобретения Н представляет собой



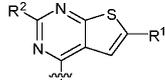
В некоторых вариантах осуществления изобретения Н представляет собой



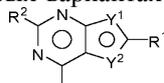
или же

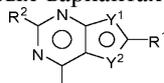


, например

В некоторых вариантах осуществления изобретения Н представляет собой  и R² выбран из водорода, галогена, -ОН, -OR⁵², -NH₂, -N(R⁵²)₂, -CN, C₁₋₃алкила, -CH₂ОН, -CH₂OR⁵², -CH₂NH₂, -CH₂N(R⁵²)₂, C₁₋₃алкил-N(R⁵²)₂, C₁₋₃галогеналкила, C₂₋₃алкенила и C₂₋₃алкинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² выбран из водорода, галогена, -ОН, алкокси (например, -OR⁵², -OCH₃, -OCH₂CH₃), аминоалкила, алкиламино, -N(R⁵²)₂ (например, NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃), -N(CH₃)₂, -CN, C₁₋₃алкила (например, -CH₃), циклопропила, C₁₋₃алкил-OR⁵² (например, -CH₂ОН, -CH₂OC(O)CH₃), C₁₋₃алкил-N(R⁵²)₂, C₁₋₃галогеналкила, C₂₋₃алкенила и C₂₋₃алкинила.

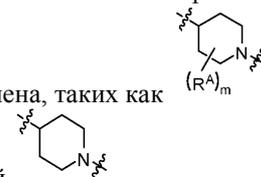
В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II) Н пред-



ставляет собой , причем R¹ выбран из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, такого как алкил и галогеналкил; R² выбран из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, такого как H, галоген, гидроксил и amino; и каждый из Y¹ и Y² независимо выбран из S, CR³, N, NR⁴ и O. В некоторых вариантах осуществления изобретения до одного из Y¹ и Y² представляет собой O или S.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II) L¹ содержит менее 20 атомов, например менее 10 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ содержит менее 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или менее 3 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или по меньшей мере 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ содержит по меньшей мере один гетероатом, например, L¹ содержит по меньшей мере один азот. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ замещен одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ выбран из связи, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, алкилена, алкенилена, гетероалкилена и гетероалкенилена. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ выбран из связи, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, C₁₋₆алкилена и C₂₋₆алкенилена, причем каждый C₁₋₆алкилен и C₂₋₆алкенилен необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ представляет собой -N(R⁵¹)-, такой как -NH-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ выбран из -O-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, C₁₋₄алкилена, C₂₋₄алкенилена и C₁₋₄гетероалкилена. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ представляет собой -N(R⁵¹)-, причем R⁵¹ выбран из водорода и алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II), А представляет собой 3-12-членный гетероцикл, такой как 5-8-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения А представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения А содержит по меньшей мере один кольцевой азот. В некоторых вари-

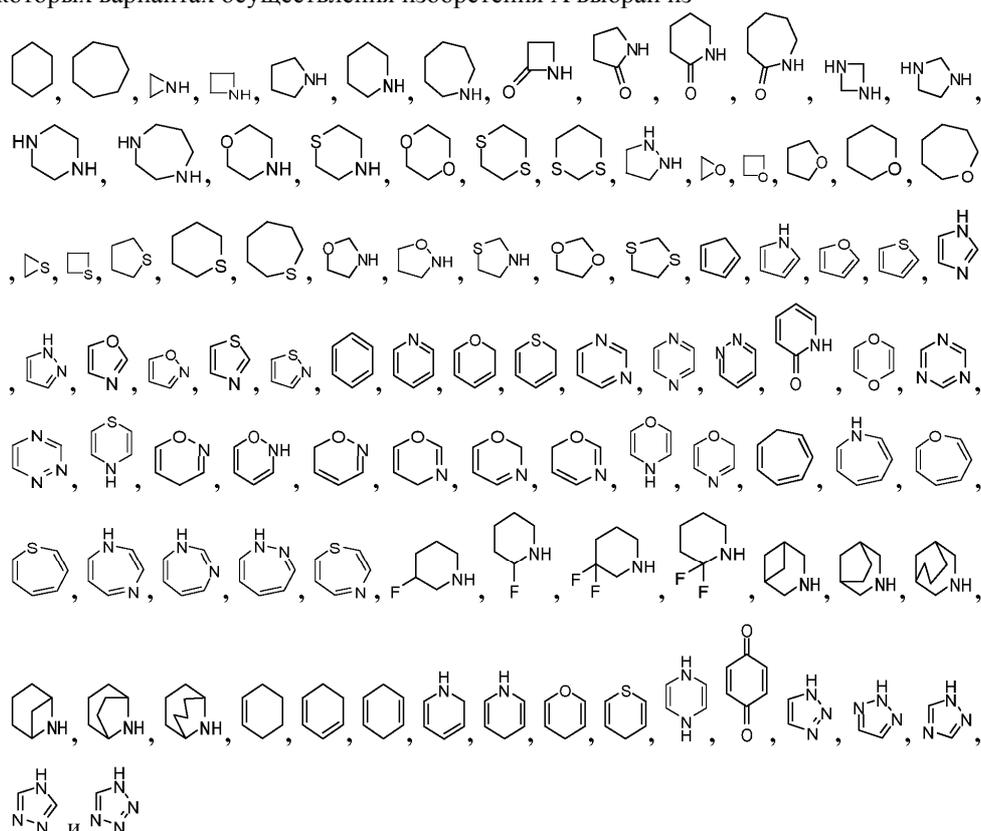
антах осуществления изобретения А выбран из пиперидинилена и пиперазинилена, таких как



В некоторых вариантах осуществления изобретения А представляет собой

В некоторых вариантах осуществления изобретения А представляет собой ароматическое, неароматическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения А выбран из арилена, циклоалкилена, гетероциклоалкилена, N-гетероциклоалкилена, гетероарилена и N-гетероарилена. В некоторых вариантах осуществления изобретения А представляет собой 5-8-членный гетероцикл, где гетероцикл содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления изобретения А выбран из , , ,



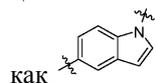
В некоторых вариантах осуществления изобретения А замещен одним или несколькими R^A (например, путем замены водорода, присоединенного к кольцевому атому, связью с R^A). А может быть замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более группами R^A . А может быть замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^A , например А, замещенный 1 или 2 группами R^A . В некоторых вариантах осуществления изобретения А замещен по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^A . В некоторых вариантах осуществления изобретения А является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения А замещен m группами R^A , где m представляет собой целое число от 0 до 6. В некоторых вариантах осуществления изобретения m равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления изобретения m равно по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления изобретения m равно до 6, 5, 4, 3, 2 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения m равно 0.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^A независимо выбран в каждом случае из галогена, гидроксила, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклизалила, гетероциклизалилокси, гетероциклизалиламино, гетероциклизалиламино, гетероциклизалилокси, арила, аралкила, ариллокси, аралкилокси, ариламины, аралкиламина, гетероарила, гетероарилалкила, гетероариллокси, гетероарилалкокси, гетероариламина и гетероарилалкиламина. В некоторых вариантах осуществления изобретения две группы R^A , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе образовывать кольцо.

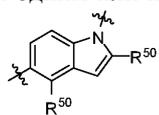
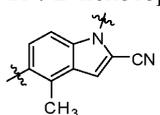
В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II), L^2 содержит менее 20 атомов, например, менее 10 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 содержит менее 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или менее 3 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или по меньшей мере 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 содержит по меньшей мере один гетероатом, например, L^2 содержит по меньшей мере один азот. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C_{1-10} алкилен, такой как C_{1-4} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 выбран из связи, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)$, $-C(O)O$, $-OC(O)$, $-C(O)N(R^{51})$, $-N(R^{51})C(O)$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})$, $-S(O)_2$, $-S(O)$, $-N(R^{51})S(O)_2$, $-S(O)_2N(R^{51})$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})$, алкилена, алкенилена, гетероалкилена и гетероалкенилена. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 выбран из связи, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)$, $-C(O)O$, $-OC(O)$,

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})$, $-\text{S}(\text{O})_2$, $-\text{S}(\text{O})$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})$ -, C_{1-6} алкилена и C_{2-6} алкенилена, причем каждый C_{1-6} алкилен и каждый C_{2-6} алкенилен необязательно замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 выбран из $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})$, C_{1-4} алкилена и C_{1-4} гетероалкилена. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})$ -, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})$ - и $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2$ -. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой $-\text{CH}_2-$.

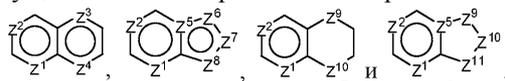
В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II), В представляет собой 3-12-членный гетероцикл, например 6-12-членный бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения В представляет собой 6-12-членный гетероцикл, где гетероцикл содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления изобретения В представляет собой 6,5- или 6,6-бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения В содержит по меньшей мере один кольцевой азот. В некоторых вариантах осуществления изобретения В представляет собой индолиллен, такой



, необязательно замещенный одним или несколькими R^B . В некоторых вариантах осуществ-

ления изобретения В представляет собой , например .

В некоторых вариантах осуществления изобретения В выбран из



где Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 , каждый независимо, выбраны из CR^7 , N и NR^9 ;

Z^5 выбран из C и N;

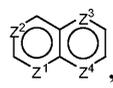
Z^6 , Z^7 и Z^8 , каждый независимо, выбраны из CR^8 , N, NR^9 , O и S;

Z^9 , Z^{10} и Z^{11} , каждый независимо, выбраны из CR^{10} , $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$, NR^{13} , O и S;

R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} и R^{12} , каждый независимо, выбраны из водорода и R^{50} ;

R^9 и R^{13} , каждый независимо, выбраны из R^{51} ,

где В может быть соединен с любым атомом кольца с L^2 или L^3 (например, путем замены водорода, соединенного с атомом кольца с соединением с L^2 или L^3).

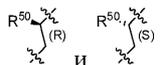
В некоторых вариантах осуществления изобретения В выбран из .

0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более группами R^B . В может быть замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^B , например, В, замещенный 1 или 2 группами R^B . В некоторых вариантах осуществления изобретения В замещен по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^B . В некоторых вариантах осуществления изобретения В замещен n группами R^B , где n представляет собой целое число от 0 до 6. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равно по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления изобретения n составляет до 6, 5, 4, 3, 2 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения n представляет собой целое число от 1 до 3.

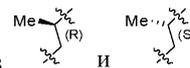
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B независимо выбран в каждом случае из галогена, гидроксила, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламина, циклоалкилалкиламино, гетероциклилалкила, гетероциклилалкилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламина, аралкиламина, гетероарила, гетероариалкила, гетероарилокси, гетероариалалкокси, гетероариламина и гетероариалалкиламина. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B независимо выбран в каждом случае из галогена, гидроксила, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероариалалкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения две группы R^B , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе образовывать кольцо.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) L^3 содержит менее 30 атомов, например менее 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 содержит менее 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или менее 3 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или по меньшей мере 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 содержит по меньшей мере один гетероатом, например L^3 содержит по меньшей мере один азот. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_{1-10} алкилен, такой как C_{1-4} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 выбран из связи, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)$, $-C(O)O$, $-OC(O)$, $-C(O)N(R^{51})$, $-N(R^{51})C(O)$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})$, $-S(O)_2$, $-S(O)$, $-N(R^{51})S(O)_2$, $-S(O)_2N(R^{51})$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})$ -, алкилена, алкенилена, гетероалкилена и гетероалкенилена. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} , причем R^{50} выбран из дейтерия, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $-OR^{52}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-CH_2CH(R^{50})-$, такой как $-CH_2CH(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения две группы R^{50} , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам L^3 , необязательно образуют мостик или кольцо, такие как циклопропильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен R^{50} , причем R^{50} образует связь с кольцом С. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен одной или более группами, выбранными из дейтерия, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $-OR^{52}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_2 -алкилен, замещенный по меньшей мере одним C_{1-3} алкилом или C_{1-3} галогеналкилом, и необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен $=O$, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-3} алкил(циклопропилом), C_{1-3} алкил($NR^{52}C(O)R^{52}$) или $-O(C_{1-6}$ алкилом).

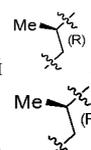
В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) L^3 выбран из



Необязательно R^{50} представляет собой метил; L^3 может быть выбран из



В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 содержит стереоцентр. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоцентр находится в R-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоцентр находится в S-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления изобретения R-изомер L^3 обеспечен по меньшей мере в 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% избытке по сравнению с S-изомером.

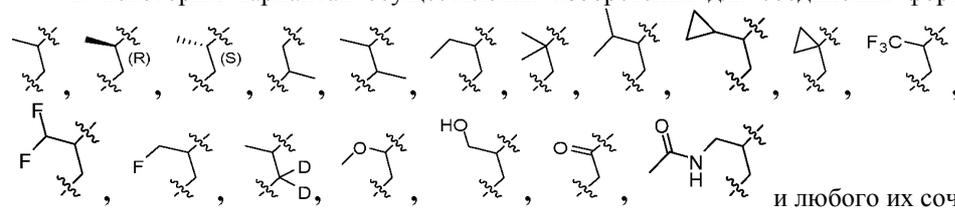
В некоторых вариантах осуществления изобретения S-изомер L^3 обеспечен по меньшей мере в 20,

30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% избытке по сравнению с R-изомером.

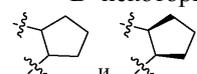
В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) С представляет собой азетидинилен, пиперидинилен или пиперазинилен; R^{57} представляет собой $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ или $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ и L^3 замещен одним или несколькими R^{50} , где L^3 не является $-CH_2CH(OH)-$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения С представляет собой азетидинилен, пиперидинилен или пиперазинилен; R^{57} представляет собой $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, or $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ и L^3 замещен C_{1-4} алкилалкилом или C_{1-4} алкилгалогеналкилом.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) L^3 выбран из

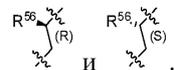


В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) L^3 выбран из

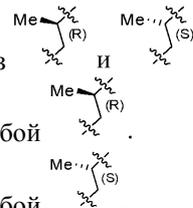


В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (II), L^3 содержит менее 30 атомов, например менее 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 содержит менее 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или менее 3 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или по меньшей мере 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_{1-10} алкилен, такой как C_{1-4} алкилен, замещенный одним или несколькими R^{56} и необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен R^{56} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 выбран из алкилена и алкенилена. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_{1-6} алкилен, замещенный одним или несколькими R^{56} , причем R^{56} выбран из дейтерия, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $-OR^{59}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_{1-4} алкилен, замещенный R^{56} , причем R^{56} образует связь с кольцом С. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $-CH_2CH(R^{56})-$, например, $-CH_2CH(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения две группы R^{56} , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам L^3 , необязательно образуют мостик или кольцо, например, циклопропильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен R^{56} , причем R^{56} образует связь с кольцом С. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен одной или более группами, выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $-OR^{59}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_{1-4} алкилен, замещенный $-CH_3$ и необязательно дополнительно замещенный R^{50} , причем R^{50} не является $-OH$, $-NH_2$ или $-CN$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_{2-} алкилен, замещенный по меньшей мере одним C_{1-3} алкилом или C_{1-3} галогеналкилом и необязательно дополнительно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен $=O$, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-3} алкил(циклопропилом), C_{1-3} алкил($NR^{52}C(O)R^{52}$) или $-O(C_{1-6}$ алкилом).

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (II) L^3 выбран из



Необязательно, R^{56} представляет собой метил. L^3 может быть выбран из



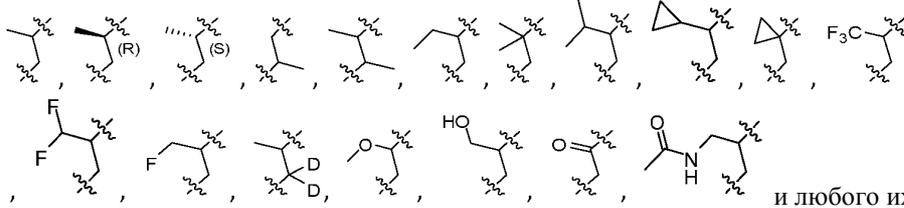
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой

В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой

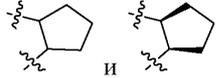
В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 содержит стереоцентр. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоцентр находится в R-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоцентр находится в S-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления изобретения R-изомер L^3 обеспечен по меньшей мере в 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% избытке по сравнению с S-изомером. В некоторых вариантах осуществления изобретения S-изомер L^3 обеспечен по меньшей мере в 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70,

75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% избытке по сравнению с R-изомером.

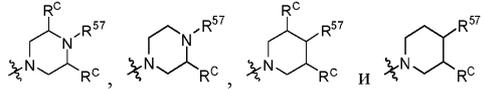
В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (II) L³ выбран из



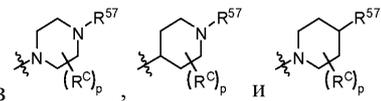
В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (II) L³ выбран из



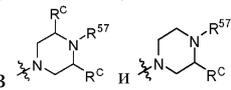
В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) С представляет собой 3-12-членный гетероцикл, такой как 5-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из 5-7-членного моноциклического гетероцикла, от 8 до 10-членного конденсированного бициклического гетероцикла и от 7 до 12-членного спироциклического гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота, например, один или два атома азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения С содержит по меньшей мере один кольцевой азот. В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из пиперидинила и пиперазина, такого как



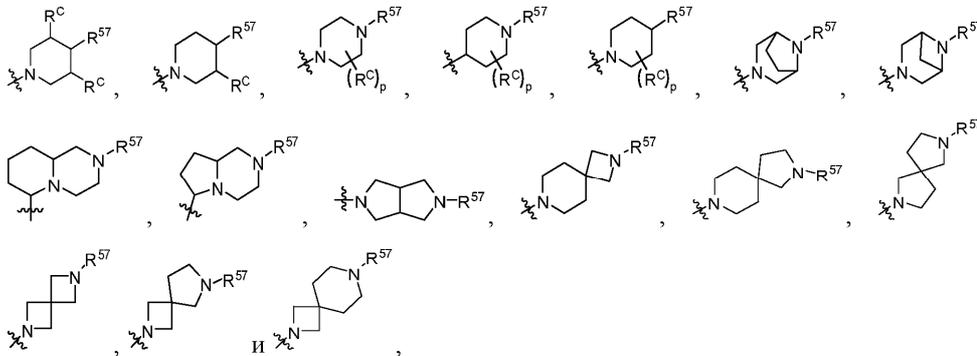
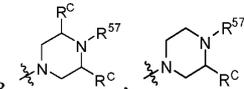
В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из



В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из

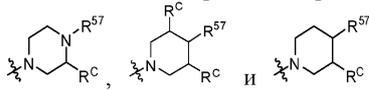


В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из



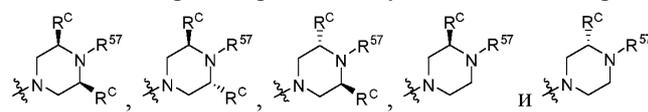
необязательно замещенного одним или несколькими R^C.

В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из



причем R⁵⁷ выбран из -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵² и C₁₋₁₀алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴ и -NR⁵²S(=O)₂R⁵². В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁵⁷ выбран из -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵⁸, -S(=O)₂N(R⁵²)₂ и -NR⁵²S(=O)₂R⁵², например, R⁵⁷ выбран из -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -NHS(=O)₂CH₃ и -S(=O)₂NHCH₃.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) С выбран из



В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) R⁵⁷ выбран из

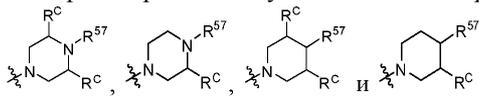
$-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)NH(C_{1-6}\text{алкила})$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$ и C_{1-6} алкилена и C_{2-6} алкенилена, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)NH(C_{1-6}\text{алкила})$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ и C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)_2NHCH_3$.

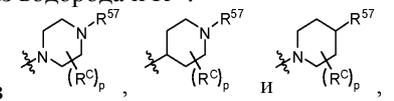
В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II) С замещен одним или несколькими R^C (например, путем замены атома водорода, соединенного с атомом кольца связью с R^C). С может быть замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более группами R^C . С может быть замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^C , например С, замещенный 1 или 2 группами R^C . В некоторых вариантах осуществления изобретения С замещен по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^C . В некоторых вариантах осуществления изобретения С является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения С замещен р группами R^C , где р представляет собой целое число от 0 до 6. В некоторых вариантах осуществления изобретения р равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления изобретения р равно по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления изобретения р составляет до 6, 5, 4, 3, 2 или 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения р равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения р равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) С представляет собой азетидинилен, пиперидинилен или пиперазинилен; R^{57} представляет собой $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ или $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ и р представляет собой целое число от 1 до 6.

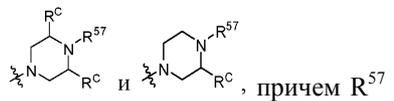
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-C(O)R^{52}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $=O$, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила или две группы R^C , присоединенные к различным атомам, могут вместе образовывать мостик C_{1-3} . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, такого как $-CH_3$.

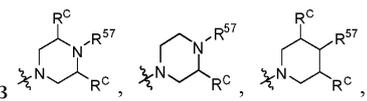
В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (II) С выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, такого как 5-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из 5-7-членного моноциклического гетероцикла, 8-10-членного конденсированного бициклического гетероцикла и 7-12-членного спироциклического гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота, например, один или два атома азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения С содержит по меньшей мере один кольцевой азот.

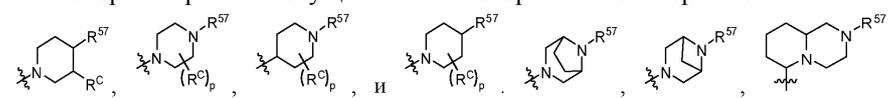
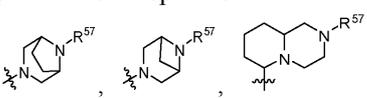
В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из пиперидинила и пиперазинила, та-

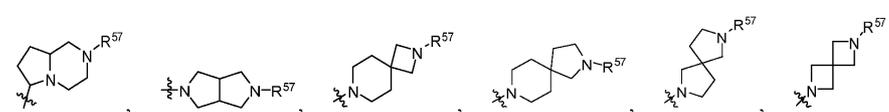
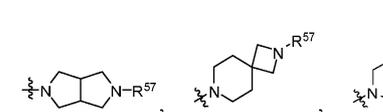
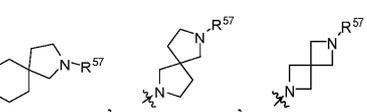
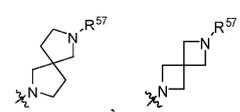
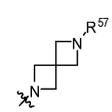
кого как  , причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} .

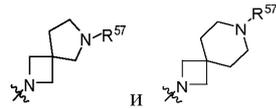
В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из  , причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из  , причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из  ,

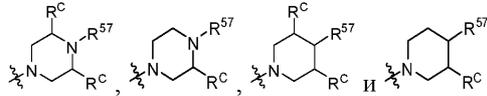
 , и  .

 ,  ,  ,  ,  , ,



, необязательно замещенного одним или несколькими R^C , причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} .

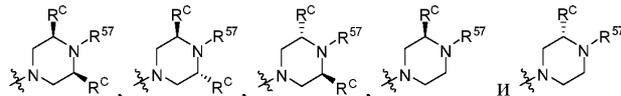
В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из



, причем R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ и C_{1-10} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, например, R^{57} выбран из $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)_2NHCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (II) С выбран из



В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II) R^C выбран из:

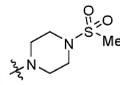
галогена, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$; и

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{1-20} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^C независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$ и $-C(O)NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из



членный гетероцикл; В представляет собой 6-12-членный бициклический гетероцикл; m представляет собой целое число от 0 до 3 и n представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения Н представляет собой 9-10-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰; А представляет собой от 5 до 7-членный гетероцикл и В представляет собой 9-членный бициклический гетероцикл, причем каждый из упомянутых гетероциклов содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения Н представляет собой 9-10-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰; представляет собой 5-7-членный гетероцикл; В представляет собой 9-членный бициклический гетероцикл и n представляет собой целое число от 1 до 3, причем каждый из упомянутых гетероциклов содержит по меньшей мере один атом азота.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) L¹ содержит менее 10 атомов, L² содержит менее 10 атомов и L³ содержит менее 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹, L² и L³, каждый, содержат по меньшей мере 1 атом, например, по меньшей мере 2 атома. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹, L² и L³, каждый независимо, выбраны из связи, -O-, -S-, -N(R⁵¹), -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹), -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹), -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹), -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, алкилена, алкенилена, гетероалкилена и гетероалкенилена. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹, L² и L³, каждый независимо, выбраны из -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -N(R⁵¹)C(O)- и -N(R⁵¹)S(O)₂-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ выбран из -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, алкилена, алкенилена, гетероалкилена и гетероалкенилена и L² и L³ независимо выбраны из C₁₋₄алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹, L² и L³, каждый независимо, выбраны из -O-, -S-, -N(R⁵¹)-; C₁₋₄алкилена и 1-4-членного гетероалкилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ представляет собой -NH-, L² представляет собой -CH₂- и L³ представляет собой C₁₋₄алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (II) L¹ содержит менее 10 атомов, L² содержит менее 10 атомов, и L³ содержит менее 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹, L² и L³, каждый, содержат по меньшей мере 1 атом, например, по меньшей мере 2 атома. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ и L², каждый независимо, выбраны из связи, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, алкилена, алкенилена, гетероалкилена и гетероалкенилена, и L³ выбран из C₁₋₁₀алкилена и C₂₋₁₀алкенилена, замещенного одним или несколькими R⁵⁶ и необязательно дополнительно замещенного одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ и L², каждый независимо, выбраны из -CH₂-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -N(R⁵¹)C(O)- и -N(R⁵¹)S(O)₂- и L³ выбран из C₁₋₁₀алкилена и C₂₋₁₀алкенилена, замещенного одним или несколькими R⁵⁶ и необязательно дополнительно замещенного одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ выбран из -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, алкилена, алкенилена, гетероалкилена и гетероалкенилена и L² представляет собой C₁₋₄алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰, и L³ представляет собой C₁₋₄алкилен, замещенный одним или несколькими R⁵⁶ и необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ и L², каждый независимо, выбраны из O-, -S-, -N(R⁵¹)-; C₁₋₄алкилена и 1-4-членного гетероалкилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰, и L³ представляет собой C₁₋₄алкилен, замещенный одним или несколькими R⁵⁶ и необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L¹ представляет собой -NH-, L² представляет собой -CH₂-, и L³ представляет собой C₁₋₄алкилен, замещенный одним или несколькими R⁵⁶ и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R⁵⁰.

В определенных аспектах для соединения формулы (I):

Н представляет собой 5-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰;

А, В и С, каждый независимо, выбраны из 3-12-членного гетероцикла;

L¹, L² и L³, каждый независимо, выбраны из связи, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)O-, -OC(O)N(R⁵¹)-, -C(NR⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-, -C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)-, -S(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰, причем две группы R⁵⁰, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам любого из L¹, L² или L³, могут вместе необязательно образовывать кольцо;

$-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

причем каждый C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил в R^{56} независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{59}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{56} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и

дополнительно, где R^{56} необязательно образует связь с кольцом С и R^{59} независимо выбран в каждом случае из C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом,

где для соединения или соли формулы (II), когда R^{56} представляет собой $-\text{CH}_3$, L^3 дополнительно не замещен $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{CN}$.

В определенных аспектах для соединения формулы (I):

Н представляет собой тиенопиримидинил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} ;

А выбран из пиперидинилена и пиперазинилена;

В представляет собой индолиллен;

L^1 и L^2 , каждый независимо, выбраны из $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$ и $-\text{CH}_2-$;

L^3 выбран из связи, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{C}(\text{NR}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})-$, $-\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{NR}^{51})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{OS}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{OS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})-$, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})-$; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{50} , причем две группы R^{50} , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам любого из L^1 , L^2 или L^3 , вместе могут образовывать мостик или кольцо;

R^A , R^B и R^C , каждый независимо, выбраны в каждом случае из R^{50} или две группы R^A , две R^B группы или две группы R^C , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать кольцо;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

n представляет собой целое число от 1 до 3;

r представляет собой целое число от 0 до 6;

R^{57} выбран из:

$-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкила})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$; и

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{S}$ и $=\text{N}(\text{R}^{52})$; и

R^{58} выбран из водорода; и C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом,

причем для соединения или соли формулы (I), когда С представляет собой азетидинил, пиперидинил или пиперазинил и R^{57} представляет собой $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ или $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$:

r представляет собой целое число от 1 до 6; и/или

L^3 замещен одним или несколькими R^{50} , причем L^3 не является $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$.

В определенных аспектах для соединения формулы (II):

Н представляет собой тиенопиримидинил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} ;

А выбран из пиперидинилена и пиперазинилена;

В представляет собой индолилен;

L^1 и L^2 , каждый независимо, выбраны из -O-, -S-, -NH- и -CH₂-;

L^3 выбран из C₁₋₆алкилена, C₂₋₆алкенилена и C₂₋₆алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R⁵⁶ и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R⁵⁰;

R^A, R^B и R^C, каждый независимо, выбраны в каждом случае из R⁵⁰ или две группы R^A, две R^B группы или две группы R^C, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

n представляет собой целое число от 1 до 3;

p представляет собой целое число от 0 до 6;

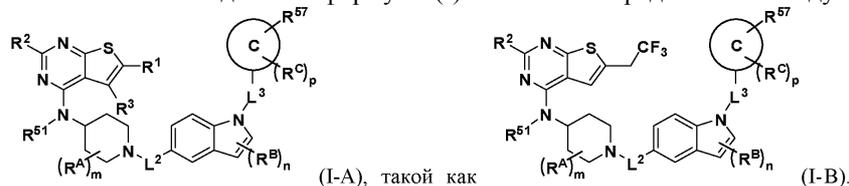
R⁵⁶ независимо выбран в каждом случае из:

-OR⁵⁹, =O, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, причем каждый C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил и C₂₋₁₀алкинил в R⁵⁶ независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵⁹, -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

причем каждый C₃₋₁₂карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵¹ независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила; и дополнительно, где R⁵⁶ необязательно образует связь с кольцом C и R⁵⁹ независимо выбран в каждом случае из C₁₋₂₀алкила, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, C₃₋₁₂карбоциклом и 3-6-членным гетероциклом,

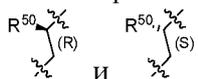
причем для соединения или соли формулы (II), когда R⁵⁶ представляет собой -CH₃, L³ дополнительно не замещен -OH, -NH₂ или -CN.

В определенных аспектах соединения формулы (I) может быть представлено следующей формулой:

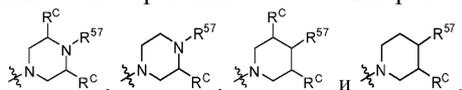


В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ выбран из R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой C₁₋₃галогеналкил, такой как -CH₂CF₃. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² выбран из R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² выбран из водорода, галогена, -OH, -OR⁵², -NH₂, -N(R⁵²)₂, -CN, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкил-OR⁵², C₁₋₃алкил-N(R⁵²)₂, C₁₋₃галогеналкила, C₂₋₃алкенила и C₂₋₃алкинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² выбран из галогена, -OH, -OR⁵², -NH₂, -N(R⁵²)₂, -CN, C₁₋₃алкила, -CH₂OH, -CH₂OR⁵², -CH₂NH₂, -CH₂N(R⁵²)₂, C₁₋₃алкил-N(R⁵²)₂, C₁₋₃галогеналкила, C₂₋₃алкенила и C₂₋₃алкинила, например, R² выбран из -OH, -OR⁵², -NH₂, -N(R⁵²)₂, -CN и C₁₋₂алкила. Необязательно, R² выбран из -NH₂, -CH₃, -OCH₃, -CH₂OH и -NHCH₃. В некоторых вариантах осуществления изобретения R³ выбран из водорода, галогена, -OH, -N(R⁵²)₂, -CN, -C(O)OR⁵², C₁₋₃алкила и C₁₋₃галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁵¹ выбран из водорода и алкила, например, R⁵¹ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^A выбран из галогена, CN-, -OR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -NR⁵²C(O)R⁵², -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, =O, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₁₋₁₀алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила и необязательно замещенного C₂₋₁₀алкинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения m равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения L² выбран из -O-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, C₁₋₄алкилена и C₁₋₄гетероалкилена. В некоторых вариантах осуществления изобретения L² представляет собой C₁₋₄алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L² представляет собой C₁₋₂алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L² выбран из -CH₂-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -N(R⁵¹)C(O)- и -N(R⁵¹)S(O)₂-. В некоторых вариантах осуществления изобретения L² представляет собой -CH₂-. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B присутствует в одном или нескольких положениях индола, например, в положении 2, 3, 4 или 6 индола. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B выбран из галогена, CN-, -OR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -NR⁵²C(O)R⁵², -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, =O, C₁₋₁₀алкила,

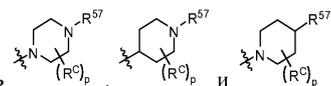
C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила и необязательно замещенного C_{2-10} алкинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B выбран из галогена, $-CN$, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, C_{1-3} алкила и необязательно замещенного C_{1-3} алкила, например R^B выбран из галогена, $-CN$, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$ и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения n представляет собой целое число от 1 до 4, например целое число от 2 до 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 выбран из C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена и C_{2-6} алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_{2-} алкилен, замещенный по меньшей мере одним C_{1-3} алкилом или C_{1-3} галогеналкилом, и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен $=O$, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-3} алкил(циклопропилом), C_{1-3} алкил($NR^{52}C(O)R^{52}$) или $-O(C_{1-6}$ алкилом). В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления



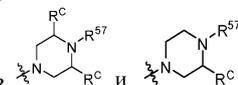
изобретения L^3 выбран из (R) и (S) , причем R^{50} является необязательно метилом. В некоторых вариантах осуществления изобретения C представляет собой 3-12-членный гетероцикл, такой как 5-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из 5-7-членного моноциклического гетероцикла, 8-10-членного конденсированного бициклического гетероцикла и 7-12-членного спироциклического гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота, например один или два атома азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения C содержит по меньшей мере один кольцевой азот. В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из пиперидинила и пиперазинила, такого как



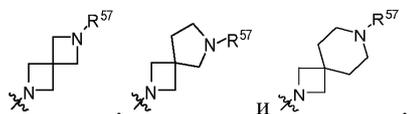
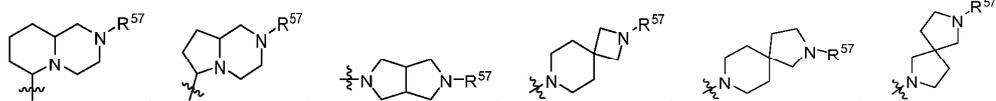
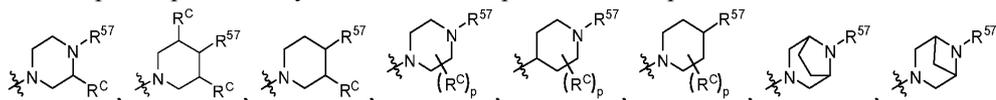
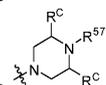
В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из



В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из

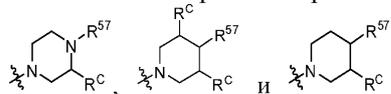


В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из



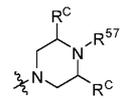
необязательно замещенного одним или несколькими R^C .

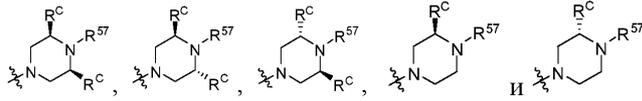
В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из



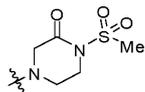
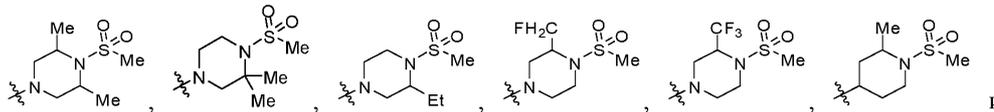
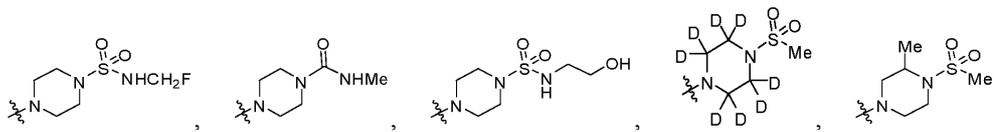
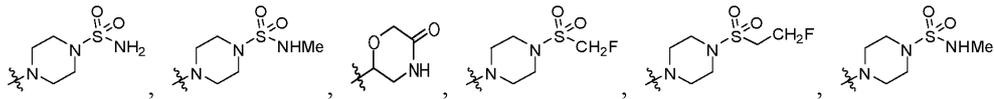
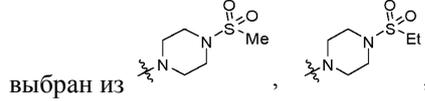
причем R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$; и C_{1-10} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, например R^{57} выбран из $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)_2NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из



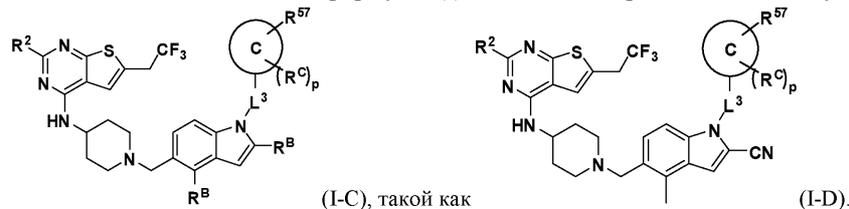


В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$ и $-C(O)NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного $N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$ или $-C(O)NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения C



В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-C(O)R^{52}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $=O$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила или две группы R^C , присоединенные к различным атомам, могут вместе образовывать мостик C_{1-3} . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, такого как $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения r выбран из целого числа от 0 до 4, например r выбран из целого числа от 0 до 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения r равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ алкила), $-C(O)NR^{53}R^{54}$, и C_{1-6} алкила и C_{2-6} алкенила, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ алкила), $-C(O)NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ и C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)_2NHCH_3$.

В определенных аспектах соединение формулы (I) может быть представлено следующей формулой:



В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- OR^{52} , C_{1-3} алкил- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из галогена, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{52}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(R^{52})_2$, C_{1-3} алкил- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила, например, R^2 выбран из $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$ и C_{1-2} алкила. Необязательно, R^2 выбран из $-NH_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$ и $-NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B

выбран из галогена, CN-, -OR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -NR⁵²C(O)R⁵², -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, =O, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, необязательно замещенного C₁₋₁₀алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₀алкенила и необязательно замещенного C₂₋₁₀алкинила.

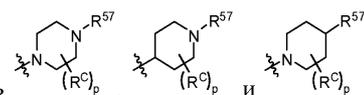
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B выбран из галогена, -CN, -OR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, C₁₋₃алкила и необязательно замещенного C₁₋₃алкила, например, R^B выбран из галогена, -CN, -OR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴ и C₁₋₂алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ выбран из C₁₋₆алкилена и C₂₋₆алкенилена и C₂₋₆алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ представляет собой C₁₋₆алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ представляет собой C₂₋₆алкилен, замещенный по меньшей мере одним C₁₋₃алкилом или C₁₋₃галогеналалкилом, и необязательно дополнительно замещенный одним или несколькими R⁵⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ замещен =O, C₁₋₆алкилом, C₁₋₆галогеналкилом, C₁₋₃алкилом (циклопропилем), C₁₋₃алкил(NR⁵²C(O)R⁵²) или -O(C₁₋₆алкилом). В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ замещен -CH₃. В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ вы-

бран из , причем R⁵⁰ необязательно является метилом. В некоторых вариантах осуществления изобретения С представляет собой 3-12-членный гетероцикл, такой как 5-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из 5-7-членного моноциклического гетероцикла, 8-10-членного конденсированного бициклического гетероцикла и 7-12-членного спироциклического гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота, например, один или два атома азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения С содержит по меньшей мере один кольцевой азот.

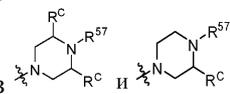
В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из пиперидинила и пиперазинила, та-

кого как .

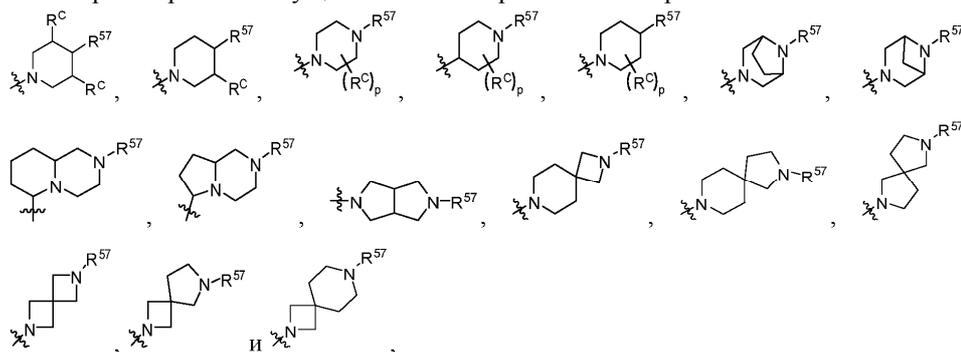
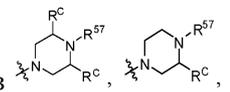
В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из



В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из



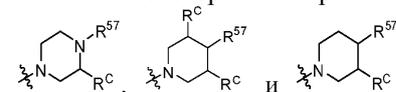
В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из



но замещенного одним или несколькими R^C.

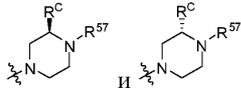
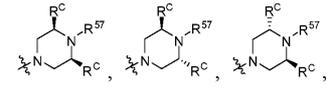
необязатель-

В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из



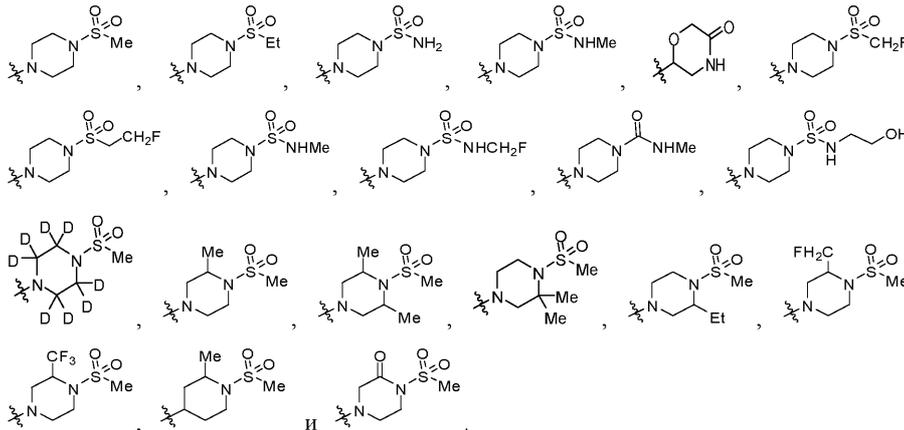
причем R⁵⁷ выбран из -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵²; и C₁₋₁₀алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴ и -NR⁵²S(=O)₂R⁵². В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁵⁷ выбран из -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵⁸, -S(=O)₂N(R⁵²)₂ и -NR⁵²S(=O)₂R⁵², например, R⁵⁷ выбран из -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -NHS(=O)₂CH₃ и -S(=O)₂NHCH₃. В некото-

рых вариантах осуществления изобретения С выбран из



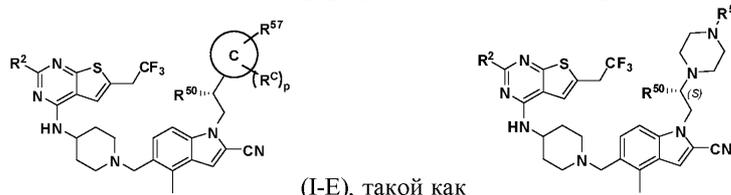
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$ и $-C(O)NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$ или $-C(O)NR^{53}R^{54}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из



В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-C(O)R^{52}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $=O$, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила или две группы R^C , присоединенные к различным атомам, могут вместе образовывать мостик C_{1-3} . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила, такого как $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения p выбран из целого числа от 0 до 4, например, p выбран из целого числа от 0 до 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения p равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ алкила), $-C(O)NR^{53}R^{54}$, и C_{1-6} алкилена и C_{2-6} алкилена, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)NH(C_{1-6}$ алкила), $-C(O)NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ и C_{1-6} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)_2NHCH_3$.

В определенных аспектах соединения формулы (I) может быть представлено следующей формулой:



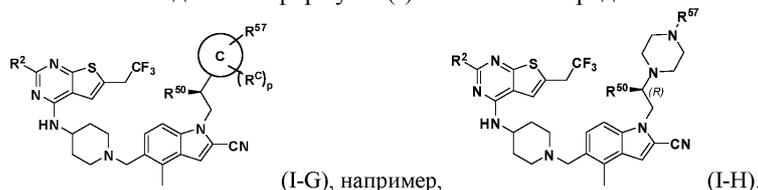
(I-E), такой как

(I-F).

В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из 5-7-членного моноциклического гетероцикла, такого как пиперидинил и пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{50} выбран из дейтерия, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $-OR^{52}$, например, R^{50} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{58}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, например, R^{57} выбран из $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)_2NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} представляет собой $-S(=O)_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{50} представляет собой метил и R^{57} представляет собой $-S(=O)_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{52}$, $-CH_2NH_2$,

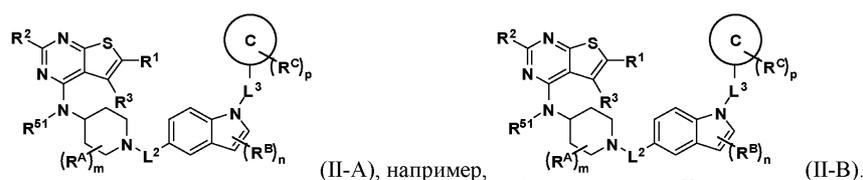
$-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, C_{1-3} алкил- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила, например, R^2 выбран из $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$ и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой метил или $-\text{NHCH}_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой H.

В определенных аспектах соединение формулы (I) может быть представлено следующей формулой:



В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из 5-7-членного моноциклического гетероцикла, такого как пиперидинил и пиперазинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{50} выбран из дейтерия, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $-\text{OR}^{52}$, например, R^{50} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ и $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, например, R^{57} выбран из $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} представляет собой $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{50} представляет собой метил и R^{57} представляет собой $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из водорода, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, C_{1-3} алкил- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила, например, R^2 выбран из $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$ и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой метил или $-\text{NHCH}_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой H.

В определенных аспектах соединение формулы (II) может быть представлено следующей формулой:



В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 выбран из R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_{1-3} галогеналкил, такой как $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из водорода, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- OR^{52} , C_{1-3} алкил- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из галогена, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, C_{1-3} алкил- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила, например R^2 выбран из $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$ и C_{1-2} алкила. Необязательно, R^2 выбран из $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ и $-\text{NHCH}_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 выбран из водорода, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{51} выбран из водорода и алкила, например, R^{51} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^A выбран из галогена, $-\text{CN}$ -, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $=\text{O}$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила и необязательно замещенного C_{2-10} алкинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения m равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 выбран из $-\text{O}$ -, $-\text{N}(\text{R}^{51})$ -, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})$ -, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2$ -, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{51})$ -, C_{1-4} алкилена и C_{1-4} гетероалкилена. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C_{1-4} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 выбран из $-\text{CH}_2$ -, $-\text{N}(\text{R}^{51})$ -, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{CH}_2$ -, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{C}(\text{O})$ - и $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{S}(\text{O})_2$ -. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой $-\text{CH}_2$ -. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B присутствует в одном или нескольких положениях индола, например в положении 2, 3, 4 или 6 индола. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B выбран из галогена, CN -, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $=\text{O}$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила и необязательно замещенного C_{2-10} алкинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B выбран из галогена, $-\text{CN}$ -, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, C_{1-3} алкила и необязательно замещенного C_{1-3} алкила, например R^B выбран из галогена, $-\text{CN}$ -, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения n представляет собой целое число от 1 до 4, например целое число

от 2 до 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равно 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 выбран из алкилена, алкенилена и алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R^{56} и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 выбран из C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена и C_{2-6} алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R^{56} и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 выбран из C_{1-6} алкилена, который замещен одним или несколькими R^{56} и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_2 -алкилен, замещенный по меньшей мере одним C_{1-3} алкилом или C_{1-3} галогеналкилом, и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен $=O$, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-3} алкил(циклопропилом), C_{1-3} алкил($NR^{52}C(O)R^{52}$) или $-O(C_{1-6}$ алкилом). В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен $-CH_3$. В некоторых

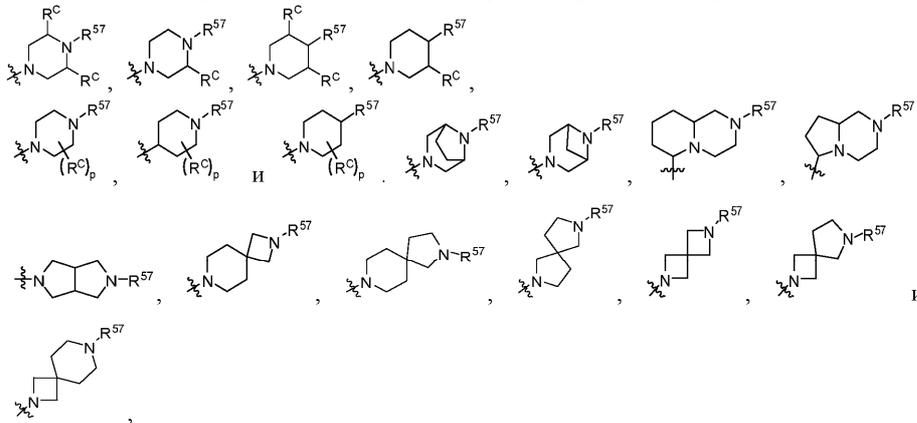
вариантах осуществления изобретения L^3 выбран из , причем R^{56} необязательно представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, такого как 5-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из 5-7-членного моноциклического гетероцикла, 8-10-членного конденсированного бициклического гетероцикла и 7-12-членного спироциклического гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота, например один или два атома азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения C содержит по меньшей мере один кольцевой азот.

В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из пиперидинила и пиперазинила, та-

кого как , причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из , причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из , причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из

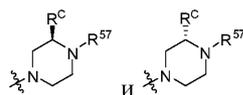


необязательно замещенного одним или несколькими R^C , причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из

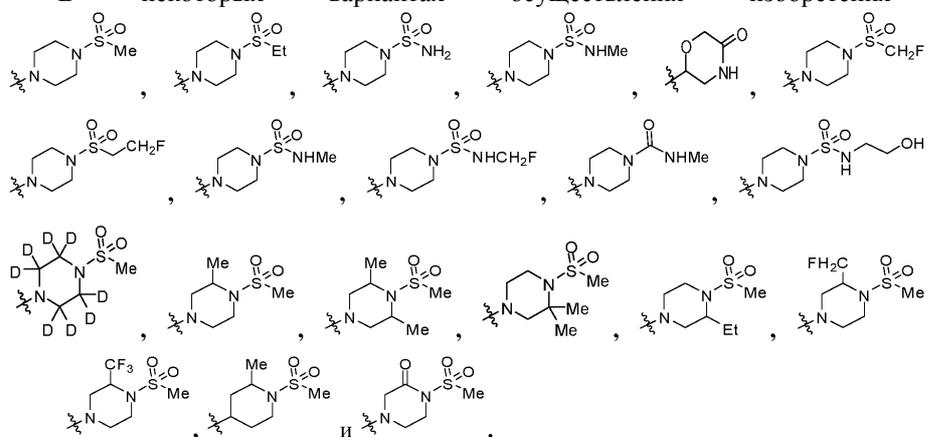
, причем R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, и C_{1-10} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, например, R^{57} выбран из $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)_2NHCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из ,

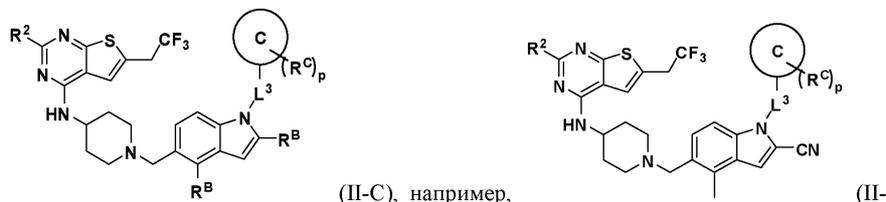


В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-C(O)R^{52}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $=O$, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила или две группы R^C , присоединенные к различным атомам, могут вместе образовывать мостик C_{1-3} . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, такого как $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения p выбран из целого числа от 0 до 4, например p выбран из целого числа от 0 до 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения p равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$ и $-C(O)NR^{53}R^{54}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$ или $-C(O)NR^{53}R^{54}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения S выбран из



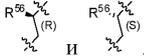
В определенных аспектах соединение формулы (II) может быть представлено следующей формулой:

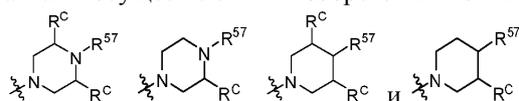


D).

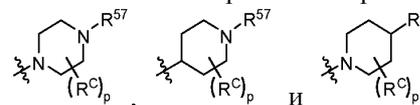
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- OR^{52} , C_{1-3} алкил- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из галогена, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{52}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(R^{52})_2$, C_{1-3} алкил- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} алкил- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила, например, R^2 выбран из $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$ и C_{1-2} алкила. Необязательно, R^2 выбран из $-NH_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$ и $-NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B выбран из галогена, CN , $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $=O$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, необязательно замещенного C_{1-10} алкила, необязательно замещенного C_{2-10} алкенила и необязательно замещенного C_{2-10} алкинила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^B выбран из галогена, $-CN$, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, C_{1-3} алкила и необязательно замещенного C_{1-3} алкила, например R^B выбран из галогена, $-CN$, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$ и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 выбран из алкилена, алкенилена и алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R^{56} и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 выбран из C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена и C_{2-6} алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R^{56} и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 выбран из C_{1-6} алкилена, который замещен одним или несколькими R^{56} и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C_{2-} алкилен, замещенный по меньшей мере

одним C_{1-3} алкилом или C_{1-3} галогеналкилом, и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} . В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен $=O$, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-3} алкил(циклопропилом), C_{1-3} алкил($NR^{52}C(O)R^{52}$) или $-O(C_{1-6}$ алкилом). В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 замещен $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления

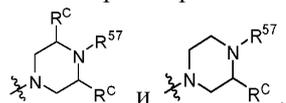
изобретения L^3 выбран из , причем R^{56} представляет собой необязательно метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, такого как 5-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из 5-7-членного моноциклического гетероцикла, 8-10-членного конденсированного бициклического гетероцикла и 7-12-членного спироциклического гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота, например один или два атома азота. В некоторых вариантах осуществления изобретения C содержит по меньшей мере один кольцевой азот. В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из пиперидинила и пиперазинила, такого как



, причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} .

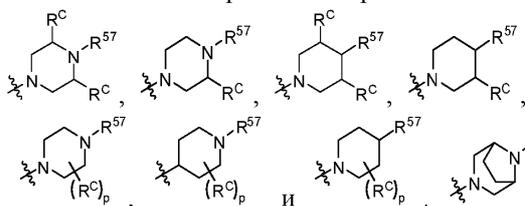
В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из , причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из



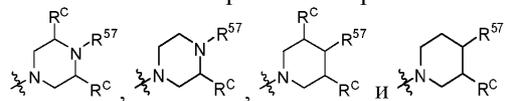
, причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из



необязательно замещенного одним или несколькими R^C , причем R^{57} выбран из водорода и R^{50} .

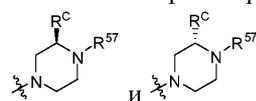
В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из



, причем R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$; и C_{1-10} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{57} выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, например R^{57} выбран из $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)_2NHCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из



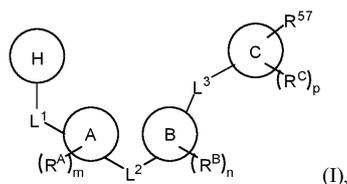
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-C(O)R^{52}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $=O$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила или две группы R^C , присоединенные к различным атомам, могут вместе образовывать мостик C_{1-3} . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, такого как $-CH_3$. В некоторых

ния R^{56} выбран из дейтерия, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $-OR^{59}$, например R^{56} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C выбран из $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ и $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, например R^C выбран из $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$ и $-S(=O)_2NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения r представляет собой целое число от 1 до 3, например r равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^C представляет собой $-S(=O)_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{56} представляет собой метил и R^C представляет собой $-S(=O)_2CH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2OR^{52}$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(R^{52})_2$, C_{1-3} алкил- $N(R^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила, например, R^2 выбран из $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$ и C_{1-2} алкила. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой метил или $-NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой H . В определенных вариантах осуществления изобретения настоящее раскрытие обеспечивает стереоизомер соединения формулы (I) или (II). В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоизомер находится в энантиомерном избытке. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоизомер обеспечивается по меньшей мере в 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% энантиомерном избытке. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоизомер обеспечивается более чем в 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% энантиомерном избытке. В некоторых вариантах осуществления изобретения энантиомерный избыток данного стереоизомера превышает 95%, например, энантиомерный избыток данного стереоизомера превышает 99%.

В определенных вариантах осуществления изобретения настоящее раскрытие обеспечивает стереоизомер соединения формулы (I) или (II). В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоизомер находится в диастереомерном избытке. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоизомер обеспечивается по меньшей мере в 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% диастереомерном избытке. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоизомер обеспечивается более чем в 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% диастереомерном избытке. В некоторых вариантах осуществления изобретения диастереомерный избыток данного стереоизомера превышает 95%, например диастереомерный избыток данного стереоизомера превышает 99%. В определенных некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или (II) предпочтительно используют в виде нерацемической смеси, где один энантиомер присутствует в избытке относительно его соответствующего энантиомера. Как правило, такая смесь будет содержать смесь двух изомеров в соотношении, составляющем по меньшей мере около 9:1, предпочтительно по меньшей мере 19:1. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение обеспечивается по меньшей мере в 96% энантиомерном избытке, т.е. соединение имеет менее 2% соответствующего энантиомера. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение обеспечивается по меньшей мере в 96% диастереомерном избытке, т.е. соединение имеет менее 2% соответствующего диастереомера. В определенных вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или (II) предпочтительно используют в виде нерацемической смеси, где (+)-изомер является основным компонентом смеси. Как правило, такая смесь будет содержать не более около 10% (-)-изомера, т.е. соотношение (+)-изомера и (-)-изомера составляет по меньшей мере около 9:1 и предпочтительно менее 5% (-)-изомера, т.е. соотношение (+)-изомера и (-)-изомера составляет по меньшей мере около 19:1. В некоторых вариантах осуществления изобретения используемое соединение имеет менее 2% (-)-изомера, т.е. имеет энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере около 96%. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 99%.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы (I) или (II) предпочтительно используют в виде нерацемической смеси, где (-)-изомер является основным компонентом смеси. Как правило, такая смесь будет содержать не более 10% (+)-изомера, т.е. соотношение (+)-изомера и (-)-изомера составляет по меньшей мере около 9:1 и предпочтительно менее 5% (+)-изомера, т.е. соотношение (+)-изомера и (-)-изомера составляет по меньшей мере около 19:1. В некоторых вариантах осуществления изобретения используемое соединение имеет менее 2% (+)-изомера, т.е. имеет энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере около 96%. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 98%. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет энантиомерный избыток, составляющий по меньшей мере 99%.

В определенных аспектах настоящее раскрытие обеспечивает стереоизомер соединения формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль, изотопную форму или пролекарство, где Н выбран из C₅₋₁₂карбоцикла и 5-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰;

А выбран из связи, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

В выбран из C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

С представляет собой 3-12-членный гетероцикл;

L¹, L² и L³, каждый независимо, выбраны из связи, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)O-, -OC(O)N(R⁵¹)-, -C(NR⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-, -C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)-, -S(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰, причем две группы R⁵⁰, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам любого из L¹, L² или L³, вместе могут образовывать мостик или кольцо;

R^A, R^B и R^C, каждый независимо, выбраны в каждом случае из R⁵⁰, или две группы R^A, две R^B группы или две группы R^C, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо; m, n и p, каждый независимо, представляют собой целое число от 0 до 6;

R⁵⁰ независимо выбран в каждом случае из:

галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²);

C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C₃₋₁₂карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵⁰ независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила;

R⁵¹ независимо выбран в каждом случае из:

водорода, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C₃₋₁₂карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵¹ независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²), C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила;

R⁵² независимо выбран в каждом случае из водорода; и C₁₋₂₀алкила, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, C₃₋₁₂карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом;

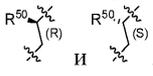
R⁵³ и R⁵⁴ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R⁵⁰;

R⁵⁷ выбран из:

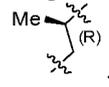
галогена, -NO₂, -CN, -SR⁵², -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵⁸, -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)NH(C₁₋₆алкила), -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =S, =N(R⁵²); и

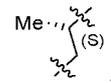
C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила, каждый из которых независимо замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из -NO₂, -CN, -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)R⁵²)₂, =S и =N(R⁵²); и

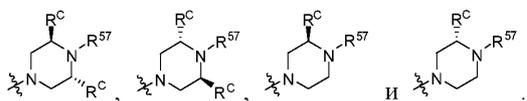
R⁵⁸ выбран из водорода; и C₁₋₂₀алкила, C₂₋₂₀алкенила, C₂₋₂₀алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, C₃₋₁₂карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоизомер соединения формулы (I) обеспечивается по меньшей мере в 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% энантиомерном избытке. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоизомер обеспечивается более чем в 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% энантиомерном избытке. В некоторых вариантах осуществления изобретения энантиомерный избыток данного стереоизомера превышает 95%, например, энантиомерный избыток данного стереоизомера превышает 99%. В некоторых вариантах осуществления изобретения для стерео-

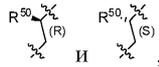
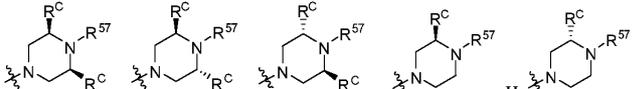
изомера соединения формулы (I), L³ выбран из .

Необязательно, R⁵⁰ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения

L³ представляет собой .

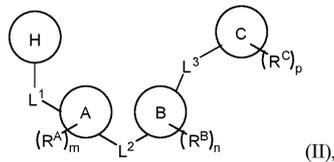
В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления изобретения C выбран из .

В некоторых вариантах осуществления изобретения L³ выбран из , а C выбран из .

Любое сочетание групп, описанных выше для различных вариантов соединения формулы (I), рассматривается в настоящем изобретении для стереоизомера соединения формулы (I).

В определенных аспектах настоящее изобретение обеспечивает стереоизомер соединения формулы (II)



или его фармацевтически приемлемой соли,

где H выбран из C₅₋₁₂карбоцикла и 5-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R⁵⁰;

A, B и C, каждый независимо, выбраны из C₃₋₁₂карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

L¹ и L², каждый независимо, выбраны из связи, -O-, -S-, -N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)CH₂-, -C(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)-, -C(O)N(R⁵¹)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)-, -C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)-, -N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(O)O-, -OC(O)N(R⁵¹)-, -C(NR⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-, -C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-, -S(O)₂-, -OS(O)-, -S(O)O-, -S(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -N(R⁵¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)-, -S(O)N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-, -N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-; алкилена, алкенилена, алкинилена,

гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^{50} , причем две группы R^{50} , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам любого из L^1 , L^2 или L^3 , вместе могут образовывать мостик или кольцо;

L^3 выбран из алкилена, алкенилена и алкинилена, каждый из которых замещен одним или несколькими R^{56} и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} ;

R^A , R^B и R^C , каждый независимо, выбраны в каждом случае из R^{50} или две группы R^A , две группы R^B или две группы R^C , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать мостик или кольцо;

m , n и p , каждый независимо, представляют собой целое число от 0 до 6;

R^{50} независимо выбран в каждом случае из:

галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$;

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{50} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{51} независимо выбран в каждом случае из:

водорода, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$;

C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{51} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^{52} независимо выбран в каждом случае из водорода; и C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $=O$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, C_{3-12} карбоциклом или 3-6-членным гетероциклом;

R^{53} и R^{54} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{50} ;

R^{56} независимо выбран в каждом случае из:

$-NO_2$, $-OR^{59}$, $-SR^{52}$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

причем каждый C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил в R^{56} независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{59}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

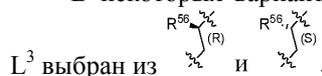
причем каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{56} независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$,

$-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$ C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и дополнительно, где R^{56} необязательно образует связь с кольцом С; а также

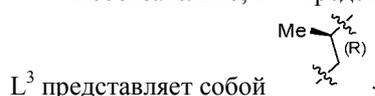
R^{59} независимо выбран в каждом случае из C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила, C_{2-20} алкинила, 1-6-членного гетероалкила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, C_{3-12} карбоциклом или 6-членным гетероциклом.

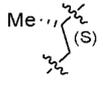
В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоизомер соединения формулы (II) обеспечивается по меньшей мере в 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% энантиомерном избытке. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоизомер обеспечивается более чем в 20, 30, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 или 99,9% энантиомерном избытке. В некоторых вариантах осуществления изобретения стереоизомер находится более чем в 95% энантиомерном избытке, например более чем в 99% энантиомерном избытке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для стереоизомера соединения формулы (II)

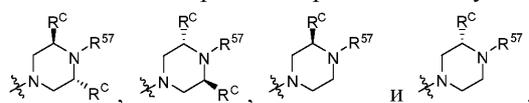


Необязательно, R^{56} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения

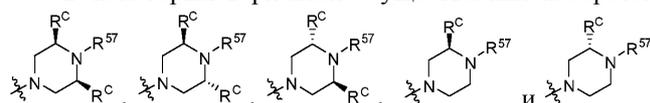


В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления изобретения С выбран из



В некоторых вариантах осуществления изобретения L^3 выбран из



Любое сочетание групп, описанных выше для различных вариантов соединения формулы (II), рассматривается в настоящем изобретении для стереоизомера соединения формулы (II).

В определенных аспектах соединение по настоящему изобретению ковалентно связывается с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL. Такое связывание может приводить к увеличению сродства соединения к менину, что является преимущественным свойством во многих применениях, включая терапевтическое и диагностическое применение. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению включают электрофильные группы, способные вступать в реакцию с нуклеофильной группой, присутствующей в белке менине. Подходящие электрофильные группы описаны во всем данном описании, тогда как подходящие нуклеофильные группы включают, например, цистеиновые фрагменты, присутствующие в связывающем домене белка менина. Не желая быть связанными теорией, остаток цистеина в менинсвязывающем домене может вступать в реакцию с электрофильной группой соединения по изобретению, что приводит к образованию конъюгата. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по изобретению способны ковалентно связываться с остатком цистеина в положении 329 изоформы 2 менина (SEQ ID NO: 2) или остатком цистеина 334 в изоформе 1 менина (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления изобретения настоящее раскрытие обеспечивает конъюгат соединения по настоящему изобретению с белком менином. Например, настоящее раскрытие обеспечивает конъюгат соединения по настоящему изобретению с менином, связанного с остатком цистеина 329 изоформы менина 2 (SEQ ID NO: 2) или остатком цистеина 334 в изоформе 1 менина (SEQ ID NO: 1).

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II) один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствует, содержит функциональную группу, которая вступает в реакцию с образованием ковалентной связи с одним или несколькими остатками на менине. В некоторых вариантах осуществления изобретения функциональная группа вступает в реакцию с образованием кова-

лентной связи с одним или несколькими остатками цистеина в менине. В некоторых вариантах осуществления изобретения функциональная группа вступает в реакцию с образованием ковалентной связи с остатком цистеина в менине в положении, соответствующем позиции 329 в SEQ ID NO: 2 при ее оптимальном выравнивании, или в положении, соответствующем позиции 334 в SEQ ID NO: 1 при ее оптимальном выравнивании. В некоторых вариантах осуществления изобретения функциональная группа взаимодействует с образованием ковалентной связи с одним или несколькими остатками в менине, выбранными из остатка цистеина 329, остатка цистеина 241 и/или остатка цистеина 230 в менине относительно SEQ ID NO: 2 при ее оптимальном выравнивании. В некоторых вариантах осуществления изобретения функциональная группа взаимодействует с образованием ковалентной связи с остатком цистеина в положении, соответствующем позиции 329 в SEQ ID NO: 2 при ее оптимальном выравнивании.

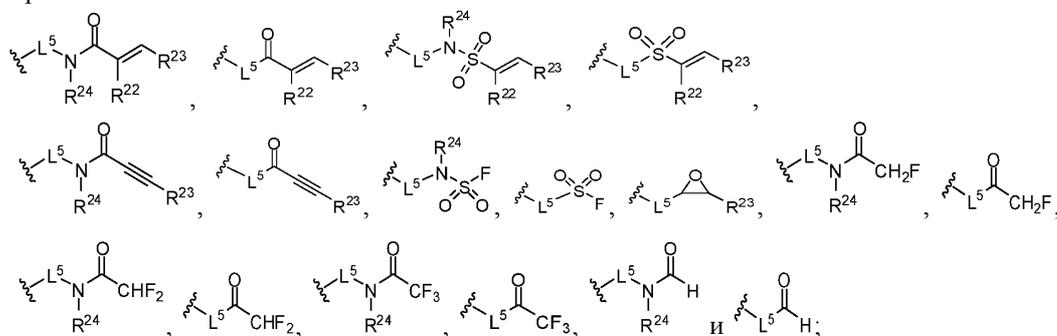
В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II), один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствует, содержит фрагмент, который взаимодействует с образованием ковалентной связи с одним или несколькими остатками в менине. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствует, содержит фрагмент, который взаимодействует с образованием ковалентной связи с одной или более изоформами менина, например, изоформой 1 (SEQ ID NO: 1), изоформой 2 (SEQ ID NO: 2) или изоформой 3 (SEQ ID NO: 3) менина. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствует, содержит фрагмент, который взаимодействует с образованием ковалентной связи с менином, причем белок менин имеет 60% или более, 70% или более, 75% или более, 80% или более, 85% или более, 90% или более, 95% или более или 99% или более идентичности последовательности с изоформой 1 (SEQ ID NO: 1), изоформой 2 (SEQ ID NO: 2) или изоформой 3 (SEQ ID NO: 3).

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II), один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствует, содержит электрофильную группу, которая восприимчива к нуклеофильной атаке остатка в менине. В настоящем изобретении рассматривается любая подходящая электрофильная группа, о которой специалисту в данной области техники известно, что она связывается с нуклеофильными остатками, например, любая электрофильная группа, которая, как известно, связывается с остатками цистеина. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствует, содержит группу, отличную от электрофильной группы, причем данная группа способна связываться или взаимодействовать с образованием ковалентной связи с остатком в менине. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) способно (а) связываться ковалентной связью с менином и (б) ингибировать взаимодействие менина и MIX.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II) R^C включает функциональную группу, взаимодействующую с образованием ковалентной связи с одним или несколькими остатками в менине. В некоторых вариантах осуществления изобретения функциональная группа взаимодействует с образованием ковалентной связи с одним или несколькими остатками цистеина в менине. В некоторых вариантах осуществления изобретения функциональная группа взаимодействует с образованием ковалентной связи с цистеином в менине в положении, соответствующем позиции 329 в SEQ ID NO: 2 при ее оптимальном выравнивании, или в положении, соответствующем позиции 334 в SEQ ID NO: 1 при ее оптимальном выравнивании.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II) R^C представляет собой остаток, содержащий альфа, бета-ненасыщенный карбонил; альфа, бета-ненасыщенный сульфонил; эпоксид; альдегид; сульфонилфторид; галогенметилкарбонил, дигалогенметилкарбонил или тригалометилкарбонил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединения формулы (I) или (II) R^C выбран из:



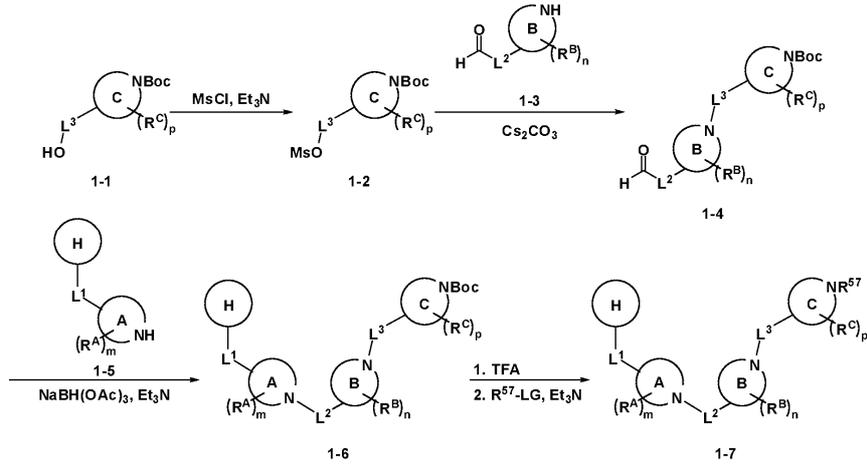
где L^5 выбран из связи; и

C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена и C_{2-6} алкинилена, каждый из которых независимо необязательно замещен одним или несколькими R^{32} ,

R^{22} и R^{23} , каждый независимо, выбраны из:

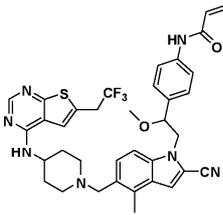
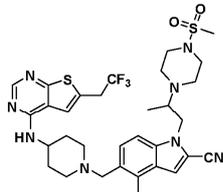
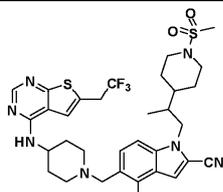
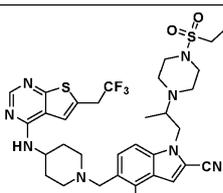
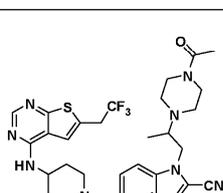
водорода, галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$,

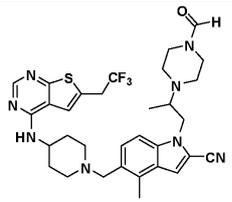
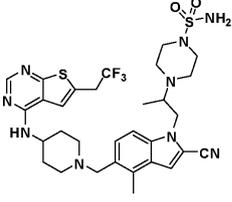
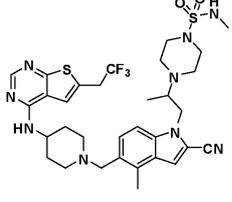
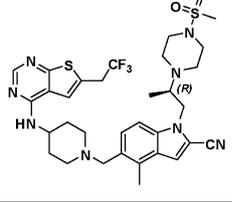
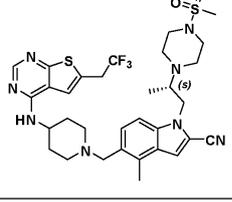
Схема 1

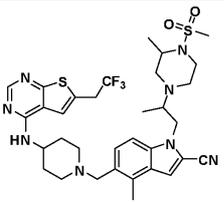
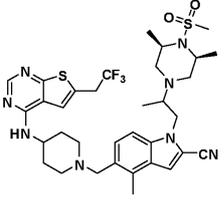
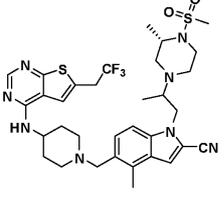
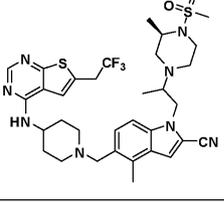
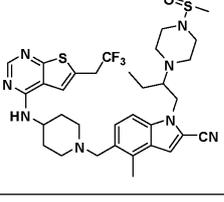


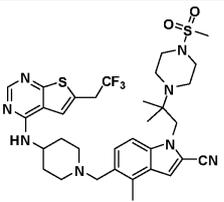
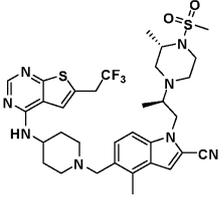
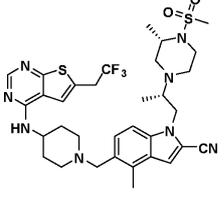
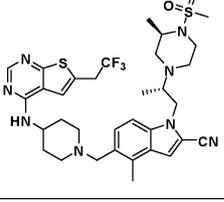
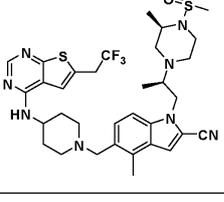
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы 1-7 может быть получено в соответствии со схемой 1. Например, метансульфонилхлорид может быть добавлен к раствору спирта 1-1 и триэтиламина с получением мезилата 1-2. Добавление мезилата 1-2 к раствору Cs_2CO_3 и амина 1-3 может обеспечить соединение формулы 1-4. Связывание альдегида 1-4 с амином 1-5 может протекать в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, с получением соединения формулы 1-6. Добавление TFA может выявить свободный амин, который необязательно может подвергаться взаимодействию с $\text{R}^{57}\text{-LG}$, где LG является подходящей уходящей группой, с получением соединения формулы 1-7. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению, например соединение формулы, приведенное в табл. 1 или 2, синтезируют в соответствии с одним из общих путей, обозначенных на схеме 1, примерах 1-5 или способами, общеизвестными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления изобретения служащие примерами соединения могут включать, но без ограничения, соединение или его соль, выбранные из табл. 1.

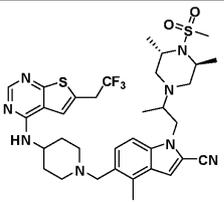
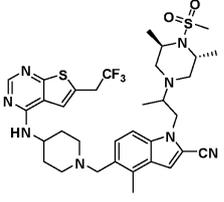
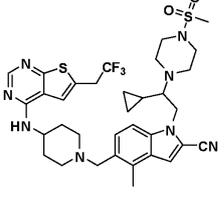
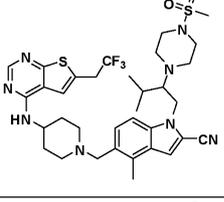
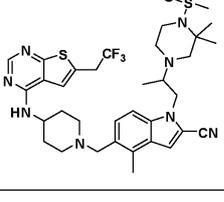
Таблица 1

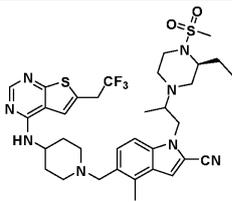
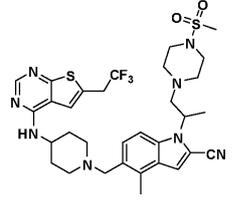
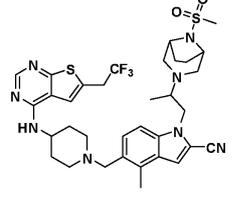
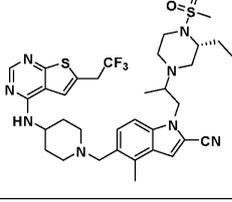
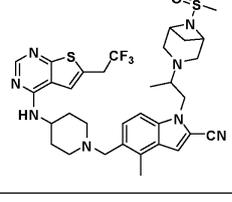
No.	Структура	MW (вычислено)	m/z (найдено)
1		687,78	688,45[M+H] ⁺
2		688,83	689,40[M+H] ⁺
3		687,84	688,45[M+H] ⁺
4		702,86	703,55[M+H] ⁺
5		652,78	653,55[M+H] ⁺

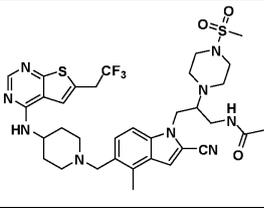
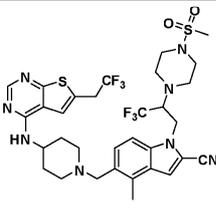
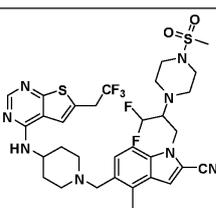
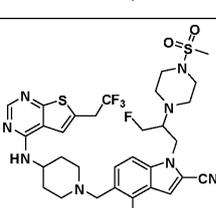
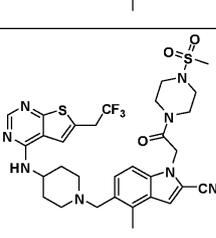
6		638,75	639,50 [M+H] ⁺
7		689,82	690,50 [M+H] ⁺
8		703,84	704,55 [M+H] ⁺
9		688,83	689,45 [M+H] ⁺
10		688,83	689,40 [M+H] ⁺

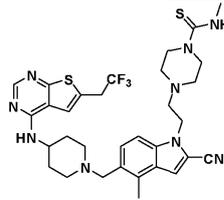
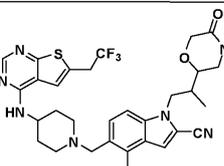
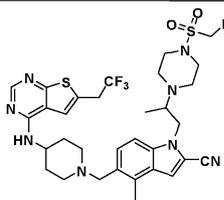
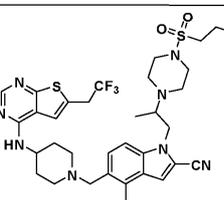
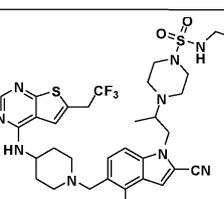
11		702,86	703,55 [M+H] ⁺
12		716,88	717,55 [M+H] ⁺
13		702,86	703,55 [M+H] ⁺
14		702,86	703,55 [M+H] ⁺
15		702,86	703,50 [M+H] ⁺

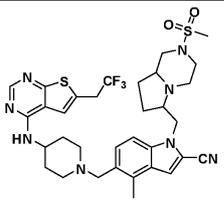
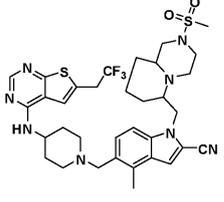
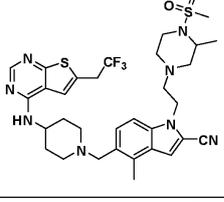
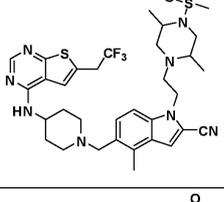
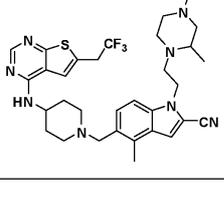
16		702,86	703,60 [M+H] ⁺
17		702,86	703,35 [M+H] ⁺
18		702,86	703,35 [M+H] ⁺
19		702,86	703,35 [M+H] ⁺
20		702,86	703,35 [M+H] ⁺

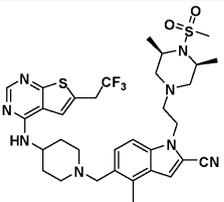
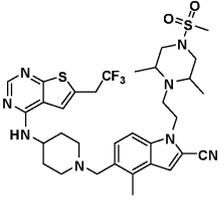
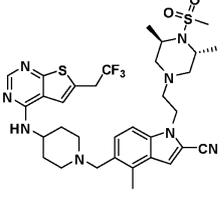
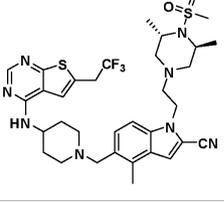
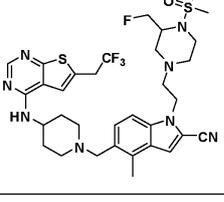
21		716,88	717,35 [M+H] ⁺
22		716,88	717,35 [M+H] ⁺
23		714,87	715,25 [M+H] ⁺
24		716,88	717,45 [M+H] ⁺
25		716,88	717,40 [M+H] ⁺

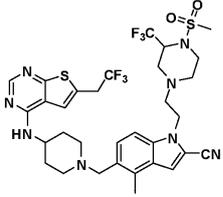
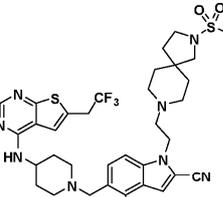
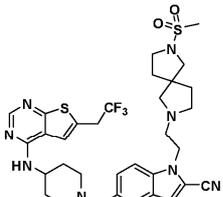
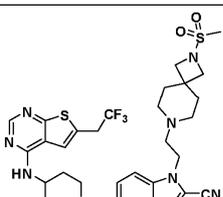
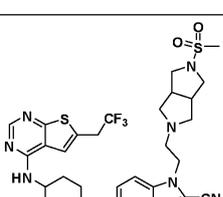
26		716,88	717,40 [M+H] ⁺
27			
28		714,87	715,35 [M+H] ⁺
29		716,88	717,40 [M+H] ⁺
30		700,84	701,35 [M+H] ⁺

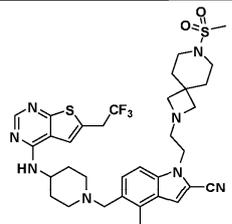
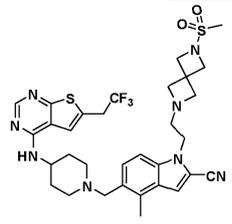
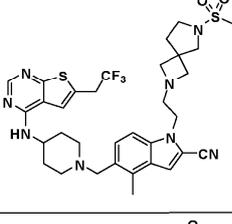
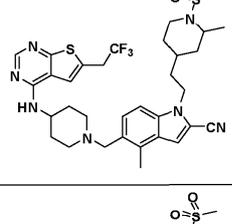
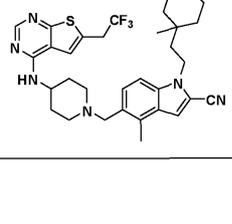
31			
32			
33			
34			
35		688,79	689,15 [M+H] ⁺

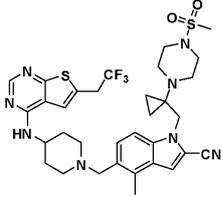
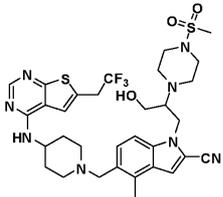
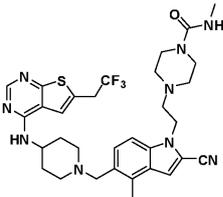
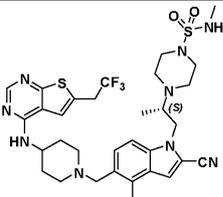
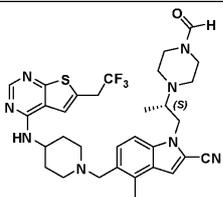
36			
37			
38			
39			
40			

41			
42			
43		688,83	689,45 [M+H] ⁺
44		702,86	703,45 [M+H] ⁺
45		688,83	689,40 [M+H] ⁺

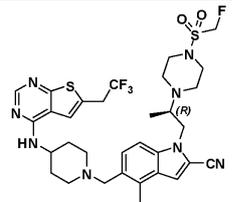
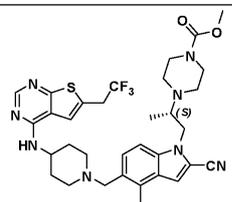
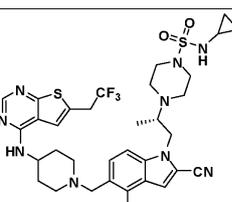
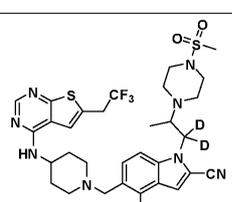
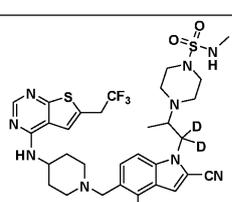
46		702,86	703,45 [M+H] ⁺
47		702,86	703,50 [M+H] ⁺
48		702,86	703,55 [M+H] ⁺
49		702,86	703,55 [M+H] ⁺
50			

51			
52		728,89	729,55 [M+H] ⁺
53		714,87	715,30 [M+H] ⁺
54		714,87	715,30 [M+H] ⁺
55		700,84	701,30 [M+H] ⁺

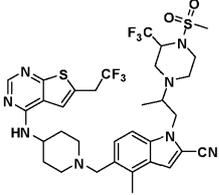
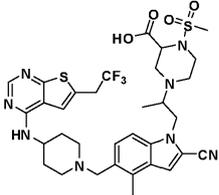
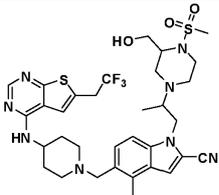
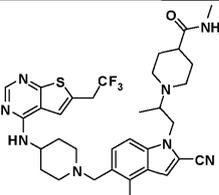
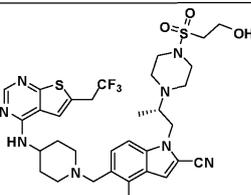
56		714,87	715,35 [M+H] ⁺
57		686,81	687,25 [M+H] ⁺
58		700,84	701,35 [M+H] ⁺
59		687,84	688,45 [M+H] ⁺
60		687,84	688,50 [M+H] ⁺

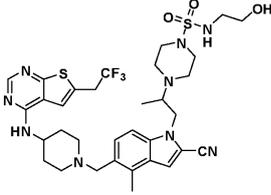
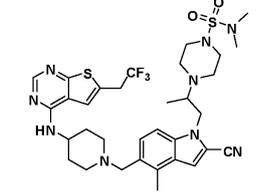
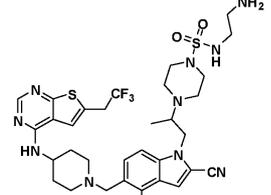
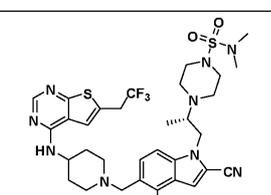
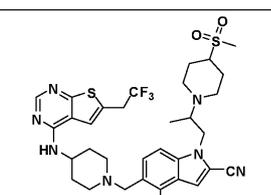
61		700,84	701,30 [M+H] ⁺
62			
63			
64		703,84	704,25 [M+H] ⁺
65		638,75	639,20 [M+H] ⁺

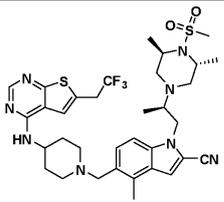
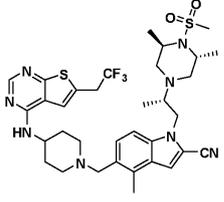
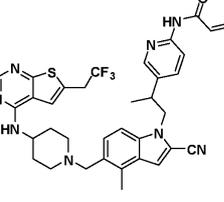
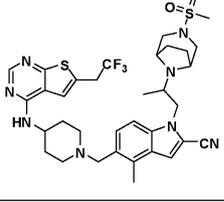
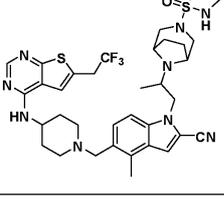
66		703,84	704,25 [M+H] ⁺
67		638,75	639,25 [M+H] ⁺
68		667,79	668,35 [M+H] ⁺
69		720,27	721,3
70		706,25	707,3

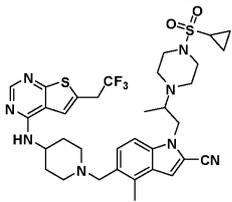
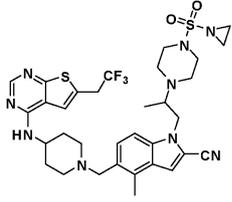
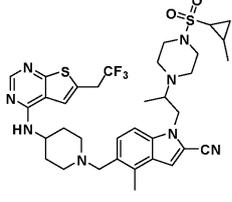
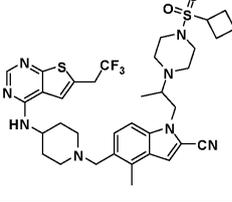
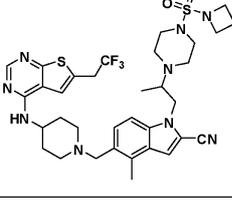
71		706,25	707,2
72		668,29	689,2
73		729,88	730,30 [M+H] ⁺
74			
75			

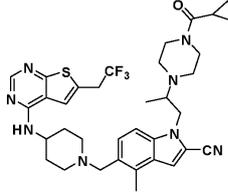
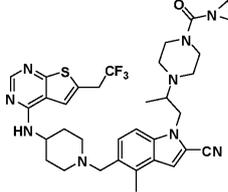
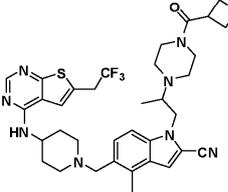
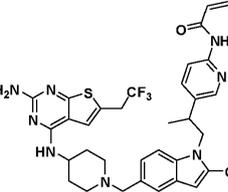
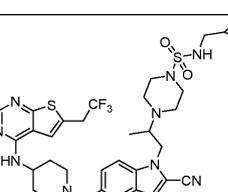
76			
77			
78			
79			
80			

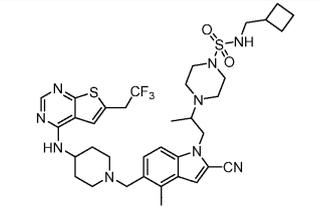
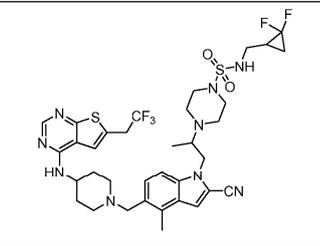
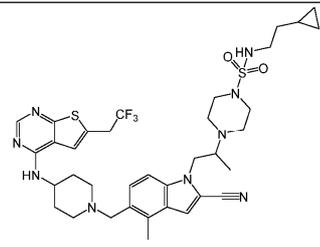
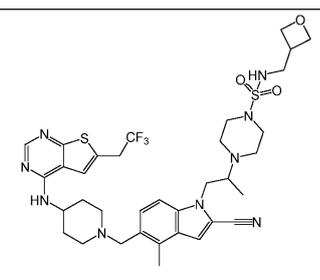
81			
82			
83			
84			
85			

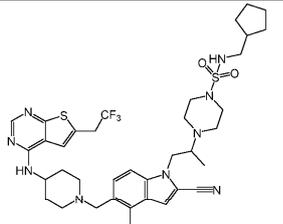
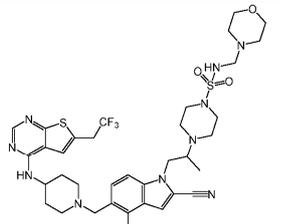
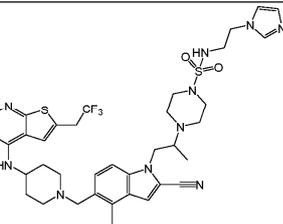
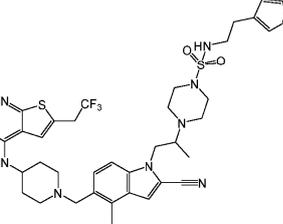
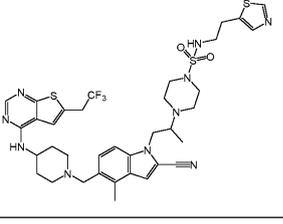
86			
87		717,29	718,35 [M+H] ⁺
88			
89		717,29	718,25 [M+H] ⁺
90			

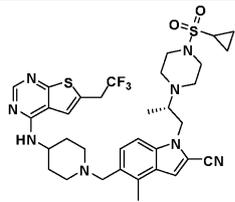
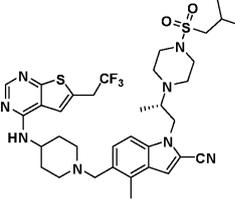
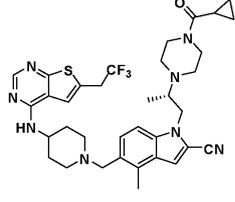
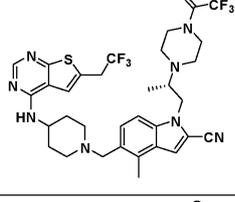
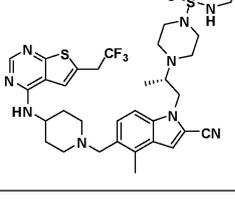
91			
92			
93		672,26	673,2667
94		714,27	715,2[M+H] ⁺
95			

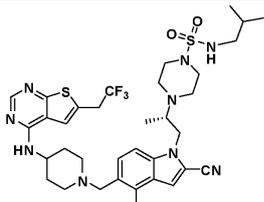
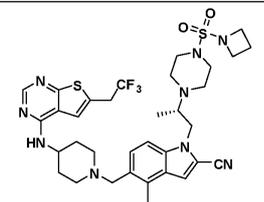
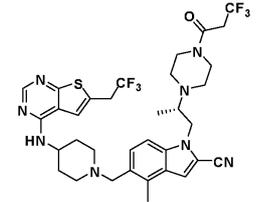
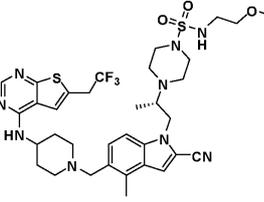
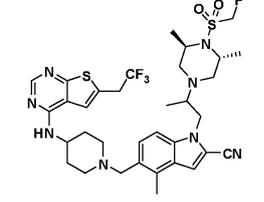
96			
97			
98			
99			
100			

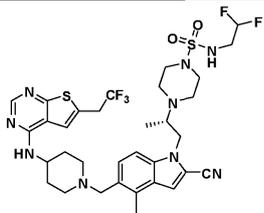
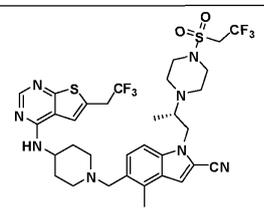
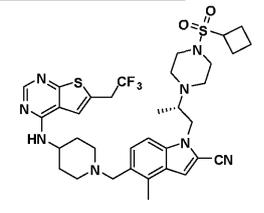
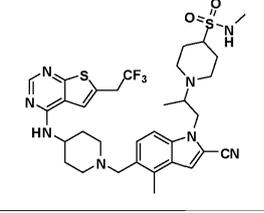
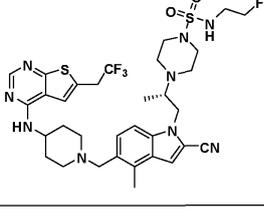
101			
102			
103			
104			
105			

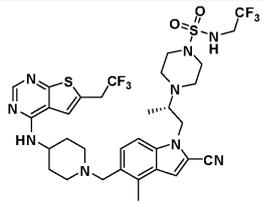
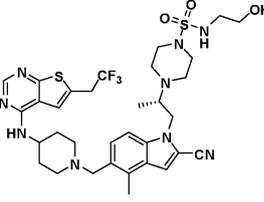
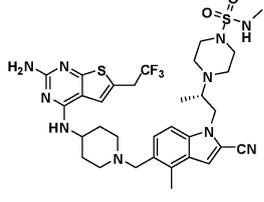
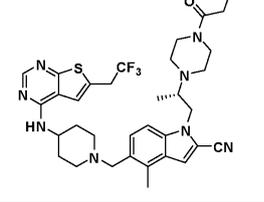
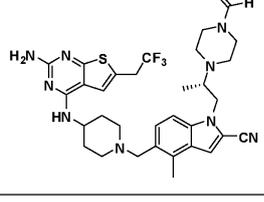
106			
107			
108			
109			

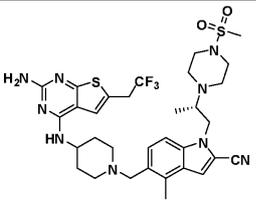
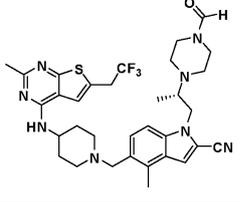
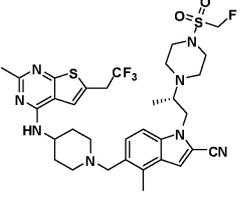
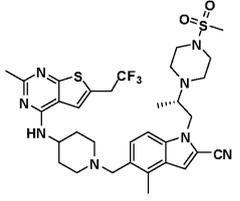
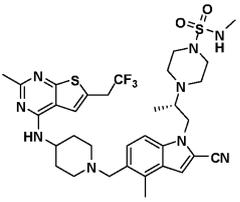
110			
111			
112			
113			
114			

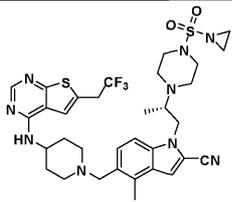
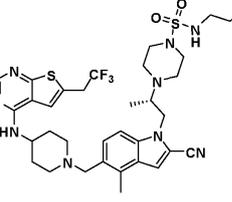
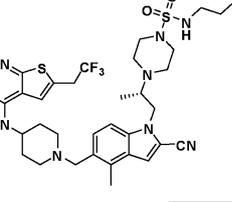
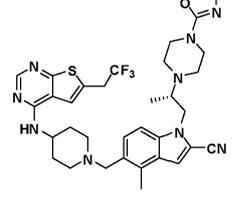
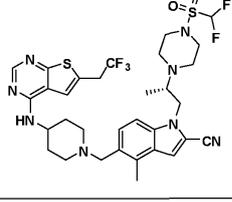
115		714,27	715,45 [M+H] ⁺
116		730,31	731,50 [M+H] ⁺
117		678,31	679,50 [M+H] ⁺
118		706,26	707,40 [M+H] ⁺
119		717,29	718,25 [M+H] ⁺

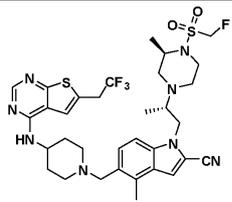
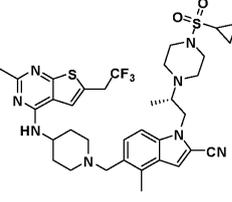
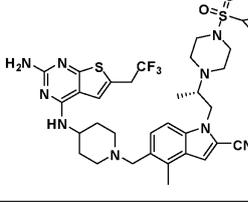
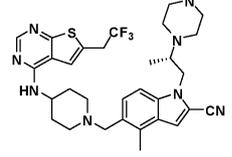
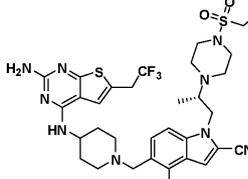
120		745,32	746,30 [M+H] ⁺
121		729,29	730,45 [M+H] ⁺
122		720,28	721,40 [M+H] ⁺
123		747,30	748,45 [M+H] ⁺
124		734,28	735,2[M+H] ⁺

125		753,27	754,45 [M+H] ⁺
126		756,25	757,35 [M+H] ⁺
127		728,29	729,45 [M+H] ⁺
128		702,27	703,35 [M+H] ⁺
129		735,28	736,40 [M+H] ⁺

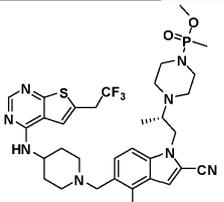
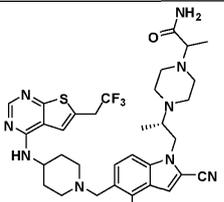
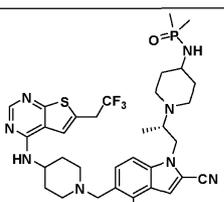
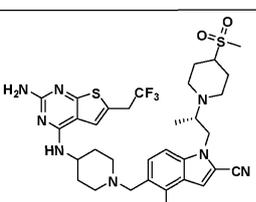
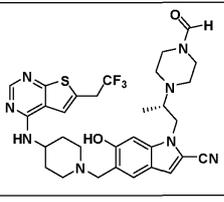
130		771,26	772,40 [M+H] ⁺
131		733,28	734,45 [M+H] ⁺
132		718,28	719,45 [M+H] ⁺
133		682,30	683,50 [M+H] ⁺
134		653,29	654,40 [M+H] ⁺

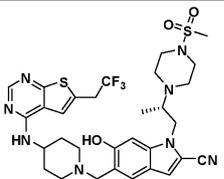
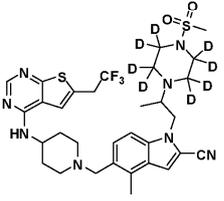
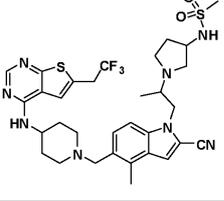
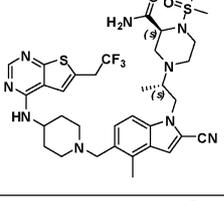
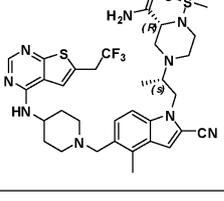
135		703,27	704,40 [M+H] ⁺
136		652,29	653,45 [M+H] ⁺
137		720,27	721,45 [M+H] ⁺
138		702,27	703,50 [M+H] ⁺
139		717,29	718,50 [M+H] ⁺

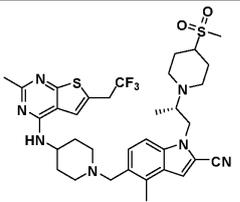
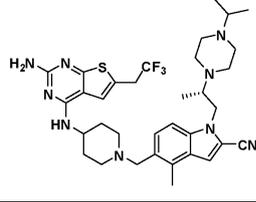
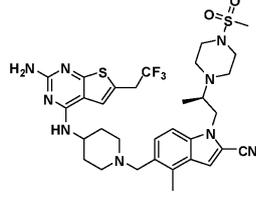
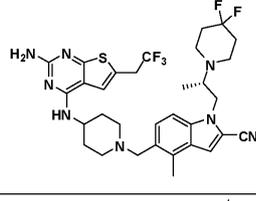
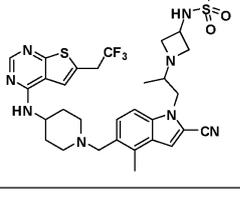
140		715,27	716,40 [M+H] ⁺
141		731,30	732,45 [M+H] ⁺
142		745,32	746,40 [M+H] ⁺
143		679,30	680,50 [M+H] ⁺
144		724,24	725,40 [M+H] ⁺

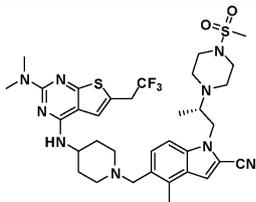
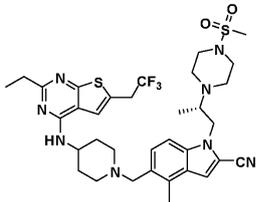
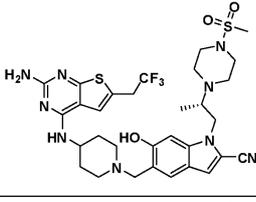
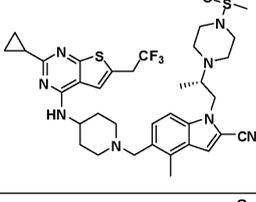
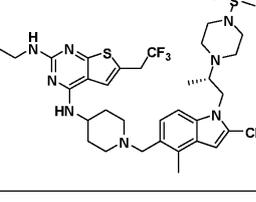
145		720,27	721,45 [M+H] ⁺
146		728,29	729,45 [M+H] ⁺
147		729,29	730,40 [M+H] ⁺
148		610,28	611,3 [M+H] ⁺
149		721,26	722,45 [M+H] ⁺

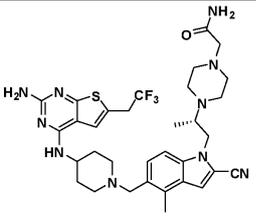
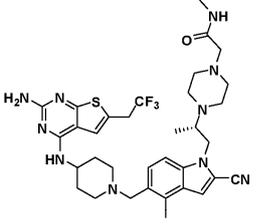
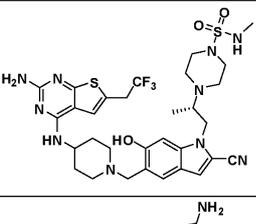
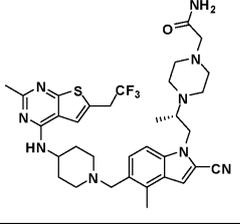
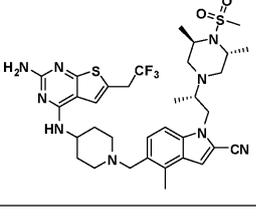
150		686,29	687,3 [M+H] ⁺
151		717,29	718,55 [M+H] ⁺
152		734,28	735,40 [M+H] ⁺
153		696,31	
154		667,30	668,35 [M+H] ⁺

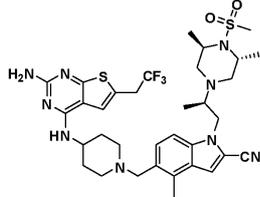
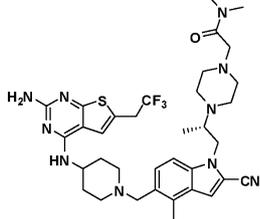
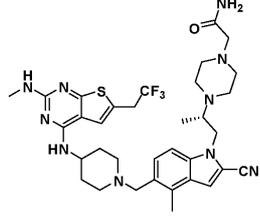
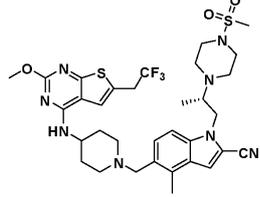
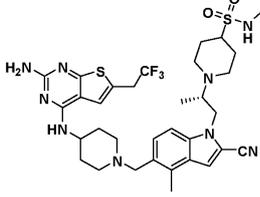
155		702,28	703,35 [M+H] ⁺
156		681,32	682,45 [M+H] ⁺
157		700,30	701,40 [M+H] ⁺
158		702,27	703,40 [M+H] ⁺
159		640,26	641,40 [M+H] ⁺

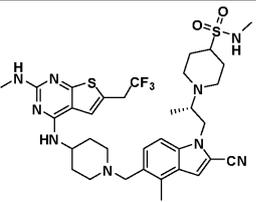
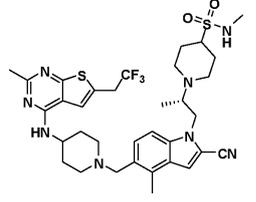
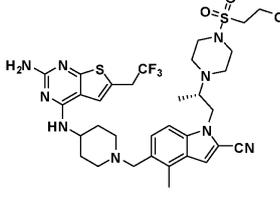
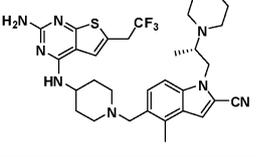
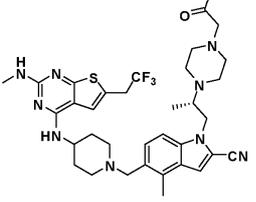
160		690,24	691,35 [M+H] ⁺
161		696,31	697,3 [M+H] ⁺
162		659,23	660,2 [M+H] ⁺
163		731,26	732,40 [M+H] ⁺
164		731,26	732,35 [M+H] ⁺

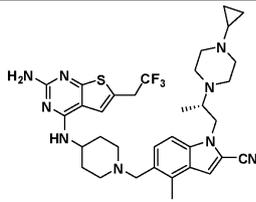
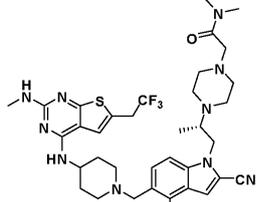
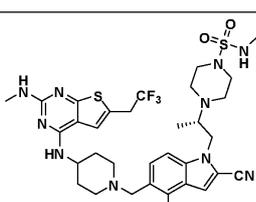
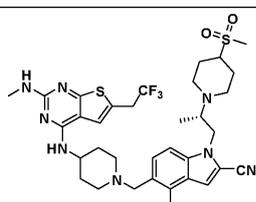
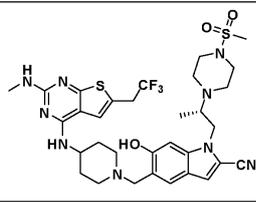
165		701,28	702,40 [M+H] ⁺
166		667,34	668,45 [M+H] ⁺
167		703,27	704,40 [M+H] ⁺
168		660,28	661,40 [M+H] ⁺
169		674,24	

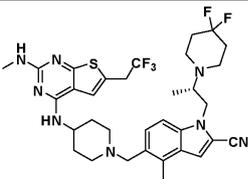
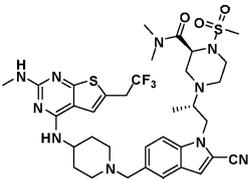
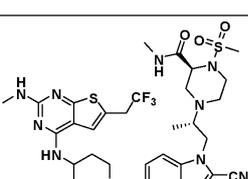
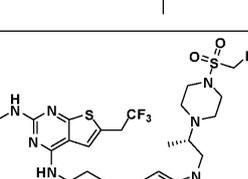
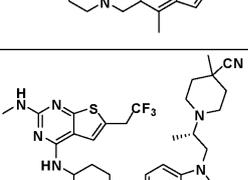
170		731,30	732,40 [M+H] ⁺
171		716,29	717,45 [M+H] ⁺
172		705,25	706,45 [M+H] ⁺
173		728,29	729,45 [M+H] ⁺
174		731,30	732,45 [M+H] ⁺

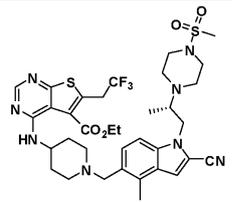
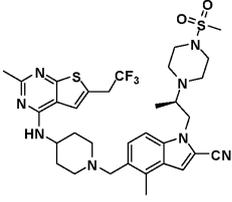
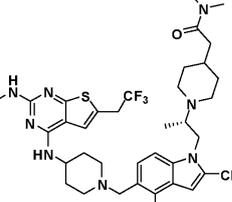
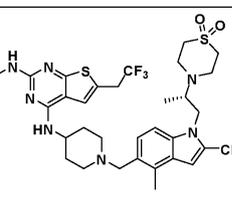
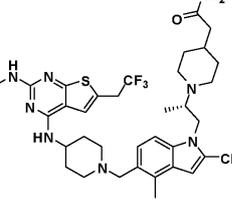
175		682,31	683,45 [M+H] ⁺
176		696,33	697,60 [M+H] ⁺
177		720,26	721,50 [M+H] ⁺
178		681,32	682,45 [M+H] ⁺
179		731,30	732,50 [M+H] ⁺

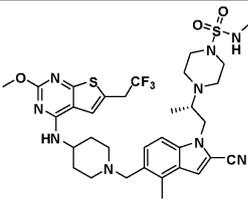
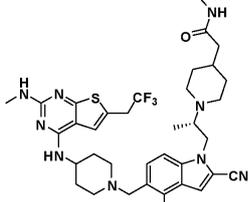
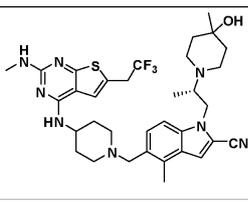
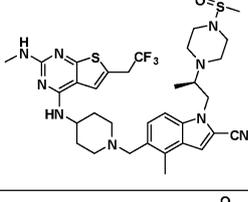
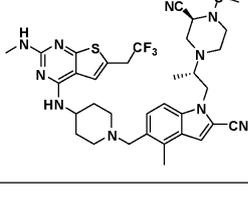
180		731,30	732,50 [M+H] ⁺
181		710,35	711,50 [M+H] ⁺
182		696,33	697,60 [M+H] ⁺
183		718,27	719,45 [M+H] ⁺
184		717,29	718,45 [M+H] ⁺

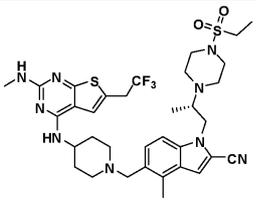
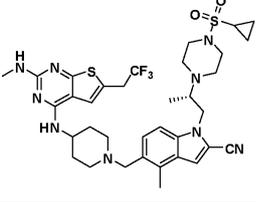
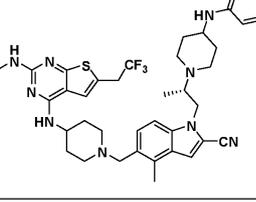
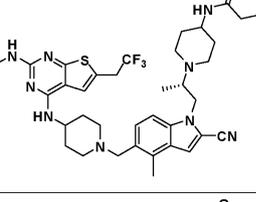
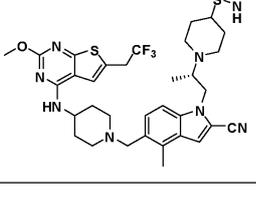
185		731,30	732,45 [M+H] ⁺
186		716,29	717,45 [M+H] ⁺
187		733,28	734,45 [M+H] ⁺
188		626,28	627,40 [M+H] ⁺
189		710,35	711,45 [M+H] ⁺

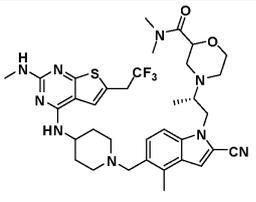
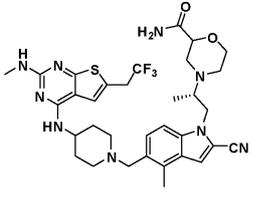
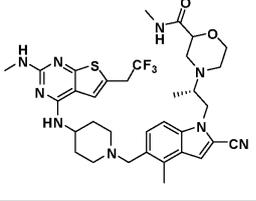
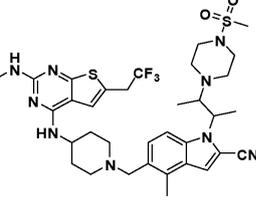
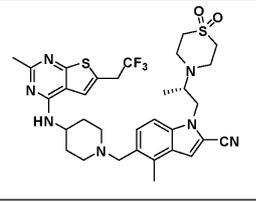
190		665,32	666,45 [M+H] ⁺
191		724,36	725,45 [M+H] ⁺
192		732,30	733,45 [M+H] ⁺
193		716,29	717,45 [M+H] ⁺
194		719,26	720,55 [M+H] ⁺

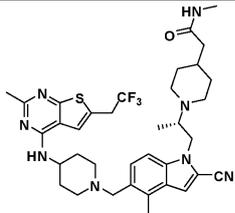
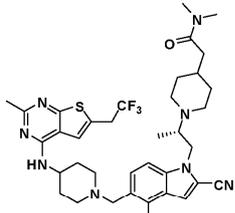
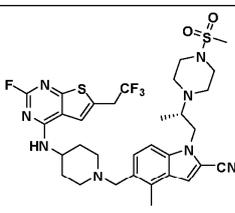
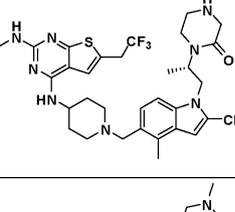
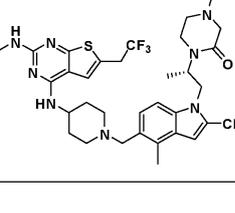
195		674,29	675,50 [M+H] ⁺
196		788,32	789,45 [M+H] ⁺
197		774,31	775,3 [M+H] ⁺
198		735,28	736,45 [M+H] ⁺
199		677,32	678,55 [M+H] ⁺

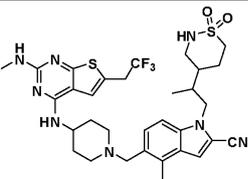
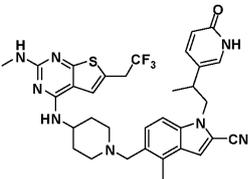
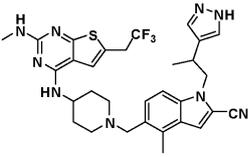
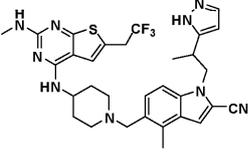
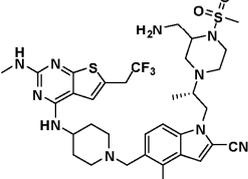
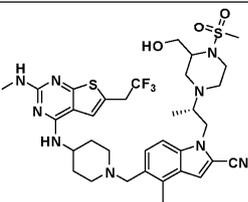
200		760,28	761,40 [M+H] ⁺
201		702,27	703,45 [M+H] ⁺
202		723,37	724,55 [M+H] ⁺
203		688,26	689,40 [M+H] ⁺
204		695,33	696,60 [M+H] ⁺

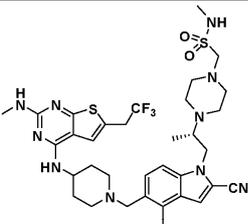
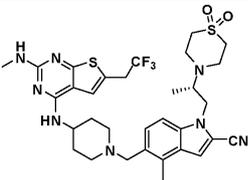
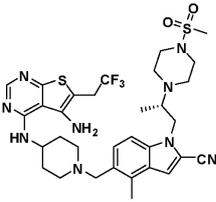
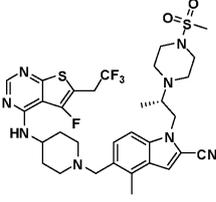
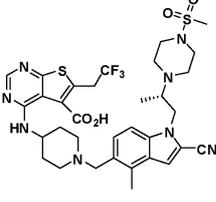
205		733,28	734,55 [M+H] ⁺
206		709,35	710,55 [M+H] ⁺
207		668,32	669,55 [M+H] ⁺
208		717,29	718,40 [M+H] ⁺
209		742,28	743,40 [M+H] ⁺

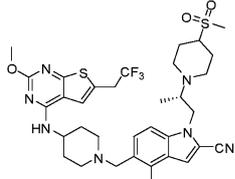
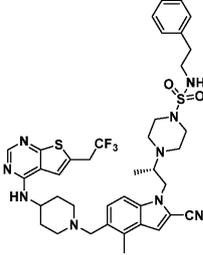
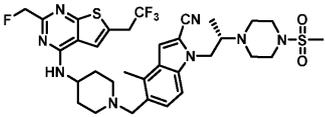
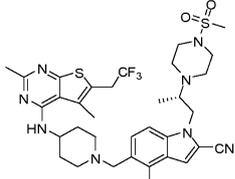
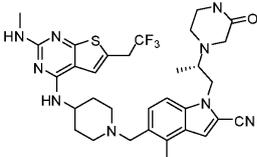
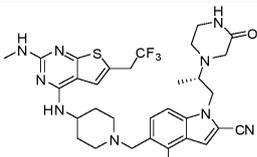
210		731,30	732,40 [M+H] ⁺
211		743,30	744,40 [M+H] ⁺
212		707,33	708,45 [M+H] ⁺
213		709,35	710,50 [M+H] ⁺
214		732,29	733,40 [M+H] ⁺

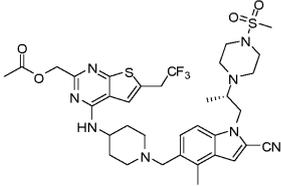
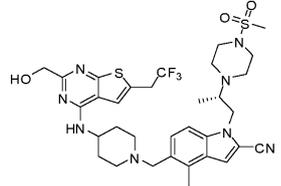
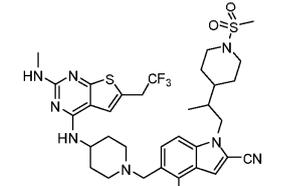
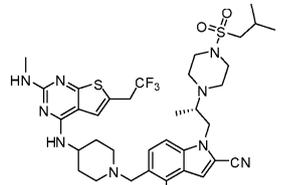
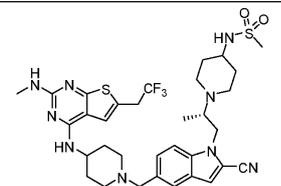
215		711,33	712,45 [M+H] ⁺
216		683,30	684,45 [M+H] ⁺
217		697,31	698,3 [M+H] ⁺
218			
219		673,25	674,2 [M+H] ⁺

220		694,34	695,50 [M+H] ⁺
221		708,35	709,50 [M+H] ⁺
222		706,25	707,2561
225			
226			

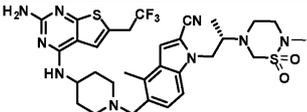
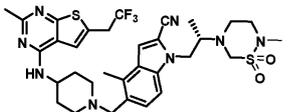
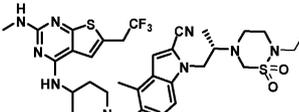
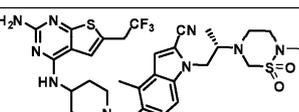
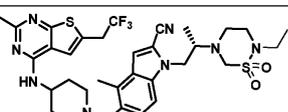
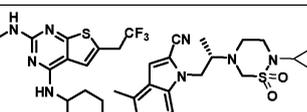
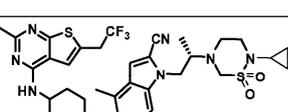
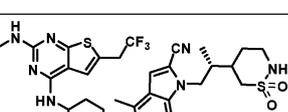
228			
229		648,26	
230		621,26	622,2 [M+H] ⁺
231			
232			
233			

234			
235		688,26	689,40 [M+H] ⁺
236			
237			
238			

239		717,27	718,45 [M+H] ⁺
240		793,32	794,3244
241		720,27	721,35
242		716,29	717,3 [M+H] ⁺
243		667,30	668,45 [M+H] ⁺
244		653,29	654,45 [M+H] ⁺

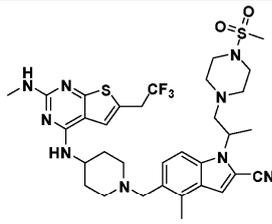
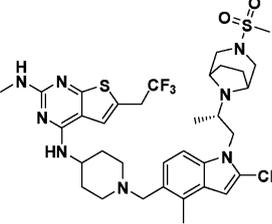
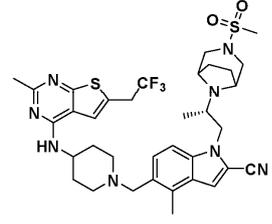
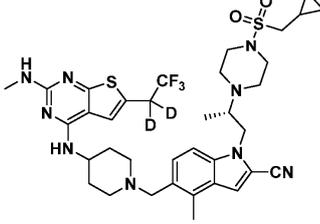
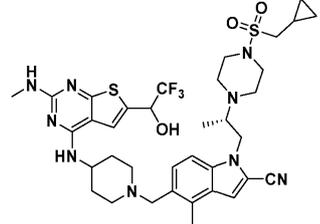
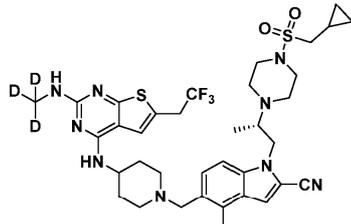
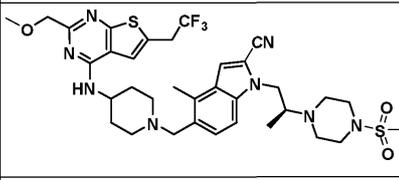
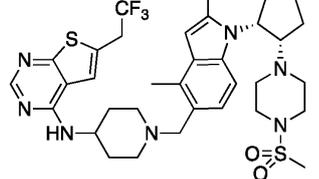
245		760,28	761,2872
246		718,27	719,2776
247		716,29	717,56 [M+H] ⁺
248		759,33	760,50 [M+H] ⁺
249		731,30	732,45 [M+H] ⁺

250			
251		745,32	746,3 [M+H] ⁺
252		731,30	732,3 [M+H] ⁺
253			
254			
255			
256			

257			
258			
259			
260			
261			
262			
263			
264			

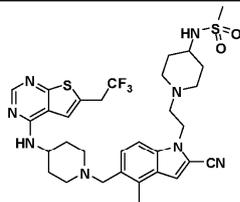
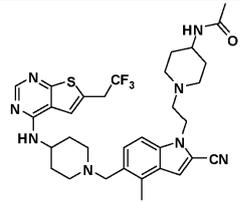
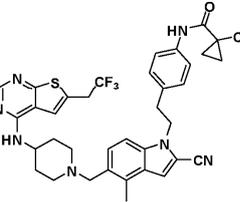
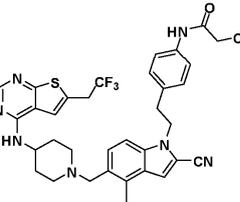
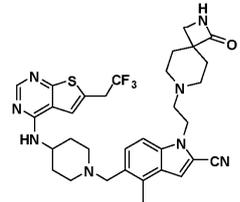
265			
266			
267			
268			
269			
270			
271			
272			

273			
274			
275			
276			
277			
278			
279			
280		717,27	718,2 [M+H] ⁺

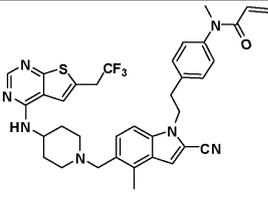
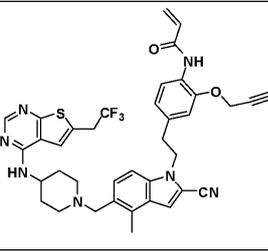
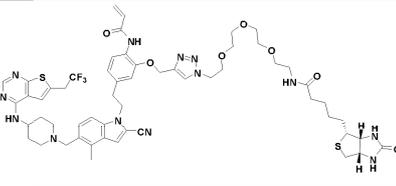
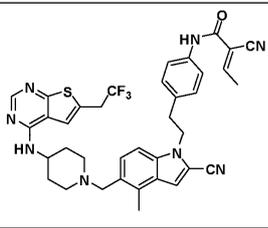
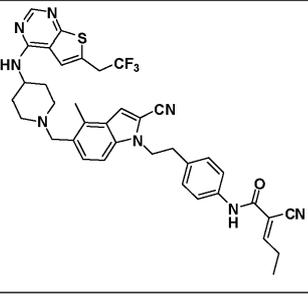
281		635,27	636,27 [M+H] ⁺
282		743,30	744,31 [M+H] ⁺
283		728,29	729,30 [M+H] ⁺
284			
285			
286			
287			
288			

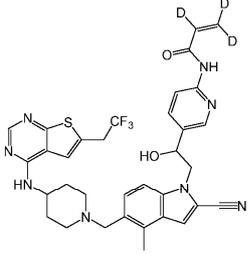
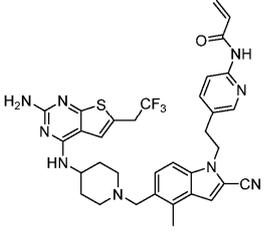
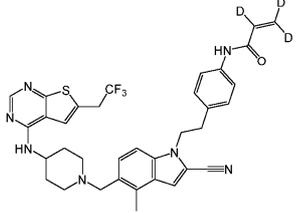
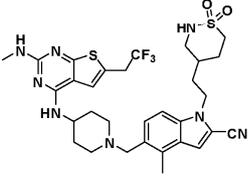
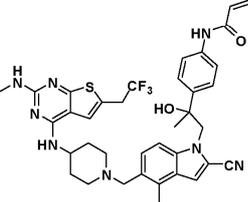
В некоторых вариантах осуществления изобретения служащие примерами соединения могут включать, но без ограничения, соединение или его соль, выбранные из табл. 2.

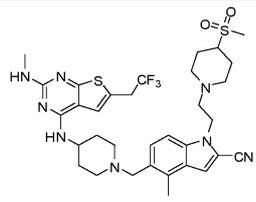
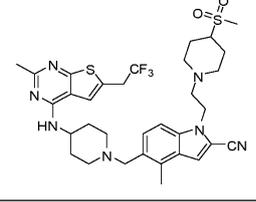
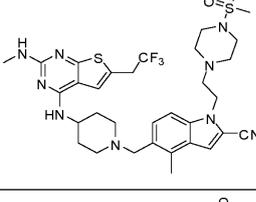
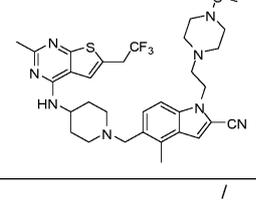
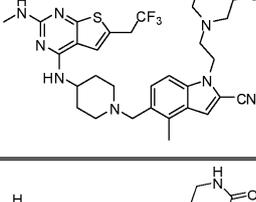
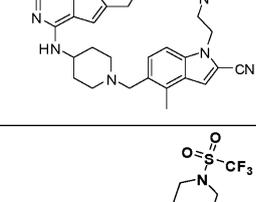
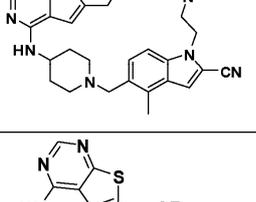
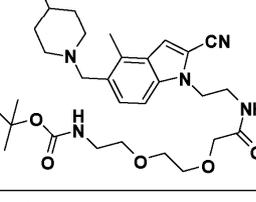
Таблица 2

№.	Структура	MW (вычислено)	m/z (найдено)
1000			
1001			
1002			
1003			
1004			

1005			
1006			
1007			
1008			
1009			

1010			
1011			
1012			
1013			
1014			

1015			
1016		673,26	337,6 [M+2H] ²⁺
1017			
1018			
1019			

1020			
1021			
1022			
1023			
1024			
1025			
1026			
1027			

Фармацевтические композиции.

Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления изобретения индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или не относящееся к человеку млекопитающее. При

введении животному, такому как человеку, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение или соль формулы (I) или (II) и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В других вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция составлена для инъекции. В еще других вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции включают соединение, раскрытое в настоящем изобретении, и дополнительное терапевтическое средство (например, противораковое средство). Неограничивающие примеры таких терапевтических средств описаны ниже.

Подходящие пути введения включают, но без ограничения, пероральное, внутривенное, ректальное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное, трансмукозальное, трансдермальное, вагинальное, отическое, назальное и местное введение. Кроме того, только в качестве примера парентеральная доставка включает внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, и интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшинные, внутрилимфатические и интраназальные инъекции.

В определенных вариантах осуществления изобретения композиция соединения или соли формулы (I) или (II) вводится локальным, а не системным способом, например путем инъекции соединения непосредственно в орган, часто в депо-препарате или препарате с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах осуществления изобретения композиции длительного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Кроме того, в других вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) доставляется в направленной системе доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой органоспецифическим антителом. В таких вариантах осуществления изобретения липосомы нацеливаются на орган и избирательно выбираются им. В других вариантах осуществления изобретения композиция обеспечивается в форме композиции с быстрым высвобождением в форме композиции с продленным высвобождением или в виде композиции с промежуточным высвобождением. В других вариантах осуществления изобретения композицию вводят топически.

Соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль может быть эффективным в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослых людей дозировки от 0,01 до 1000 мг в день, от 0,5 до 100 мг в день, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг в день являются примерами дозировок, которые могут применяться в некоторых вариантах осуществления изобретения. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы, в которой вводится соединение, подлежащего лечению субъекта, массы тела подлежащего лечению субъекта и предпочтения и опыта лечащего врача.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) вводят в однократной дозе. Как правило, такое введение осуществляется путем инъекции, например внутривенной инъекции, чтобы быстрее ввести средство. Тем не менее, по мере необходимости используются и другие пути введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения для лечения острого состояния используется однократная доза соединения или соли формулы (I) или (II). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) вводятся в нескольких дозах. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозирование представляет собой приблизительно один, два, три, четыре, пять, шесть или шесть раз в день. В других вариантах осуществления изобретения дозирование представляет собой приблизительно один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз в два дня. В другом варианте выполнения изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) и другое средство вводятся вместе от около одного раза в день до около 6 раз в день. В другом варианте выполнения изобретения введение соединения или соли формулы (I) или (II) и средства продолжается в течение менее чем около 7 дней. В еще одном варианте выполнения изобретения введение продолжается более чем около 6 дней, более чем около 10 дней, более чем около 14 дней, более чем около 28 дней, более чем около двух месяцев, более чем около шести месяцев или один год или более. В некоторых случаях, непрерывное дозирование достигается и поддерживается до тех пор, пока это необходимо.

Введение соединения или соли формулы (I) или (II) может продолжаться до тех пор, пока это необходимо. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по настоящему изобретению вводят в течение более чем 1, более чем 2, более чем 3, более чем 4, более чем 5, более чем 6, более чем 7, более чем 14 или более чем 28 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по изобретению вводят 28 дней или менее, 14 дней или менее, 7 дней или менее, 6 дней или менее, 5 дней или менее, 4 дня или менее, 3 дня или менее, 2 дня или менее, или 1 день или его часть. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) вводятся длительно на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) вводят в дозах. В данной области техники известно, что из-за межсубъектной вариативности в фармакокинетике соединений для оптимальной терапии необходима индивидуализация режима дозирования. Дозирование соединения или соли формулы (I) или (II) может быть определено путем рутинных эксперимен-

тов в свете настоящего описания.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) составляют в фармацевтические композиции. В конкретных вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции составляют обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы в фармацевтических целях. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Любые фармацевтически приемлемые методики, носители и эксципиенты используются в качестве подходящих для составления описанных в настоящем изобретении фармацевтических композиций: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

В настоящем изобретении обеспечены фармацевтические композиции, содержащие соединение или соль формулы (I) или (II) и фармацевтически приемлемый разбавитель(ли), эксципиент(ы) или носитель(ли). В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные соединения или соли вводят в виде фармацевтических композиций, в которых соединение или соль формулы (I) или (II) смешивают с другими активными ингредиентами, как и в комбинированной терапии. Все комбинации активных ингредиентов, изложенные в разделе комбинированной терапии ниже и во всем данном описании, охвачены настоящим изобретением. В конкретных вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции включают одно или более соединений формулы (I) или (II) или их фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтическая композиция, как используется в настоящем изобретении, относится к смеси соединения или соли формулы (I) или (II) с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или эксципиенты. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В некоторых вариантах осуществления изобретения, во время практикующих способов лечения или применения, представленных в настоящем изобретении, терапевтически эффективные количества соединения или соли формулы (I) или (II) вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, имеющему заболевание, нарушение или состояние здоровья, подлежащее лечению. В конкретных вариантах осуществления изобретения млекопитающее представляет собой человека. В определенных вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективные количества варьируются в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов. Соединение или соль формулы (I) или (II) можно использовать отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическими средствами в качестве компонентов смесей.

В одном варианте выполнения изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) формулируется в водном растворе. В конкретных вариантах осуществления изобретения водный раствор выбран из, только в качестве примера, физиологически совместимого буфера, такого как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В других вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) сформулировано для трансмукозального введения. В конкретных вариантах осуществления изобретения составы для трансмукозального применения включают в себя проникающие вещества (пенетранты), которые являются подходящими для проникновения через барьер. В других вариантах осуществления изобретения, где соединение или соль формулы (I) или (II) сформулировано для других парентеральных инъекций, подходящие составы включают водные или неводные растворы. В конкретных вариантах осуществления изобретения такие растворы включают в себя физиологически совместимые буферы и/или наполнители.

В другом варианте выполнения изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) сформулировано для перорального введения. Соединение или соль формулы (I) или (II) могут быть сформулированы путем объединения активных соединений, например, с фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями. В различных вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) составлены в пероральные стандартные дозированные формы, которые включают, только в качестве примера, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, кашицы, суспензии и т.п.

В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтические препараты для перорального применения получают путем смешивания одного или более твердого эксципиента с соединением или солью формулы (I) или (II), необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если требуется, для получения таблеток или драже.

Подходящими эксципиентами являются, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; целлюлозные препараты, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметил-

целлюлоза; или другие, такие как поливинилпирролидон (ПВП или повидон) или фосфат кальция. В конкретных вариантах осуществления изобретения необязательно добавляют дезинтегрирующие средства. Дезинтегрирующие средства включают в себя, только в качестве примера, сшитую кроскармеллозу натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия.

В одном варианте выполнения изобретения лекарственные формы, такие как драже и таблетки, снабжены одним или более подходящим покрытием. В конкретных вариантах осуществления изобретения концентрированные растворы сахара используются для покрытия лекарственной формы. Сахарные растворы необязательно содержат дополнительные компоненты, например, только в качестве примера, гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители и/или пигменты также необязательно добавляют к покрытиям для целей идентификации. Кроме того, красители и/или пигменты необязательно используют для характеристики различных комбинаций доз активного соединения. В определенных вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения или соли формулы (I) или (II) составлено в другие пероральные лекарственные формы. Пероральные лекарственные формы включают в себя твердые капсулы (push-fit), изготовленные из желатина, и мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. В конкретных вариантах осуществления изобретения твердые капсулы (push-fit) содержат активные ингредиенты в смеси с одним или более наполнителем. Наполнители включают, только в качестве примера, лактозу, связующие вещества, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторы. В других вариантах осуществления изобретения мягкие капсулы содержат одно или более активное соединение, которое растворено или суспендировано в подходящей жидкости. Подходящие жидкости включают, только в качестве примера, одно или более жирные масла, жидкий парафин или жидкий полиэтиленгликоль. Кроме того, необязательно добавляются стабилизаторы.

В других вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество соединения или соли формулы (I) или (II) составлено для буккального или сублингвального введения. Препараты, подходящие для трансбуккального или сублингвального введения, включают, только в качестве примера, таблетки, пастилки или гели. В других вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) составлены для парентеральной инъекции, включая композиции, подходящие для болюсной инъекции или непрерывной инфузии. В конкретных вариантах осуществления изобретения композиции для инъекций представлены в стандартной единичной лекарственной форме (например, в ампулах) или в многодозовых контейнерах. К препаратам для инъекций необязательно добавляют консерванты. В других вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции составлены в форме, подходящей для парентеральной инъекции, в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных основах. Композиции для парентеральных инъекций необязательно содержат вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В конкретных вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. В дополнительных вариантах осуществления изобретения суспензию соединения или соли формулы (I) или (II) получают в виде подходящих масляных инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или средства для использования в фармацевтических композициях, описанных в настоящем изобретении, включают, только в качестве примера, жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. В некоторых конкретных вариантах осуществления изобретения водные инъекционные суспензии содержат вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия содержит подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений, чтобы обеспечить получение высококонцентрированных растворов. В определенных вариантах осуществления изобретения активный ингредиент находится в форме порошка для разведения с подходящим носителем, например стерильной апиrogenной воды, перед использованием.

В еще других вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) вводят топически (местно). Соединение или соль формулы (I) или (II) могут быть составлены в виде различных композиций, предназначенных для местного применения, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, лечебные палочки, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические композиции необязательно содержат солюбилизаторы, стабилизаторы, средства для повышения тоничности, буферы и консерванты.

В других вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) составлены для трансдермального введения. В трансдермальных составах могут использоваться трансдермальные средства доставки и пластыри для чрескожной доставки, и можно использовать липофильные эмульсии или буферные водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или клею. В различных вариантах осуществления изобретения такие пластыри сконструированы для непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических средств или их доставки по необходимости. В дополнительных

вариантах осуществления изобретения трансдермальная доставка соединения или соли формулы (I) или (II) осуществляется посредством ионтофоретических пластырей и т.п. В определенных вариантах осуществления изобретения трансдермальные пластыри обеспечивают контролируемую доставку соединения или соли формулы (I) или (II). В конкретных вариантах осуществления изобретения скорость абсорбции замедляется с использованием регулирующих скорость мембран или путем захвата соединения в полимерной матрице или геле. В альтернативных вариантах осуществления изобретения усилители абсорбции используют для увеличения поглощения. Усилители абсорбции или носители включают абсорбируемые фармацевтически приемлемые растворители, которые способствуют проникновению через кожу. Например, в одном варианте выполнения изобретения трансдермальные устройства находятся в форме повязки, содержащей опорный элемент, резервуар, содержащий соединение или соль формулы (I) или (II), необязательно с носителями, необязательно регулирующий скорость барьер для доставки соединения на кожу пациента с контролируемой и заданной скоростью в течение длительного периода времени и средство для закрепления устройства на коже. В других вариантах осуществления изобретения соединения или соли формулы (I) или (II) составлено для введения путем ингаляции. Различные формы, подходящие для введения путем ингаляции, включают, но не ограничиваясь ими, аэрозоли, туманы или порошки. Фармацевтические композиции соединения или соли формулы (I) или (II) обычно доставляют в виде аэрозольного спрея из упаковок под давлением или распылителя с использованием подходящего пропеллента (например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа). В конкретных вариантах осуществления изобретения доза аэрозоля под давлением определяется с помощью клапана для доставки измеренного количества. В определенных вариантах осуществления изобретения капсулы и картриджи, например, только в качестве примера, желатина для применения в ингаляторе или инсуффляторе, содержат порошковую смесь соединения или соли формулы (I) или (II) и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. В других вариантах осуществления изобретения соединения или соли формулы (I) или (II) составлены в виде ректальных композиций, таких как клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, желейные суппозитории или удерживающие клизмы, содержащие обычные суппозиторальные основания, такие как масло какао или другие глицериды, и синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, ПЭГ и т.п. В суппозиторных формах композиций сначала плавится низкоплавкий воск, такой как, включая, но без ограничения, смесь глицеридов жирных кислот, необязательно в сочетании с маслом какао. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции получают любым общепринятым способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, включая эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы в фармацевтических целях. Точный состав зависит от выбранного пути введения. Любые фармацевтически приемлемые способы, носители и эксципиенты могут быть необязательно использованы в качестве подходящих. Фармацевтические композиции, содержащие соединение или соль формулы (I) или (II), производятся обычным образом, например, только в качестве примера, посредством обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или процессов сжатия.

Фармацевтические композиции включают по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент и соединение или соль формулы (I) или (II), иногда упоминаемые в настоящем изобретении как активный агент или ингредиент. Активный ингредиент может быть в форме свободной кислоты или свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, соединение или соль формулы (I) или (II) могут быть в несольватированных или сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода и этанол. Кроме того, фармацевтические композиции необязательно включают другие лекарственные или фармацевтические средства, носители, адъюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, способствующие растворению средства, соли для регулирования осмотического давления, буферы и/или другие терапевтически ценные вещества.

Способы получения композиций, содержащих соединение или соль формулы (I) или (II), включают в себя формулирование соединений с одним или несколькими инертными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами или носителями для образования твердого, полутвердого или жидкого препарата. Твердые композиции включают, но не ограничиваясь ими, порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, крахмальные облатки и суппозитории. Жидкие композиции включают растворы, в которых соединение растворяется, эмульсии, содержащие соединение, или раствор, содержащий липосомы, мицеллы или наночастицы, содержащие соединение или соль формулы (I) или (II). Полутвердые композиции включают, но не ограничиваясь ими, гели, суспензии и кремы. Форма фармацевтических композиций соединения или соли формулы (I) или (II) включает жидкие растворы или суспензии, твердые формы, подходящие для растворения, или суспензии, получаемые в жидкости перед использованием, или в виде эмульсий. Данные композиции также необязательно содержат незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, средства для буферизации pH и т.д. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция, со-

держащая соединение или соль формулы (I) или (II), имеет форму жидкости, где агенты присутствуют в растворе, в суспензии или в том и другом. Как правило, когда композицию вводят в виде раствора или суспензии, первая часть агента присутствует в растворе, и вторая часть агента присутствует в виде частиц, взвешенных в жидкой матрице. В некоторых вариантах осуществления изобретения жидкая композиция включает гелевый состав. В других вариантах осуществления изобретения жидкая композиция является водной.

В определенных вариантах осуществления изобретения водные суспензии содержат один или несколько полимеров в качестве суспендирующих средств. Полимеры включают водорастворимые полимеры, такие как целлюлозные полимеры, например гидроксипропилметилцеллюлозу, и нерастворимые в воде полимеры, такие как шитые карбоксилсодержащие полимеры. Определенные фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, содержат мукоадгезивный полимер, выбранный, например, из карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимера акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты и бутилакрилата, альгината натрия и декстрана. Фармацевтические композиции также необязательно включают солиоблизирующие средства для облегчения растворимости описанного в настоящем изобретении соединения. Термин "солиоблизирующее средство" обычно включает средства, которые приводят к образованию мицеллярного раствора или истинного раствора агента. Некоторые приемлемые неионогенные поверхностно-активные вещества, например полисорбат 80, являются применимыми в качестве солиоблизирующих средств, так же как и офтальмологически приемлемые гликоли, полигликоли, например полиэтиленгликоль 400, и простые гликолевые эфиры. Фармацевтические композиции необязательно включают одно или несколько веществ, регулирующих pH, или забуферивающих агентов, включая кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и хлористоводородная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидроксиметиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы включены в количестве, необходимом для поддержания pH композиции в приемлемом диапазоне.

Кроме того, применимые композиции также необязательно включают одну или несколько солей в количестве, необходимом, чтобы обеспечить осмоляльность композиции в приемлемом диапазоне. К таким солям относятся соли, содержащие катионы натрия, калия или аммония, и хлорид, цитрат, аскорбат, борат, фосфат, бикарбонат, сульфат, тиосульфат или бисульфит; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония. Фармацевтические композиции необязательно включают один или несколько консервантов для ингибирования микробной активности. Подходящие консерванты включают ртутьсодержащие вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и соединения четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридина. Фармацевтические композиции могут включать одно или несколько поверхностно-активных веществ для повышения физической стабильности или для других целей. Подходящие неионогенные поверхностно-активные вещества включают глицериды полиоксиэтиленовых жирных кислот и растительные масла, например полиоксиэтилен (60) гидрогенизированное касторовое масло; и алкиловые эфиры полиоксиэтилена и алкилфениловые эфиры полиоксиэтилена, например октоксинол 10, октоксинол 40.

Фармацевтические композиции могут включать один или несколько антиоксидантов для повышения химической стабильности в случае необходимости. Подходящие антиоксиданты включают, только в качестве примера, аскорбиновую кислоту и метабисульфит натрия.

В определенных вариантах осуществления изобретения композиции водной суспензии упаковывают в виде однократной дозы в повторно не закрываемые контейнеры. В качестве альтернативы используются контейнеры повторного использования на несколько доз, и в данном случае обычно включают консервант в состав композиции.

В определенных вариантах осуществления изобретения используются системы доставки для гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются примерами носителей доставки или носителей, применимых в настоящем изобретении. В определенных вариантах осуществления изобретения также используются органические растворители, такие как N-метилпирролидон. В дополнительных вариантах осуществления изобретения соединение или соль формулы (I) или (II) доставляются с использованием системы замедленного высвобождения, такой как полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие терапевтическое средство. Различные материалы, обеспечивающие замедленное высвобождение, могут быть использованы в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления изобретения капсулы замедленного высвобождения высвобождают соединения в течение от нескольких недель до более чем 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента, применяются дополнительные стратегии стабилизации белка. В определенных вариантах осуществления изобретения описанные в настоящем изобретении композиции содержат один или несколько антиоксидантов, металл-хелатирующих агентов, тиолосодержащих соединений и/или других общих стабилизирующих средств. Примеры таких стабилизирующих средств включают, но не ограничиваясь ими, (a) от около 0,5 до около 2% мас./об. глицерина, (b) от око-

до 0,1 до около 1% мас./об. метионина, (с) от около 0,1 до около 2% мас./об. моноглицерина, (d) от около 1 до около 10 мМ ЭДТА, (e) от около 0,01 до около 2% мас./об. аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003 до около 0,02% мас./об. полисорбата 80, (g) от 0,001 до около 0,05% мас./об. полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) декстрансульфат, (k) циклодекстрины, (l) пентозанполисульфат и другие гепариноиды, (m) двухвалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинации. В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация соединения или соли формулы (I) или (II), обеспеченная в фармацевтических композициях, составляет менее чем около 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% мас./мас., мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация соединения или соли формулы (I) или (II), обеспеченная в фармацевтических композициях, составляет более чем около: 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19,75, 19,50, 19,25, 19, 18,75, 18,50, 18,25, 18, 17,75, 17,50, 17,25, 17, 16,75, 16,50, 16,25, 16, 15,75, 15,50, 15,25, 15, 14,75, 14,50, 14,25, 14, 13,75, 13,50, 13,25, 13, 12,75, 12,50, 12,25, 11,75, 11,50, 11,25, 11, 10,75, 10,50, 10,25, 10, 9,75, 9,50, 9,25, 9, 8,75, 8,50, 8,25, 8, 7,75, 7,50, 7,25, 7, 6,75, 6,50, 6,25, 6, 5,75, 5,50, 5,25, 5, 4,75, 4,50, 4,25, 4, 3,75, 3,50, 3,25, 3, 2,75, 2,50, 2,25, 2, 1,75, 1,50, 1,25, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% мас./мас., мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация соединения или соли формулы (I) или (II) находится в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 50%, от приблизительно 0,001 до приблизительно 40%, от приблизительно 0,01 до приблизительно 30%, от приблизительно 0,02 до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03 до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04 до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05 до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06 до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07 до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08 до приблизительно 23%, от приблизительно 0,09 до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2 до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3 до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4 до приблизительно 18%, от приблизительно 0,5 до приблизительно 17%, от приблизительно 0,6 до приблизительно 16%, от приблизительно 0,7 до приблизительно 15%, от приблизительно 0,8 до приблизительно 14%, от приблизительно 0,9 до приблизительно 12%, от приблизительно 1 до приблизительно 10% мас./мас., мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация соединения или соли формулы (I) или (II) находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01 до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02 до приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03 до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04 до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05 до приблизительно 3%, от приблизительно 0,06 до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07 до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08 до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09 до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,9% мас./мас., мас./об./об./об.

В некоторых вариантах осуществления изобретения количество соединения или соли формулы (I) или (II) равно или меньше чем около 10, 9,5, 9,0, 8,5, 8,0, 7,5, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001 г.

В некоторых вариантах осуществления изобретения количество соединения или соли формулы (I) или (II) больше чем около 0,0001, 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009, 0,001, 0,0015, 0,002, 0,0025, 0,003, 0,0035, 0,004, 0,0045, 0,005, 0,0055, 0,006, 0,0065, 0,007, 0,0075, 0,008, 0,0085, 0,009, 0,0095, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,04, 0,045, 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08, 0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 г.

В некоторых вариантах осуществления изобретения количество одного или более соединений по изобретению находится в диапазоне от 0,0001 до 10 г, от 0,0005 до 9 г, от 0,001 до 8 г, от 0,005 до 7 г, от 0,01 до 6 г, от 0,05 до 5 г, 0,1 до 4 г, от 0,5 до 4 г или от 1 до 3 г.

Для использования в терапевтических применениях, описанных в настоящем изобретении, также предлагаются наборы и изделия из них. В некоторых вариантах осуществления изобретения такие наборы содержат носитель, упаковку или контейнер, которые разделены на части для приема одного или более контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т.п., причем каждый из контейнера (контейнеров) содержит один из отдельных элементов, которые должны использоваться в способе, описанном в настоящем изобретении. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки для тестирования. Контейнеры изготавливаются из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Обеспеченные в настоящем изобретении изделия, изготовленные в соответствии с настоящим изобретением, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования в упаковочных фармацевтических продуктах включают те, которые содержатся, например, в патентах США

№ 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваясь ими, блистерные упаковки, бутылки, трубки, ингаляторы, насосы, мешки, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного препарата и предполагаемого способа введения и лечения. Например, контейнер(ы) включает соединение или соль формулы (I) или (II), необязательно в композиции или в сочетании с другим средством, как описано в настоящем изобретении. Контейнер(ы) необязательно имеет стерильный порт доступа (например, контейнер представляет собой пакет для внутривенного раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожной инъекции). Такие наборы необязательно содержат соединение с идентифицирующим описанием или этикеткой или инструкциями, относящимися к его применению в способах, описанных в настоящем изобретении. Например, набор обычно включает один или несколько дополнительных контейнеров, каждый из которых содержит один или более различных материалов (таких как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), желательные с коммерческой точки зрения и точки зрения пользователя для применения соединения, описанного в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры таких материалов включают, но не ограничиваясь ими, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы; носитель, упаковку, контейнер, этикетки с надписью на флаконе и/или пробирке и/или инструкции для применения, и вкладыши пакетов с инструкциями по применению. Обычно также включается набор инструкций. Этикетка необязательно находится на контейнере или соединена с контейнером. Например, этикетка находится на контейнере, когда буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, формованы или вытравлены на самом контейнере, этикетка соединена с контейнером, когда она присутствует в гнезде или на носителе, который также удерживает контейнер, например, в виде вкладыша. Кроме того, этикетка используется для обозначения того, что содержимое должно использоваться для конкретного терапевтического применения. Кроме того, на этикетке указаны направления применения содержимого, такие как описанные в настоящем изобретении способы. В определенных вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция представлена в упаковочном или дозирующем устройстве, которое содержит одну или более единичных дозированных форм, содержащих соединение, обеспеченное в настоящем изобретении. Упаковка, например, содержит металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Кроме того, упаковочное или дозирующее устройство сопровождается инструкциями по введению или же пакет или дозирующее устройство сопровождается уведомлением, связанным с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, где уведомление отражает одобрение агентством формы лекарственного средства для введения человеку или ветеринарного введения. Например, такое уведомление представляет собой этикетку, одобренную Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами для лекарственных средств, отпускаемых по рецепту, или утвержденный вкладыш о продукте. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции, содержащие предлагаемое в настоящем документе соединение, составляют в совместимом фармацевтическом носителе, помещают в подходящий контейнер и маркируют для лечения упомянутого состояния.

Способы

Настоящее изобретение относится к способу ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией), включающему контактирование клетки с эффективным количеством соединения или солью формулы (I) или (II). Ингибирование взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) можно оценить и продемонстрировать с помощью широкого круга способов, известных в данной области техники. Неограничивающие примеры включают указание на (a) снижение связывания менина с одним или более белками или фрагментами белка (например, MLL1, MLL2, слитый белок MLL, MLL с частичной tandemной дубликацией или их пептидный фрагмент); (b) снижение пролиферации клеток и/или жизнеспособности клеток; (c) увеличение дифференциации клеток; (d) снижение уровней нижестоящих мишеней MLL1, MLL2, слитого белка MLL и/или MLL с частичной tandemной дубликацией (например, Noxa9, DLX2 и MeiS1); и/или (e) уменьшение объема опухоли и/или скорости роста опухоли. Наборы и коммерчески доступные анализы могут быть использованы для определения одного или более из приведенных выше.

Настоящее изобретение также относится к способам применения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, состояния, связанные с менином, MLL, MLL1, MLL2 и/или слитыми белками MLL (например, рака).

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагается способ лечения рака, включающий введение эффективного количества любой из вышеупомянутых фармацевтических композиций, содержащих соединение или соль формулы (I) или (II), нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак опосредуется слитым белком MLL. В других вариантах осуществления изобретения рак представляет собой лейкоз, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легких, рак печени, рак кожи или опухоль головного мозга. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществ-

ления изобретения рак содержит солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства у нуждающегося в этом субъекта, где данный способ включает в себя определение того, имеется ли у субъекта слитый белок MLL, и если субъект определен как имеющий слитый белок MLL, то включает введение субъекту терапевтически эффективной дозы соединения или соли формулы (I) или (II). Слитые белки MLL также были идентифицированы при гематологических злокачественных новообразованиях (например, типах рака, которые влияют на кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, некоторые варианты выполнения изобретения направлены на введение соединения или соли формулы (I) или (II) пациенту, нуждающемуся в лечении гематологической злокачественной опухоли. Такие злокачественные опухоли включают, но не ограничиваясь ими, лейкозы и лимфомы. Например, раскрытые в настоящем изобретении соединения могут быть использованы для лечения таких заболеваний, как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелко-клеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), лейкоз волосатых клеток и/или другие лейкозы. В других вариантах осуществления изобретения соединения могут быть использованы для лечения лимфом, таких как все подтипы лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы.

Определение того, может ли опухоль или рак содержать слитый белок MLL, можно провести путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей слитый белок MLL, путем оценки аминокислотной последовательности слитого белка MLL или путем оценки характеристик предполагаемого слитого белка MLL. Способы детектирования нуклеотидной последовательности слитого белка MLL известны специалистам в данной области техники. Данные способы включают в себя, но не ограничиваясь ими, анализы полимеразной цепной реакции - полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)), полимеразной цепной реакции - одноцепочечного конформационного полиморфизма (polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP)), ПЦР-анализ в реальном времени, секвенирование ПЦР, анализы мутантной аллель-специфической ПЦР амплификации (mutant allele-specific PCR amplification (MASA)), прямое секвенирование, реакции удлинения праймера, электрофорез, анализы лигирования олигонуклеотидов, анализы гибридизации, анализы TaqMan, анализы генотипирования SNP, анализы плавления с высоким разрешением и анализ микрочипов. В некоторых вариантах осуществления изобретения слитый белок MLL идентифицируют, например, с использованием способа прямого секвенирования конкретных областей (например, экзона 2 и/или экзона 3) в MLL или слитом гене-партнере. Данная методика идентифицирует все возможные мутации в области секвенирования.

Способы обнаружения слитого белка MLL известны специалистам в данной области. Данные способы включают, но не ограничиваясь ими, детектирование слитого белка MLL с использованием связывающего агента (например, антитела), специфичного для слитого белка, электрофореза и Вестерн-блоттинга белка и прямого пептидного секвенирования.

В способах обнаружения того, содержит ли опухоль или рак слитый белок MLL, можно использовать различные образцы. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец берется у субъекта, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец берется у субъекта, имеющего рак или опухоль. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец представляет собой свежий образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец представляет собой фиксированный формалином образец, помещенный в парафин. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец обрабатывают в клеточный лизат. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец обрабатывают в ДНК или РНК. Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего, включающему введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы (I) или (II). В некоторых вариантах осуществления изобретения данный способ относится к лечению рака, такому как острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, аденокарцинома молочной железы, рак желудка, рак, связанный со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), анальный рак, рак аппендикса, астроцитомы, атипичный тератоид, карцинома базальных клеток, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоли бронхов, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичный тератоид, эмбриональные опухоли, опухоль зародышевых клеток, первичная лимфома, рак шейки матки, детские типы рака, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелолифферативные расстройства, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома in situ (ductal carcinoma in situ (DCIS)), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпендимомы, рак пищевода, эстезионуробластома, саркома Юинга, внемозжечковая опухоль зародышевых клеток, опухоль внеганглиярных зародышевых клеток, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечная карциноидная опухоль, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), опухоль зародышевых клеток, гестационная трофобластическая опухоль, лейкоз волосатых клеток, рак головы и шеи,

рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островковых клеток, нейроэндогенные опухоли поджелудочной железы, рак почек, рак гортани, рак губ и ротовой полости, рак печени, долевая карцинома *in situ* (lobular carcinoma *in situ* (LCIS)), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неидентифицированной первичной опухолью с обнаруженными метастазами, карцинома средней линии, рак рта, множественные синдромы эндокринной неоплазии, множественная миелома/новообразование плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, множественная миелома, карцинома меркель-клеток, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак полости носа и параназального синуса, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губ и ротовой полости, орофарингеальный рак, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак параназального синуса и носовой полости, рак паразитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевропульмонарная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак переходных клеток, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, рак кожи, рак желудка (желудочно-кишечного тракта), мелко-клеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, лимфома Т-клеток, рак яичка, рак горла, тимомы и карцинома тимуса, рак щитовидной железы, рак переходных клеток почек и мочеточника, трофобластическая опухоль, необычные типы рака детей, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или вирус-индуцированный рак.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ относится к лечению доброкачественного гиперпролиферативного расстройства, такого как неосложненная гиперплазия кожи (например, псориаз), ретенноза или простаты (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)). В некоторых случаях способ относится к лечению лейкемии, гематологического злокачественного новообразования, рака солидной опухоли, рака предстательной железы (например, кастрационно-резистентного рака предстательной железы), рака молочной железы, саркомы Юинга, саркомы кости, первичной саркомы кости, Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, глиомы, глиобластомы, рака печени (например, гепатоцеллюлярной карциномы) или диабета. В некоторых случаях лейкоз включает AML, ALL, лейкоз смешанного происхождения или лейкозы с частичными тандемными дупликациями MLL.

В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения видов рака легких, причем данные способы включают введение эффективного количества любого вышеописанного соединения (или

фармацевтической композиции, содержащей его), нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак легких представляет собой немелкоклеточную карциному легких (NSCLC), например, аденокарциному, плоскоклеточную карциному легких или крупно-клеточную карциному легких. В других вариантах осуществления изобретения рак легких представляет собой мелко-клеточную карциному легкого. Другие раковые заболевания легких, поддающиеся лечению раскрытыми соединениями, включают, но не ограничиваясь ими, железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные карциномы.

К субъектам, которые могут быть пролечены соединениями по изобретению или фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром, пролекарством, сольватом, таутомером, стереоизомером, изотопологом, гидратом или производным соединения, согласно способам данного изобретения, относятся, например, субъекты, у которых был диагностирован острый миелоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, аденокарцинома у детей, раки, связанные со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), анальный рак, рак аппендикса, астроцитомы, атипичный тератоид, базально-клеточный рак, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Буркитта, карциноидная опухоль, атипичный тератоид, опухоли эмбрионов, опухоль зародышевых клеток, первичная лимфома, рак шейки матки, детские типы рака, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), хронические миелопролиферативные расстройства, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингеома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпендимома, рак пищевода, эстеziонуробластома, саркома Эврига, внечерепная опухоль зародышевых клеток, опухоль зародышевых клеток экстраганала, рак глаз, волокнистая гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, желудочно-кишечная карциноидная опухоль, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), опухоль зародышевых клеток, гестационная трофобластическая опухоль, лейкоз волосатых клеток, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, рак гипофарингеальной системы, внутриглазная меланома, опухоли островковых клеток, опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и ротовой полости, рак печени, долевая карцинома *in situ* (LCIS), рак легких, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неидентифицированной первичной опухолью с обнаруженными метастазами, карцинома средней линии, рак рта, множественные синдромы эндокринной неоплазии, множественная миелома/новообразование плазматических клеток, фунгоидный микоз,

миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, множественная миелома, карцинома меркель-клеток, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак полости носа и параназального синуса, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губ и ротовой полости, орофарингеальный рак, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак параназального синуса и носовой полости, рак паразитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевропульмонарная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак переходных клеток, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, рак кожи, рак желудка (желудочно-кишечного тракта), мелко-клеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, лимфома Т-клеток, рак яичка, рак горла, тимомы и карциномы тимуса, рак щитовидной железы, рак переходных клеток почек и мочеточника, трофобластическая опухоль, необычные типы рака детей, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы, вирус-индуцированный рак, лейкемия, гематологическая злокачественная опухоль, рак с солидной опухолью, рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рак молочной железы, саркома Юинга, саркома кости, первичная саркома кости, Т-клеточная пролимфоцитарная лейкемия, глиома, глиобластома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак печени или диабет. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекты, которых лечат соединениями по изобретению, включают субъектов, которые были диагностированы как имеющие нераковое гиперпролиферативное расстройство, такое как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестенозы или простаты (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)). Кроме того, настоящее изобретение относится к способам модуляции взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) путем контактирования менина с эффективным количеством соединения или соли формулы (I) или (II). Модуляция может ингибировать или активировать белковую активность менина, одного или нескольких из его связывающих партнеров и/или одной или нескольких из нижестоящих мишеней менина или одного или нескольких из его связывающих партнеров. В некоторых вариантах осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) путем контактирования менина с эффективным количеством соединения или соли формулы (I) или (II). В некоторых вариантах осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) путем контактирования клетки, ткани или органа, которая(ый) экспрессирует менин, MLL1, MLL2, слитый белок MLL и/или MLL с частичной tandemной дубликацией. В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрыты способы ингибирования активности белка у субъекта, включая, но не ограничиваясь ими, грызунов и млекопитающих (например, человека) путем введения субъекту эффективного количества соединения или соли формулы (I) или (II). В некоторых вариантах осуществления изобретения процент модуляции превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%. В некоторых вариантах осуществления изобретения процент ингибирования превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%.

В некоторых вариантах осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) в клетке, путем контактирования клетки с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) в клетке. В некоторых вариантах осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL, или MLL с частичной tandemной дубликацией) в ткани путем контактирования ткани с количеством соединения или соли формулы (I) или (II), достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) в ткани. В некоторых вариантах осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) в организме путем контактирования организма с количеством соединения или соли формулы (I) или (II), достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) в организме. В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрыты способы ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у животного путем контактирования животного с количеством соединения или соли формулы (I) или (II), достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у животного. В некоторых вариантах осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого

белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у млекопитающего, путем контактирования млекопитающего с количеством соединения или соли формулы (I) или (II), достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления изобретения настоящее изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у человека путем контактирования человека с количеством соединения или соли формулы (I) или (II), достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у человека. Настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания, опосредованного взаимодействием менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения расстройства, опосредованного взаимодействием менина с одним или более белками (например, MLL1, MLL2, слитым белком MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией) путем введения нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы (I) или (II).

Настоящее изобретение далее относится к способам лечения расстройства, опосредуемого хромосомной перегруппировкой на хромосоме 11q23 у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы (I) или (II).

Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболевания или состояния путем введения эффективного количества соединения или соли формулы (I) или (II) субъекту, страдающему данным заболеванием или состоянием. Настоящее изобретение далее относится к способам лечения заболевания или состояния путем введения соединения или соли формулы (I) или (II) субъекту, страдающему заболеванием или состоянием, где данное соединение связывается с менином и ингибирует взаимодействие менина с одним или более белками (например, MLL1, MLL2, слитым белком MLL или MLL с частичной tandemной дубликацией). Настоящее изобретение далее относится к способам стабилизации менина, включающим контактирование менина с соединением или солью формулы (I) или (II). В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия контактирования включает контактирование менина с количеством соединения, достаточным для стабилизации менина. В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия контактирования происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия контактирования происходит *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления изобретения стадия контактирования происходит в клетке.

Настоящее изобретение также относится к способам комбинированной терапии, в которых агент, для которого известно, что он участвует в модуляции других путей, или других компонентов одного и того же пути, или даже перекрывающихся множеств целевых ферментов, используется комбинированно с соединением или солью формулы (I) или (II). В одном аспекте такая терапия включает, но не ограничиваясь ими, комбинирование одного или более соединений по изобретению с химиотерапевтическими агентами, терапевтическими антителами и лучевой терапией для обеспечения синергического или аддитивного терапевтического эффекта. При желании, соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с ингибиторами Notch и/или ингибиторами c-Myc. При желании, соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с ингибиторами MLL-WDR5 и/или ингибиторами Dot11.

В настоящее время многие химиотерапевтические средства известны в данной области техники и могут быть использованы в комбинации с соединением по изобретению. В некоторых вариантах осуществления изобретения химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих средств, антимицетов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандроенов.

Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические средства, цитотоксические средства и непептидные малые молекулы, такие как Gleevec® (иматиниб мезилат), Velcade® (бортезомиб), Casodex (бикалутамид), Iressa® (гефитиниб) и адриамицин, и хозяин химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXANTM); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, имсульфан и пироссульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоккон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метилламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтиленфосфоарамида и триметилломеламин; азотистые горчицы, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новембичин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловая горчица; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномины, актиномицин, аутрирамин, азасерин, блеомицины, кантиномицин, калихеамицин, карбабицин, карминомицин, карзинофилин, казодекстрин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин,

6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубин, эпирубин, эзорубин, идарубин, марцелкомицин, митомицины, микофенольная кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, келамицин, родорубин, стрептомигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностагин, зорубин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; пуриновые аналоги, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; пиримидиновые аналоги, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флуксуридин, андрогены, такие как каластоун, пропионат дромоностанола, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадrenalы, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; заменитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамидгликозид; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бизантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглоцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитрактин; пентостатин; фенамет; пирарубин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарабазин; PSK.RTM.; разоксан; сизофиран; спирогерманий; теназоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ара-С"); циклофосфамид; тиотеп; таксаны, например, паклитаксел (TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) и доцетаксел (TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеупомянутых.

Кроме того, в качестве веществ, подходящих для улучшения состояния клеток при химиотерапии, включены антигормональные агенты, которые действуют, регулируя или ингибируя гормональную активность опухолей, такие как антиэстрогены, включая, например, тамоксифен, (NolvadexTM), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онпристон и торемифен (Fareston); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гoserелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платиновые аналоги, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоклутетин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (CPT-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO). Там, где это желательно соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с обычно назначаемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, абаговомаб, акридинокарбоксамид, адекватумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигельданамицин, альфарадин, алвоцидид, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, анти-CD22-иммунотоксины, противоопухолевые, антитуморогенные травы, апазиквон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионин сульфоксмин, CBV (химиотерапия), каликулин, неспецифические противоопухолевые средства клеточного цикла, дихлоруксусная кислота, дискодермолид, эльсамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, -режим химиотерапии ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, инфулувен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, оргатаксел, PAC-1, экстракт азимины, пиксантрон, ингибитор протеасомы, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспорамид А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатина тетранитрат, трис-(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлунин, ZD6126 или зосуквидар.

Данное раскрытие дополнительно относится к способу применения соединения или соли формулы (I) или (II) или фармацевтической композиции, представленной в настоящем изобретении, в сочетании с лучевой терапией для ингибирования аномального роста клеток или лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего. Методики применения лучевой терапии известны в данной области техники, и данные методики можно применять в комбинированной терапии, описанной в настоящем изобретении. Введение соединения по настоящему изобретению в данной комбинированной терапии может быть определено, как описано в настоящем изобретении.

Лучевую терапию можно применять посредством одного из нескольких способов или комбинации способов, включая, без ограничений, наружную лучевую терапию, внутреннюю лучевую терапию, облучение с использованием имплантата, стереотаксическую радиохимию, системную лучевую терапию, лучевую терапию и постоянную или временную внутритканевую брахитерапию. В контексте данного документа термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, осуществляемой посредством пространственно ограниченного радиоактивного материала, вводимого в тело в опухоль, или около опухоли, или в другое место пролиферативной вследствие заболевания ткани. Термин "без ограничения" предназначен для включения воздействия радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве средства, улучшающего состояние клеток, по настоящему изобретению включают

как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, IR-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые излучают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие терапевтически действующие лучи. Радиоактивный материал также может представлять собой жидкость, полученную из любого раствора радионуклида(радионуклидов), например раствора I-125 или I-131, или радиоактивная жидкость может быть получена с использованием суспензии подходящей жидкости, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(радионуклиды) могут быть включены в гель или радиоактивные микросферы.

Соединения или фармацевтические композиции по данному изобретению можно применять в сочетании с количеством одного или более веществ, выбранных из антиангиогенезных средств, ингибиторов передачи сигнала, антипролиферативных средств, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

Антиангиогенезные средства, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксная металлопротеиназа 2), ингибиторы MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9) и ингибиторы COX-11 (циклооксигеназа 11), можно применять в сочетании с соединением по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в данном документе. Антиангиогенезные средства включают, например, рапамицин, темсиролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры подходящих ингибиторов COX-II включают CELEBREX™ (алекоксиб), валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры подходящих ингибиторов матриксной металлопротеиназы описаны в WO 96/33172 (опубликованная 24 октября 1996 г.), WO 96/27583 (опубликованная 7 марта 1996 г.), заявке на европейский патент № 97304971.1 (поданная 8 июля 1997 г.), заявке на европейский патент № 99308617.2 (поданная 29 октября 1999 г.), WO 98/07697 (опубликованная 26 февраля 1998 г.), WO 98/03516 (опубликованная 29 января 1998 г.), WO 98/34918 (опубликованная 13 августа 1998 г.), WO 98/34915 (опубликованная 13 августа 1998 г.), WO 98/33768 (опубликованная 6 августа 1998 г.), WO 98/30566 (опубликованная 16 июля 1998 г.), публикации европейского патента № 606046 (опубликованная 13 июля 1994 г.), публикации европейского патента №931788 (опубликованная 28 июля 1999 г.), WO 90/05719 (опубликованная 31 мая 1990 г.), WO 99/52910 (опубликованная 21 октября 1999 г.), WO 99/52889 (опубликованная 21 октября 1999 г.), WO 99/29667 (опубликованная 17 июня 1999 г.), международной PCT заявке № PCT/IB98/01113 (поданная 21 июля 1998 г.), заявке на европейский патент № 99302232.1 (поданная 25 марта 1999 г.), заявке на патент Великобритании №9912961.1 (поданная 3 июня 1999 г.), предварительной заявке на патент США № 60/148464 (поданная 12 августа 1999 г.), патенте США 5863949 (выданный 26 января 1999 г.), патенте США № 5861510 (выданный 19 января 1999 г.) и публикации европейского патента № 780386 (опубликованная 25 июня 1997 г.), все из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются ингибиторы, которые обладают небольшой активностью ингибирования MMP-1 или не имеют ее. Более предпочтительными являются ингибиторы, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (т. е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP, подходящих в настоящем изобретении, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

Ингибиторы аутофагии включают, без ограничения, хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафиломицин A1, 5-амино-4-имидазол карбоксамид рибозид (AICAR), окадаиковую кислоту, подавляющие аутофагию токсины водорослей, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги сAMP и лекарственные средства, которые повышают уровни сAMP, например, аденозин, LY204002, N6-меркаптопуридин рибозид и винбластин. Кроме того, также можно применять антисмысловую или siRNA, которая ингибирует экспрессию белков, в том числе, без ограничения, ATG5 (которые вовлечены в аутофагию).

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные в настоящем изобретении соединения составляют или вводят в сочетании с жидкими или твердыми тканевыми барьерами, также известными как смазывающие вещества. Примеры тканевых барьеров включают, но не ограничиваясь ими, полисахариды, полигликаны, serafilm, interseed и гиалуруоновую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления изобретения лекарственные препараты, которые вводят в сочетании с соединениями, описанными в настоящем изобретении, включают любые подходящие лекарственные средства, эффективно доставляемые путем ингаляции, например анальгетики, например кодеин, дигидроморфин, эрготамин, фентанил или морфин; ангинальные препараты, например дилтиазем; противоаллергические средства, например кромогликат, кетотифен или недокромил; противоинфекционные средства, например цефалоспорины, пенициллины, стрептомицин, сульфонамиды, тетрациклины или пентамидин; антигистаминные средства, например, метапирелен; противовоспалительные средства, например беклометазон, флунизолид, будесонид, типредан, триамцинолона ацетонид или флутиказон; противокашлевые средства, например носкапин; бронхорасширяющие средства, например эфедрин, адреналин, фенотерол, формотерол, изопреналин, метапротеренол, фенилэфрин, фенилпропаноламин, пирбутолерол, репротерол, римитерол, сальбутамол, сальметерол, тербуталин, изоэтарин, тулобутерол, орци-

преналин или (-)-4-амино-3,5-дихлор-а-[[[6-[2-(2-пиридинил)этокси]гексил]-амино]метил]бензолметанол; диуретики, например амилорид; антихолинергические средства, например ипратропий, атропин или окситропий; гормоны, например кортизон, гидрокортизон или преднизолон; ксантины, например аминофиллин, холин теофиллинат, лизин теофиллинат или теофиллин; и терапевтические белки и пептиды, например инсулин или глюкагон. Специалисту в данной области техники будет понятно, что, при необходимости, лекарственные препараты применяют в форме соли (например, в виде солей щелочных металлов или аминов или в виде солей присоединения кислоты), или в виде сложных эфиров (например, сложных эфиров низших алкилов), или в виде сольватов (например, гидратов) для оптимизации активности и/или стабильности лекарственного препарата.

Другие иллюстративные терапевтические средства, применимые для комбинированной терапии, включают, но не ограничиваются перечисленными выше средствами, лучевую терапию, антагонисты гормонов, гормоны и их рилизинг-факторы, тиреоидные и анти тиреоидные лекарственные средства, эстрогены и прогестины, андрогены, аденокортикотропный гормон; аденокортикальные стероиды и их синтетические аналоги; ингибиторы синтеза и действия аденокортикальных гормонов, инсулина, пероральных гипогликемических средств и фармакологии эндокринной части поджелудочной железы, средства, влияющие на кальцификацию и ремоделирование кости: кальций, фосфат, паратиреоидный гормон, витамин D, кальцитонин, витамины, такие как водорастворимые витамины, комплекс витаминов B, аскорбиновая кислота, жирорастворимые витамины, витамины A, K и E, факторы роста, цитокины, хемокины, агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов; антихолинэстеразные средства; средства, действующие на нервно-мышечный синапс и/или автономные ганглии; катехоламины, симпатомиметические лекарственные средства, и агонисты или антагонисты адренергических рецепторов; и агонисты и антагонисты 5-гидрокситриптаминовых (5-HT, серотониновых) рецепторов.

Терапевтические средства могут включать средства против боли и воспаления, такие как гистамин и антагонисты гистамина, брадикинин и антагонисты брадикинина, 5-гидрокситриптамин (серотонин), липидные вещества, которые образуются путем биотрансформации продуктов селективного гидролиза мембранных фосфолипидов, эйкозаноиды, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, обезболивающие-жаропонижающие средства, средства, ингибирующие синтез простагландинов и тромбоксанов, селективные ингибиторы индуцируемой циклооксигеназы, селективные ингибиторы индуцируемой циклооксигеназы-2, аутокоиды, паракринные гормоны, соматостатин, гастрин, цитокины, опосредующие взаимодействия, вовлеченные в гуморальные и клеточные иммунные ответы, полученные из липидов аутокоиды, эйкозаноиды, P-адренергические агонисты, ипратропий, глюкокортикоиды, метилксантины, блокаторы натриевых каналов, агонисты опиоидных рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, стабилизаторы мембран и ингибиторы лейкотриенов.

Дополнительные терапевтические средства, предусмотренные в настоящем изобретении, включают диуретики, вазопрессин, средства, влияющие на задержание воды в почках, ренин, ангиотензин, средства, применимые при лечении ишемии миокарда, антигипертензивные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента преобразования, антагонисты рецептора бета-адренорецепторов, средства для лечения гиперхолестеринемии и средства для лечения дислипидемии. Другие предусмотренные терапевтические средства включают лекарственные средства, применяемые для регуляции кислотности желудочного сока, средства для лечения пептических язв, средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, прокинетики, противорвотные средства, средства, применяемые при синдроме раздраженного кишечника, средства, применяемые при диарее, средства, применяемые при запоре, средства, применяемые при воспалительном заболевании кишечника, средства, применяемые при заболевании желчевыводящих путей, средства, применяемые при заболевании поджелудочной железы. Терапевтические средства, применяемые для лечения протозойных инфекций, включают лекарственные средства, применяемые для лечения малярии, амебиоза, лямблиоза, трихомоноза, трипаносомоза и/или лейшманиоза, и/или лекарственные средства, применяемые в химиотерапии гельминтоза. Другие терапевтические средства включают противомикробные средства, сульфонамиды, триметоприм-сульфаметоксазол хинолоны и средства от инфекций мочевыводящих путей, пенициллины, цефалоспорины и другие P-лактамы антибиотики, средство, содержащее аминогликозид, ингибиторы синтеза белка, лекарственные средства, применяемые в химиотерапии туберкулеза, заболевания, вызванного комплексом *Mycobacterium avium*, и лепры, противогрибковые средства, противовирусные средства, в том числе неретровирусные средства и антиретровирусные средства.

Примеры терапевтических антител, которые могут быть объединены с соединением по настоящему изобретению, включают, без ограничения, антитела к рецепторной тирозинкиназе (цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб), антитела к CD20 (ритуксимаб, тозитумомаб) и другие антитела, такие как алемтузумаб, бевацизумаб и гемтузумаб.

Более того, терапевтические средства, применяемые для иммуномодуляции, такие как иммуномодуляторы, иммунодепрессивные средства, толерогены и иммуностимуляторы, предусмотрены в способах в данном документе. Кроме того, терапевтические средства, воздействующие на кровь и кровяные органы, гематопозитические средства, факторы роста, минералы и витамины, антикоагулянтные, тромболитические и антитромбоцитарные лекарственные средства. Для лечения почечно-клеточного рака мож-

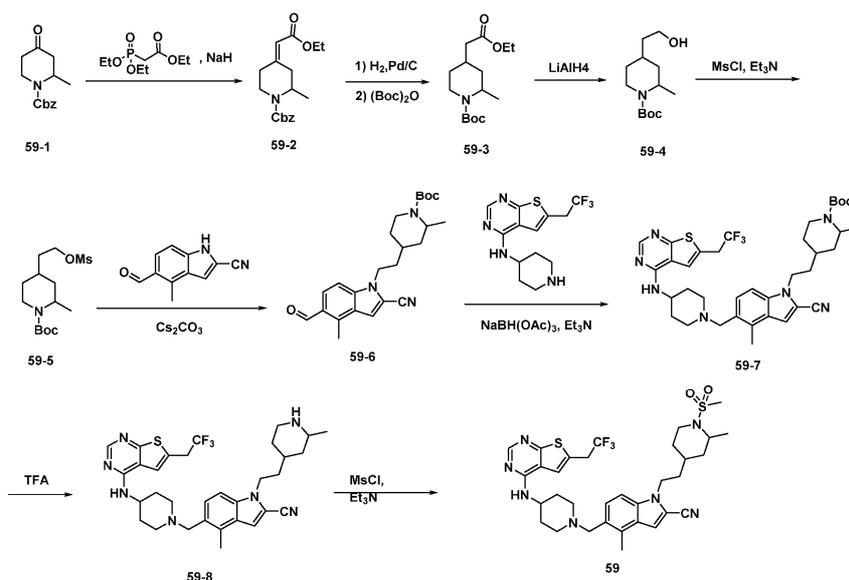
но объединять соединение по настоящему изобретению с сорафенибом и/или авастинном. Для лечения эндометриального расстройства соединение по настоящему изобретению можно объединять с доксорубицином, таксотером (таксоллом) и/или цисплатином (карбоплатином). Для лечения рака яичника соединение по настоящему изобретению можно объединять с цисплатином (карбоплатином), таксотером, доксорубицином, топотеканом и/или такмоксифеном. Для лечения рака молочной железы соединение по настоящему изобретению можно объединять с таксотером (таксоллом), гемцитабином (капецитабином), тамоксифеном, летрозолом, тарцевой, лапатинибом, PD0325901, авастинном, герцептином, OSI-906 и/или OSI-930. Для лечения рака легкого соединение по настоящему изобретению можно объединять с таксотером (таксоллом), гемцитабином, цисплатином, пеметрекседом, тарцевой, PD0325901 и/или авастинном. Дополнительные терапевтические средства, которые можно объединять с соединением по настоящему изобретению, найдены в Goodman and Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, edited by Hardman, Limbird and Gilman или Physician's Desk Reference, обе из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки.

Соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации со средствами, раскрытыми в данном изобретении, или другими подходящими средствами в зависимости от подлежащего лечению состояния. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления изобретения одно или более соединений по настоящему изобретению будут совместно введены с другими средствами, как описано выше. При применении в комбинированной терапии соединения, описанные в данном изобретении, вводят со вторым средством одновременно или раздельно. Данное введение в комбинации может включать одновременное введение двух средств в той же лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и раздельное введение. То есть, соединение, описанное в данном изобретении, и любое из средств, описанных выше, можно составить вместе в той же лекарственной форме и ввести одновременно. В качестве альтернативы соединение по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, можно ввести одновременно, при этом оба средства присутствуют в отдельных составах. В качестве другой альтернативы, соединение по настоящему изобретению можно ввести только после средств, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления изобретения протокола раздельного введения соединения по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут одно после другого, или с интервалом в несколько часов одно после другого, или с интервалом в несколько дней одно после другого.

Следующие примеры приведены для иллюстрации различных вариантов выполнения изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения любым способом. Настоящие примеры, наряду с описанными в настоящем изобретении способами и композициями, являются в данном описании репрезентативными для предпочтительных вариантов выполнения изобретения, являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема раскрытия. Изменения в них и другие виды применения, которые охватываются в духе раскрытия, как определено в объеме формулы изобретения, будут иметь место для специалистов в данной области техники.

Примеры

Пример 1. Синтез соединения 59 в табл. 1.



Стадия А. Получение соединения 59-2.

К раствору этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (1,91 г, 8,5 ммоль) в THF (30 мл) добавляли NaN (421 мг, 10,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч до добавления 59-1 (2 г, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добав-

ляли ледяную воду (50 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюировали 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 2,15 г соединения 59-2 в виде белого твердого вещества (выход: 85%).

Стадия В. Получение соединения 59-3.

К раствору соединения 59-2 (905 мг, 2,85 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $(\text{Voc})_2\text{O}$ (1,24 г, 5,71 ммоль) и катализатор Pd/C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч в атмосфере H_2 . ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 59-3 в виде твердого вещества (740 мг, выход: 91%).

Стадия С. Получение соединения 59-4.

К раствору соединения 59-3 (670 мг, 2,35 ммоль) в THF (20 мл) добавляли LiAlH_4 (179 мг, 4,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем добавляли 0,2 мл H_2O , 0,2 мл 15%-ного NaOH и 0,5 мл H_2O . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали и органический раствор концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование 40% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 59-4 в виде твердого вещества (525 мг, выход: 92%).

Стадия D. Получение соединения 59-5.

К раствору соединения 59-4 (486 мг, 2 ммоль) и Et_3N (404 мг, 4 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли MsCl (344 мг, 3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Объединенный органический слой промывали H_2O и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая 500 мг соединения 59-5 в виде белого твердого вещества (выход: 78%).

Стадия E. Получение соединения 59-6.

Смесь соединения 59-5 (500 мг, 1,56 ммоль), Cs_2CO_3 (846 мг, 2,33 ммоль) и 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (143 мг, 0,78 ммоль) смешивали в DMF (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч. В полученную смесь добавляли EtOAc (200 мл). Объединенный органический слой промывали H_2O и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-колонокой (элюировали 30% EtOAc в петролейном эфире) с получением 278 мг соединения 59-6 в виде белого твердого вещества (выход: 43%).

Стадия F. Получение соединения 59-7.

Смесь соединения 59-6 (278 мг, 0,68 ммоль), N-(пиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (280 мг, 0,88 ммоль) и Et_3N (412 мг, 4,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (865 мг, 4,08 ммоль) добавляли к реакционной смеси, помещенной на ледяной бане, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование 2,5% MeOH в дихлорметане) с получением соединения 59-7 в виде белого твердого вещества (400 мг, выход: 82%).

Стадия G. Получение соединения 59-8.

Раствор соединения 59-7 (200 мг, 0,28 ммоль) в TFA (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли и добавляли раствор NH_3 (7N) в MeOH (10 мл). Полученную смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование 10% MeOH в дихлорметане) с получением соединения 59-8 в виде масла (164 мг, выход: 96%).

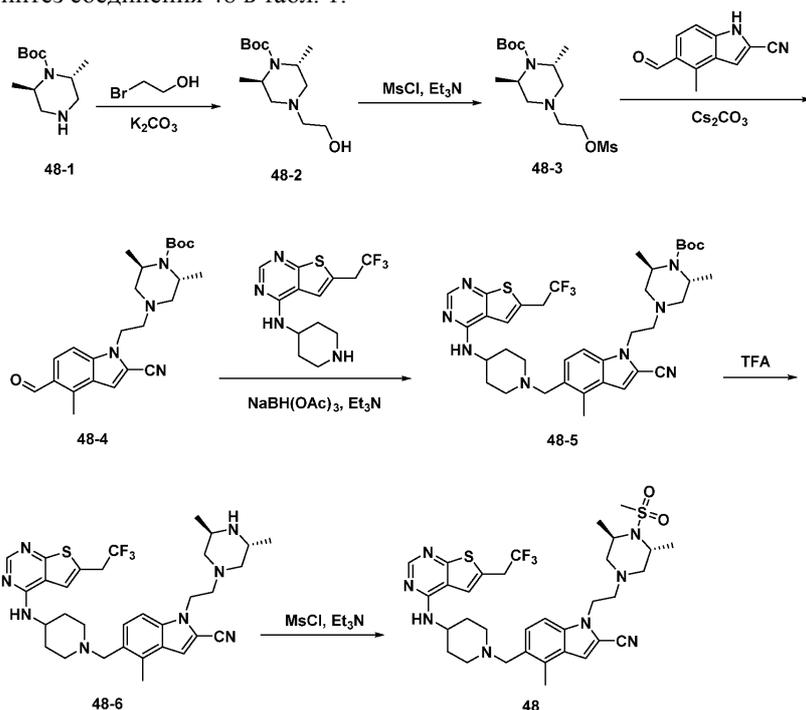
Стадия H. Получение соединения 59.

К раствору 59-8 (127 мг, 0,21 ммоль) и Et_3N (43 мг, 0,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) добавляли MsCl (29 мг, 0,25 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Объединенный органический слой промывали H_2O и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 45 мг соединения 59 в виде белого твердого вещества (выход: 31%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 8,33 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,45-7,56 (м, 3H), 4,35-4,32 (м, 2H), 4,02 (м, 4H), 3,57-3,54 (м, 3H), 3,17 (м, 1H), 2,88-2,83 (м, 6H), 2,54 (с, 3H), 2,20-1,47 (м, 12H), 1,25 (д, 3H).

ESI-MS m/z: 688,84 (M+H).

Пример 2. Синтез соединения 48 в табл. 1.



Стадия А. Получение соединения 48-2.

Смесь соединения 48-1 (300 мг, 1,40 ммоль), 2-бромэтанола (347 мг, 2,80 ммоль) и K_2CO_3 (772 мг, 5,60 ммоль) в CH_3CN (30 мл) перемешивали при $90^\circ C$ в атмосфере N_2 в течение ночи. ТСХ показала, что реакция была завершена. Твердое вещество удаляли фильтрованием и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали 2,5% MeOH в дихлорметане), получая соединение 48-2 в виде желтого масла (296 мг, выход: 82%).

Стадия В. Получение соединения 48-3.

К смеси соединения 48-2 (296 мг, 1,15 ммоль) и Et_3N (232 мг, 2,30 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли MsCl (197 мг, 1,73 ммоль) при $0^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали petroleum) с получением соединения 48-3 в виде масла (270 мг, выход: 70%).

Стадия С. Получение соединения 48-4.

Смесь соединения 48-3 (270 мг, 0,8 ммоль), 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (123 мг, 0,67 ммоль) и Cs_2CO_3 (524 мг, 1,6 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в атмосфере азота в течение ночи. Твердое вещество удаляли фильтрованием до того, как реакционную смесь разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали 20% этилацетатом в нефти), получая соединение 48-4 в виде масла (169 мг, выход: 50%).

ESI-МС m/z : 424,54 (M+H).

Стадия D. Получение соединения 48-5.

Смесь соединения 48-4 (169 мг, 0,4 ммоль), N-(пиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (190 мг, 0,6 ммоль) и Et_3N (242 мг, 2,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. $NaBH(OAc)_3$ (508 мг, 2,4 ммоль) добавляли к реакции при охлаждении на ледяной бане и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование 2,5% MeOH в дихлорметане) с получением соединения 48-5 в виде масла (174 мг, выход: 60%).

ESI-МС m/z : 724,88 (M+H).

Стадия Е. Получение соединения 48-6.

К раствору соединения 48-5 (174 мг, 0,24 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли TFA (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч до удаления растворителя. Добавляли раствор $NH_3/MeOH$ (7н., 10 мл) и полученную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали 10% MeOH в дихлорметане) с получением соединения 48-6 в виде масла (120 мг, выход: 80%).

ESI-МС m/z : 624,30 (M+H).

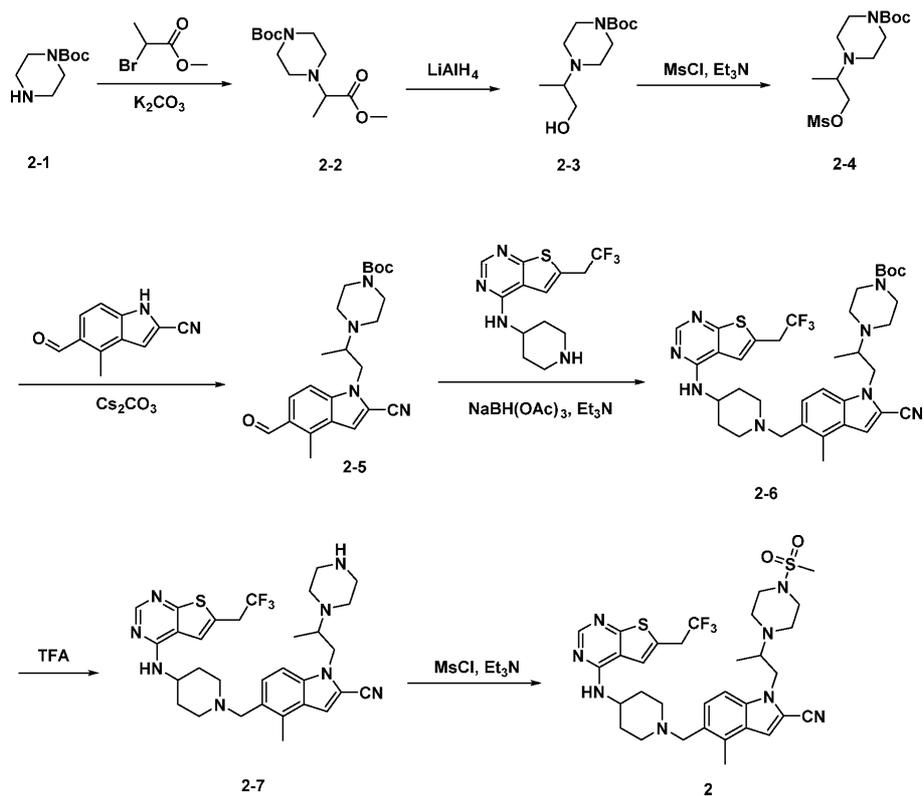
Стадия F. Получение соединения 48.

К смеси соединения 48-6 (120 мг, 0,192 ммоль) и Et₃N (39 мг, 0,384 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли медленно метансульфонилхлорид (33 мг, 0,288 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) при -20°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали 10% MeOH в дихлорметане) с получением конечного продукта 48 в виде твердого вещества (54 мг, выход: 40%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,48 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,15 (д, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,10 (д, 1H), 4,34 (м, 2H), 4,24 (м, 1H), 3,87 (м, 2H), 3,65 (м, 4H), 2,93 (м, 5H), 2,71 (м, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,29 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,10 (д, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,31 (д, 6H);

ESI-МС m/z: 702,27 (M+H).

Пример 3. Синтез соединения 2 в табл. 1.



Стадия А. Получение соединения 2-2.

К суспензии K₂CO₃ (3,6 г, 26,5 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 5,3 ммоль) в CH₃CN (15 мл) добавляли метил-2-бромпропаноат (2,2 г, 13,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, затем твердое вещество отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH=50:1) с получением трет-бутил-4-(1-метокси-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2-2) в виде масла коричневого цвета (1,4 г, выход: 99%).

Стадия В. Получение соединения 2-3.

К раствору трет-бутил-4-(1-метокси-1-оксопропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (540 мг, 2 ммоль) в THF (10 мл) добавляли LiAlH₄ (1,0 мл, 2,5 ммоль в THF) при 0°C по каплям. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакцию гасили EtOAc. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и H₂O и органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1) с получением трет-бутил-4-(1-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2-3) в виде масла коричневого цвета (300 мг, выход: 65%).

Стадия С. Получение соединения 2-5.

К раствору трет-бутил-4-(1-гидроксипропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,82 ммоль) и Et₃N (171 мг, 1,64 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли MsCl (112 мг, 0,98 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили NaHCO₃, промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под вакуумом

с получением трет-бутил-4-(1-((метилсульфонил)окси)пропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2-4), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

К смеси Cs_2CO_3 (682 мг, 2,1 ммоль) и 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (77 мг, 0,42 ммоль) в DMF добавляли трет-бутил-4-(1-((метилсульфонил)окси)пропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат в DMF. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и H_2O и органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5:1-3:1) с получением трет-бутил-4-(1-(2-циано-5-формил-4-метил-1H-индол-1-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2-5) в виде желтого твердого вещества (90 мг, выход: 53%).

Стадия D. Получение соединения 2-6.

Смесь трет-бутил-4-(1-(2-циано-5-формил-4-метил-1H-индол-1-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,22 ммоль), 6-(2,2,2-трифторэтил)-N-(пиперидин-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,26 ммоль) и Et_3N (130 мг, 1,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч до добавления $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (280 мг, 1,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем распределяли между CH_2Cl_2 и NaHCO_3 . Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 :MeOH = 50:1-20:1) с получением трет-бутил-4-(1-(2-циано-4-метил-5-((4-((6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-1H-индол-1-ил)пропан-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2-6) в виде желтого твердого вещества (130 мг, выход: 81%).

Стадия E. Получение соединения 2-7.

К раствору трет-бутил-4-(2-(2-циано-4-метил-5-((4-((6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-1H-индол-1-ил)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли CH_2Cl_2 и промывали NaHCO_3 . Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и остаток (2-7) использовали без дополнительной очистки в виде желтой пены (100 мг, выход: 98%).

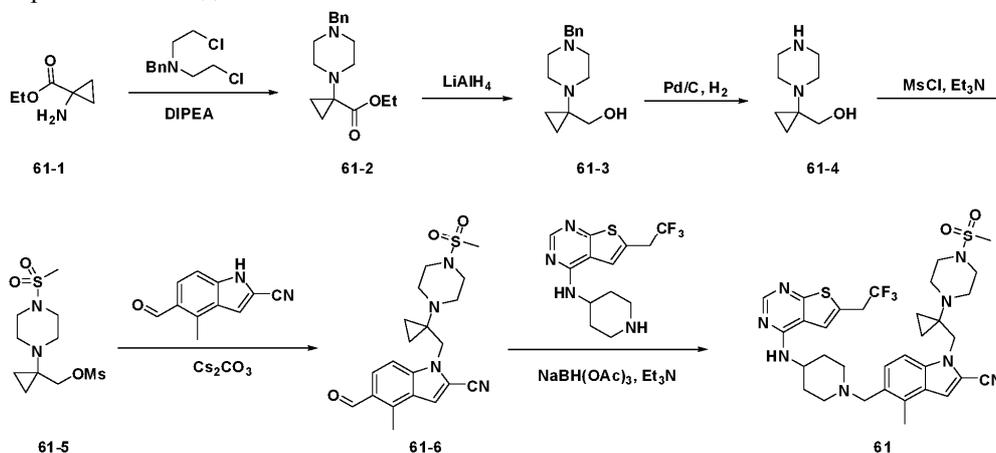
Стадия F. Получение соединения 2.

К раствору 4-метил-1-(2-(пиперазин-1-ил)пропил)-5-((4-((6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-1H-индол-2-карбонитрила (60 мг, 0,1 ммоль) и Et_3N (36 мг, 0,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли MsCl (21 мг, 0,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили NaHCO_3 , промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли и остаток очищали Prep-TLC (CH_2Cl_2 :MeOH = 15:1) с получением 4-метил-1-(2-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)пропил)-5-((4-((6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-1H-индол-2-карбонитрила (соединение 2) в виде белого твердого вещества (10 мг, выход: 20%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,48 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,00-7,15 (м, 2H), 5,16 (д, 1H), 4,20-4,40, 2H), 4,00-4,10 (м, 1H), 3,60-3,70 (м, 4H), 3,10-3,30 (м, 5H), 2,80-2,90 (м, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,57, 3H), 1,56-2,53 (м, 8H), 1,08 (д, 3H).

ESI-МС m/z: 689,25 (M+H).

Пример 4. Синтез соединения 61 в табл. 1.



Стадия A. Получение соединения 61-2.

Смесь гидрохлорида этил-1-аминоциклопропанкарбоксилата (2,4 г, 14,5 ммоль), гидрохлорида N-бензил-2-хлор-N-(2-хлорэтил)этанамин (4,26 г, 15,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (25 мл) в

этаноле (32 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток распределяли между дихлорметаном и водой. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 1:0-10:1) с получением этил-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (61-2, 1,8 г, выход: 43%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,37-7,27 (м, 5H), 4,19-4,13 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,00 (ушир.с, 2H), 2H), 1,31-1,26 (м, 5H), 7,52 (м. 1H), 0,93-0,91 (м, 2H).

Стадия В. Получение соединения 61-3.

К смеси этил-1-(4-бензилпиперазин-1-ил)циклопропанкарбоксилата (880 мг, 3 ммоль) в THF (12 мл) медленно добавляли LiAlH₄ (290 мг, 6 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли воду (0,5 мл) с последующим добавлением этилацетата (20 мл). Твердое вещество отфильтровывали и растворитель удаляли. Остаток очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 3:1) с получением (1-(4-бензилпиперазин-1-ил)циклопропил)метанола (61-3, 660 мг, выход: 88%) в виде белого твердого вещества.

Стадия С. Получение соединения 61-4.

Смесь (1-(4-бензилпиперазин-1-ил)циклопропил)метанола (600 мг, 2,4 ммоль) и Pd/C (10%, 50 мг) в этаноле (10 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением (1-(пиперазин-1-ил)циклопропил)метанола (61-4) в виде масла (400 мг, выход: 96%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D. Получение соединения 61-5.

К смеси (1-(пиперазин-1-ил)циклопропил)метанола (400 мг, 2,5 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли Et₃N (1,1 мл, 7,5 ммоль) с последующим добавлением смеси метансульфонилхлорида (925 мг, 7,5 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и CH₂Cl₂, Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта (1-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)циклопропил)метилметансульфоната (61-5) в виде масла коричневого цвета (500 мг).

Стадия E. Получение соединения 61-6.

Смесь неочищенного (1-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)циклопропил)метилметансульфоната (500 мг), 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (200 мг, 1,1 ммоль) и K₂CO₃ (800 мг, 5,8 ммоль) в ацетонитриле перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=3:1) с получением 5-формил-4-метил-1-((1-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)циклопропил)метил)-1H-индол-2-карбонитрила (61-6, 330 мг) в виде коричневого твердого вещества.

ESI-MS m/z: 401 (M+H).

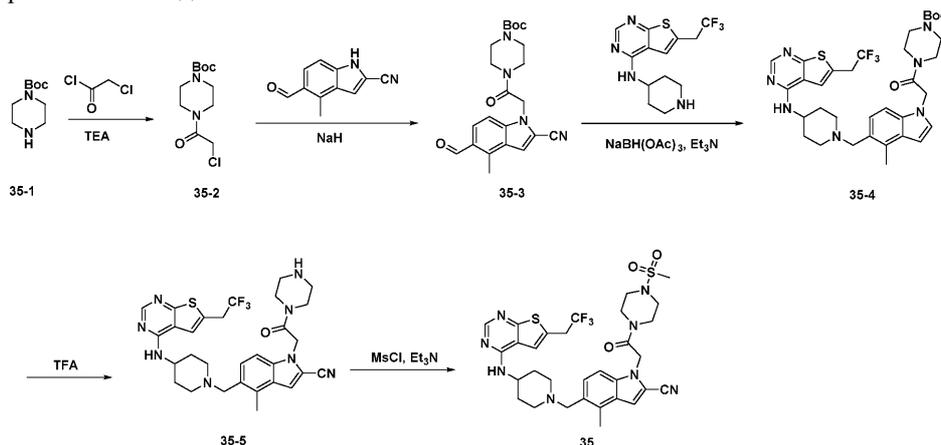
Стадия F. Получение соединения 61.

Смесь 5-формил-4-метил-1-((1-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)циклопропил)метил)-1H-индол-2-карбонитрила (330 мг, неочищенный), гидрохлорида N-(пиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина (391 мг, 1,1 ммоль) и Et₃N (0,5 мл) в дихлорметане (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и CH₂Cl₂. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колонкой с силикагелем (дихлорметан/метанол = 50:1-30:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали Prep-TLC с помощью дихлорметана/метанола (7н. NH₃/MeOH) = 50:1, получая продукт (соединение 61) в виде бесцветного твердого вещества (12 мг).

ESI-MS m/z: 701 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,46 (с, 1H), 7,20-7,28 (м, 3H), 4,30-4,36 (м, 3H), 3,84 (шир.с, 2H), 3,61-3,68 (м, 2H), 3,09-3,13 (м, 6H), 2,76 (с, 3H), 2,64-2,66 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,40-2,48 (м, 2H), 2,14-2,18 (м, 2H), 1,87-1,90 (м, 2H), 0,79-0,82 (т, 2H), 0,61-0,64 (т, 2H).

Пример 5. Синтез соединения 35 в табл. 1.



Стадия А. Получение соединения 35-2.

Смесь трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,9 г, 10 ммоль) и Et_3N (3 г, 30 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) перемешивали при 0°C до 2-хлорацетилхлорида (2,2 г, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 4 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь распределяли между CH_2Cl_2 и H_2O и органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и остаток (35-2) использовали без дополнительной очистки в виде светло-желтого масла (2,5 г, выход: 95%).

Стадия В. Получение соединения 35-3.

К смеси N-(пиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (1 г, 4 ммоль) и 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (540 мг, 3 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaH (180 мг, 4,5 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и H_2O и органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = 10:1-1:1) с получением трет-бутил-4-(2-(2-циано-5-формил-4-метил-1H-индол-1-ил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилата (35-3) в виде светло-желтого твердого вещества (60 мг, выход: 4%).

Стадия С. Получение соединения 35-4.

Смесь метил-трет-бутил-4-(2-(2-циано-5-формил-4-метил-1H-индол-1-ил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,1 ммоль), гидрохлорида N-(пиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин (60 мг, 0,2 ммоль) и Et_3N (60 мг, 0,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к реакции с охлаждением на ледяной бане добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (120 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между CH_2Cl_2 и NaHCO_3 и органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:1-20:1) с получением трет-бутил-4-(2-(2-циано-4-метил-5-((6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-1H-индол-1-ил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилата (35-4) в виде твердого вещества желтого цвета (40 мг, выход: 55%).

Стадия D. Получение соединения 35-5.

Раствор трет-бутил-4-(2-(2-циано-4-метил-5-((6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-1H-индол-1-ил)ацетил)пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,06 ммоль) в HCl-MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция была завершена. Растворитель удаляли в вакууме и остаток (35-5) использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии в виде желтого твердого вещества (35 мг, выход: 85%).

Стадия Е. Получение соединения 35.

К смеси 4-метил-1-(2-оксо-2-(пиперазин-1-ил)этил)-5-((4-((6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-1H-индол-2-карбонитрила (35 мг, 0,05 ммоль) и Et_3N (15 мг, 0,15 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) медленно добавляли MsCl (12 мг, 0,1 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем распределяли между CH_2Cl_2 и NaHCO_3 . Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали Prep-TLC (CH_2Cl_2 :MeOH = 20:1), получая 4-метил-1-(2-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-5-((4-((6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)метил)-1H-индол-2-карбонитрила (соединение 35) в виде белого твердого вещества (16 мг, выход: 56%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 8,42 (с, 1H), 7,84-7,76 (м, 1H), 7,33-7,22 (м, 3H), 5,15 (с, 2H), 4,37-4,08 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,69-3,71 (м, 2H), 3,44-3,30 (м, 5H), 2,86 (с, 3H), 2,70-2,54 (м, 4H), 2,15-2,06 (м, 3H), 1,35

1,23 (м, 4Н), 0,91-0,85 (м, 2Н).

Пример 6. Анализ поляризации флуоресценции.

Данный пример иллюстрирует анализ, эффективный для мониторинга связывания MLL с менином. Эксперименты конкурентной флуоресцентной поляризации (FP) проводятся для определения эффективности, с которой соединение ингибирует взаимодействие менин-MLL, сообщаются как значение IC₅₀. Меченый флуоресцеином пептид, содержащий мотив связывания с высокой аффинностью к менину, обнаруженный в MLL, получают в соответствии с Yokoуama et al. (Cell, 2005, 123(2):207-218), включенной в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Связывание меченого пептида (1,7 кДа) с гораздо большим менином (~67 кДа) сопровождается значительным изменением времени ротационной корреляции флуорофора, что приводит к существенному увеличению флуоресцентной поляризации и флуоресцентной анизотропии (возбуждение при 500 нм, эмиссия при 525 нм). Эффективность, с которой соединение ингибирует взаимодействие менин-MLL, измеряется в эксперименте конкурентной FP, где уменьшение флуоресцентной анизотропии коррелирует с ингибированием взаимодействия и используется в качестве регистрируемого показателя для определения IC₅₀.

Табл. 3 показывает биологическую активность выбранных соединений в анализе поляризации флуоресценции. Номера соединений соответствуют номерам и структурам, приведенным в табл. 1 и 2 и примерах 1-5.

Таблица 3

	Менее чем 50 нМ (++++)	От 50 нМ до менее чем 250 нМ (+++)	От 250 нМ до 1000 нМ (++)	Более чем 1000 нМ (+)
Менин	6, 8, 10, 12, 13, 14,	2, 4, 5, 7, 11, 17,	1, 3, 24, 26, 44,	9, 15, 16, 23, 35,
MLL 4-43	18, 20, 22, 27, 28,	19, 21, 25, 29, 30,	45, 52, 53, 55, 56,	47, 60, 62, 71,
IC₅₀ (нМ)	64, 65, 73, 80, 85,	43, 46, 48, 49, 54,	57, 58, 59, 66, 67,	170, 200, 242,
	88, 89, 90, 92, 93,	61, 68, 69, 70, 72,	82, 118, 157, 169,	252, 1010, 1012
	115, 119, 123,	74, 84, 87, 91, 94,	173, 201, 1000,	
	129, 131, 132,	116, 117, 120,	1001, 1011	
	134, 135, 136,	121, 122, 124,		
	138, 139, 141,	125, 126, 127,		
	147, 148, 149,	128, 130, 133,		
	151, 154, 158,	137, 140, 142,		
	163, 165, 166,	143, 144, 145,		
	172, 175, 176,	146, 150, 152,		
	177, 178, 181,	153, 155, 156,		
	182, 183, 184,	159, 160, 161,		
	186, 187, 189,	162, 164, 167,		
	191, 192, 193,	168, 171, 174,		
	194, 196, 197,	179, 180, 185,		
	202, 203, 204,	188, 190, 195,		
	205, 206, 207,	198, 199, 208,		
	209, 210, 212,	211, 230, 241,		
	213, 214, 215,	245, 280, 1002,		
	216, 217, 219,	1003, 1013, 1023		
	220, 221, 222,			
	225, 226, 229,			
	233, 239, 243,			
	244, 246, 247,			
	248, 249, 250,			
	251, 281, 282,			
	283, 1020, 1021,			
	1022, 1024, 1025,			
	1026, 1027			

Пример 7. Анализ гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF).

Анализ гомогенной флуоресценции с временным разрешением (homogeneous time-resolve fluorescence (HTRF)) используют в качестве вторичного анализа для подтверждения результатов анализа FP. В некоторых вариантах осуществления изобретения анализ HTRF является основным анализом, а анализ FP используется в качестве вторичного анализа для подтверждения результатов. HTRF основан на безызлучательном переносе энергии долгоживущей эмиссии из донора криптата Европия (Eu^{3+} -криптит) в акцептор аллофикоцианин (XL665) в сочетании с детектированием с разрешением по времени. Донор Eu^{3+} -криптит конъюгируется с мышиним моноклональным антителом против 6His (которое связывает His-меченный менин), а акцептор XL665 конъюгируется со стрептавидином (который связывает биотинилированный пептид MLL). Когда эти два флуорофора сведены вместе при взаимодействии менина с пептидом MLL, то перенос энергии на акцептор приводит к увеличению флуоресцентного излучения при 665 нм и увеличению отношения HTRF (интенсивность излучения при 665 нм/интенсивность излучения при 620 нм). Ингибирование взаимодействия менин-MLL отделяет донор от акцептора, что приводит к уменьшению эмиссии при 665 нм и уменьшению отношения HTRF. Пример 8: Анализ взаимодействия менина. Подготовка образца: 2,5 мкл 100 мкМ соединения добавляют к 47,5 мкл 526 нМ менина в PBS (5 мкМ соединения 500 нМ менина в 5% DMSO конечной концентрации). Реакционную смесь инкубируют при комнатной температуре с различными продолжительностями периода времени инкубации и останавливают реакцию с помощью 2,5 мкл 4% муравьиной кислоты (FA, 0,2% конечной концентрации). Способ: Для сбора данных образцов использовали Thermo Finnigan Surveyor Autosampler, детектор PDA Plus UV и MS Pump вместе с линейной масс-спектрометрической ионной ловушкой LTQ под управлением программного обеспечения XCalibur. 5 мкл образца в режиме "no waste" вводили в Phenomenex Jupiter 5u 300A C5 (предохранительная колонка) 2×4,00 мм при 45°C. Композиция подвижной фазы: буфер А (95:5 вода:ацетонитрил, 0,1% FA) и буфер В (ацетонитрил, 0,1% FA). Использовали элюирование с градиентом с начальной подвижной фазой 85:15 (буфер А:В) и скоростью потока 250 мкл/мин. После инъекции 85:15 А:В выдерживали в течение 1,3 мин, буфер В увеличивали до 90% в течение 3,2 мин, выдерживали в течение 1 мин, а затем возвращали в начальные условия через 0,1 мин и выдерживали в течение 2,4 мин. Общее время работы составило 8 мин. В течение первых 2 мин способа отбора проб использовали клапан переборки после колонки, задействуемый для направления солей из свободного объема в отходы. Между каждой инъекцией образца использовали холостую пробу буфера А. Использовали промывку иглы смесью 1:1 ацетонитрил:вода с 0,1% FA. В источнике электрораспылительной ионизации (ESI) использовалась капиллярная температура 300°C, 40 единиц расхода защитного газа, 20 единиц расхода вспомогательного газа, 3 единицы расхода продувочного газа, напряжение распылителя 3,5 кВ, трубчатая линза на 120 В. Сбор данных: Сбор данных был выполнен в режиме полного сканирования положительных ионов 550-1500 Да, 10 микросканов, максимальное время ионизации 200 мс. Анализ данных: Масс-спектры белка были получены в виде файлов данных XCalibur. Лучшие сканы были суммированы с помощью XCalibur Qual Browser. Спектры отображали с помощью "View/Spectrum List" с опцией Display для отображения всех пиков. Меню Edit/Copy использовалось для копирования масс-спектра в буфер обмена ПК. Спектр в буфере обмена ПК был вставлен в Excel. Первые два столбца (m/z и интенсивность) были сохранены, а третий столбец (Relative) удален. Остальные два столбца были затем сохранены из Excel в виде файла с разделителями табуляции (m/z и интенсивность) в виде filename.txt. Затем была использована программа Masslynx Databridge для преобразования файла с разделителями табуляции filename.txt в формат Masslynx. В некоторых случаях в Masslynx применялась внешняя калибровка с использованием (аналогично преобразованному) спектра миоглобина для коррекции значений данных m/z для белка менина. Программное обеспечение MaxEntl из программного пакета MassLynx использовалось для деконволюции масс-спектра, чтобы получить среднее значение MW белка(ов). Процент образования ковалентного аддукта определяли по деконволюционному спектру и использовали для расчета скорости реакции (k) ковалентной реакции.

Пример 9. Анализ пролиферации клеток.

Способность соединения по настоящему изобретению ингибировать рост клеток, таких как клетки лейкоза человека, VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, клетки костного мозга (BMC), MLL-AF9, MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AF1p, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, HL-60 и NB4, тестировали с использованием анализа жизнеспособности клеток, такого как Promega CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (Promega Technical Bulletin, 2015, "CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay": 1-15, включенный в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме). Клетки высевают при соответствующих концентрациях, например, от около 1×10^5 до около 2×10^5 клеток/лунку в 96-луночном планшете. Соединение по настоящему изобретению добавляют с концентрацией вплоть до около 2 мкМ с восемью 2-кратными серийными разведениями для каждого соединения. Клетки инкубируют при 37°C в течение определенного периода времени, например 72 ч, затем подсчитывают клетки в контрольных лунках. Среду изменяют для восстановления числа жизнеспособных клеток до исходной концентрации, а соединения подают повторно. Пролиферацию измеряют через около 72 ч с использованием реагентов Promega CellTiter-Glo® в соответствии с инструкциями к набору.

Определенные соединения, раскрытые в настоящем изобретении, демонстрировали значения GI_{50} менее 250 или менее 50 нМ при тестировании в клетках MV4;11. Как используется в примерах, значение GI_{50} соединения представляет собой концентрацию соединения для 50% максимального ингибирования пролиферации клеток.

Табл. 4 показывает биологические активности выбранных соединений в анализе пролиферации клеток. Номера соединений соответствуют номерам и структурам, приведенным в табл. 1 и 2 и примерах 1-5.

Таблица 4

	Менее чем 10 нМ (++++)	От 10 нМ до менее чем 50 нМ (+++)	От 50 нМ до менее чем 250 нМ (++)	250 нМ до 1000 нМ (+)
MLL-AF9	132, 135, 151,	10, 80, 138, 139,		9
BMC GI_{50} (нМ)	163, 165, 172, 177, 183, 199, 203, 205, 207, 214	171, 174, 175, 176, 181, 217		

Пример 10. Анализ RT-PCR нисходящих мишеней слитых белков MLL.

Влияние соединения по настоящему изобретению на экспрессию одной или более нисходящих мишеней слитых белков MLL оценивают с помощью RT-PCR. Клетки, такие как VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, клетки костного мозга (BMCs), MLL-AF9, MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AFlp, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, HL-60 и NB4 обрабатывают эффективной концентрацией соединения в течение около 7 дней или меньше и затем общую РНК экстрагируют из клеток с использованием RNeasy mini kit (QIAGEN). Общую РНК обратно транскрибируют с использованием High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems) и относительную количественную оценку соответствующих транскриптов гена (например, Ноха9, DLX2 и Meis1) определяют с помощью PCR в реальном времени. Ожидается, что эффективное ингибирование взаимодействия менин.MLL приведет к снижению регуляции нисходящих мишеней MLL, включая Ноха9, DLX2 и Meis1.

Пример 11. Фармакокинетические исследования на мышах.

Фармакокинетику ингибиторов менин-MLL определяют у самок мышей C57BL/6 после внутривенного (iv) дозирования 15 мг/кг и перорального дозирования (po) 30 мг/кг. Соединения растворяют в носителе, содержащем 25% (об./об.) DMSO, 25% (об./об.) PEG-400 и 50% (об./об.) PBS. Серийные образцы крови (50 мкл) собирают в течение 24 ч, центрифугируют при 15000 об/мин в течение 10 мин и сохраняют для анализа. Концентрации соединений в плазме определяются способом LC-MS/MS, разработанным и подтвержденным для данного исследования. Способ LC-MS/MS состоит из системы Agilent 1200 HPLC, и хроматографическое разделение испытуемого соединения достигается с использованием колонки Agilent Zorbax Extend-C18 (5 см×2,1 мм, 3,5 мкм; Waters). Для обнаружения используется масс-спектрометр AB Sciex QTrap 3200, снабженный источником электрораспылительной ионизации (ABI-Sciex, Toronto, Canada) в режиме мониторинга множественных реакций положительных ионов (MRM). Все фармакокинетические параметры рассчитываются по бескомпарментным способам с использованием WinNonlin® version 3.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA).

Пример 12. Исследование эффективности *in vivo* в соответствии с ксенотрансплантатной модели опухоли на мышах.

Для исследований эффективности *in vivo* используются иммунодефицитные мыши, такие как 8-10-недельные самки бестимусных (nu/nu) мышей. Клетки лейкоза, такие как клетки лейкоза человека MV4-11, доступные от ATCC, имплантируются подкожно через иглу самкам бестимусных мышей (5×10^6 клеток/мышь). Когда опухоль у мыши достигает размера приблизительно от 150 до 250 мм³, мышью, несущей опухоль, случайным образом назначают в контрольную группу с носителем или группу с лечением (8 животных на группу). Животных лечат соединением по настоящему изобретению посредством перорального введения через желудочный зонд или внутривенной инъекции с соответствующими количествами и частотой, которые могут быть определены квалифицированным специалистом без чрезмерного эксперимента. Объем подкожной опухоли у бестимусных мышей и массу тела мышью измеряют два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитываются путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калиперов ($V = (\text{длина} \times \text{ширина}^2) / 2$). Процент ингибирования роста опухоли (%TGI = $1 - [\text{изменение объема опухоли в группе лечения} / \text{изменение объема опухоли в контрольной группе}] \times 100$) используется для оценки противоопухолевой эффективности. Статистическую значимость оценивают с использованием одностороннего двухвыборочного t критерия. $P < 0,05$ считается статистически значимым.

Пример 13. Исследование эффективности на ксенотрансплантатной модели опухоли предстательной железы.

Для исследований эффективности *in vivo* в соответствии с рекомендациями, одобренными IACUC, используются иммунодефицитные мыши, такие как 4-6-недельные самцы CB17 мышью с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). Родительские клетки рака предстательной железы, такие как клетки VCaP или LNCaP-AR, имплантируются подкожно самцам мышью CB.17.SCID ($3-4 \times 10^6$ клеток в

50% Matrigel). Когда опухоль достигает ощутимого размера приблизительно 80 мм^3 , несущие опухоль мыши случайным образом назначаются в группу контроля с носителем или в группу лечения (6 или более животных на группу). Животных лечат соединением по настоящему изобретению путем внутривентриальной инъекции с соответствующими количеством и частотой, которые могут быть определены квалифицированным специалистом без чрезмерного эксперимента. В одном примере мышей ежедневно лечат 40 мг/кг соединения по настоящему изобретению путем внутривентриальной инъекции в течение двух недель, затем 5 дней в неделю. Объем подкожной опухоли и массу тела мышей измеряют два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитываются путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калиперов ($V=(\text{длина}\times\text{ширина}^2)/2$).

Пример 14. Исследование эффективности на ксенотрансплантатной модели кастрационно-резистентной опухоли предстательной железы (VCaP).

Для исследований эффективности *in vivo* в соответствии с рекомендациями, одобренными IACUC, используются иммунодефицитные мыши, такие как 4-6-недельные самцы CB17 мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). Родительские клетки рака предстательной железы, такие как клетки VCaP, имплантируются подкожно самцам мышей CB.17.SCID ($3-4\times 10^6$ клеток в 50% Matrigel). Когда опухоль достигает размера приблизительно $200-300 \text{ мм}^3$, несущих опухоль мышей физически кастрируют и наблюдают за регрессией и восстановлением опухоли до приблизительно 150 мм^3 . Мышей, несущих опухоль, случайным образом назначают в группу контроля с носителем или в группу лечения соединением (6 или более животных на группу). Животных лечат соединением по настоящему изобретению путем внутривентриальной инъекции с соответствующими количеством и частотой, которые могут быть определены квалифицированным специалистом без чрезмерного эксперимента. В одном примере мышей ежедневно лечат 40 мг/кг соединения по настоящему изобретению путем инъекции *i.p.* Объем подкожной опухоли и массу тела мышей измеряют два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитываются путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калиперов ($V=(\text{длина}\times\text{ширина}^2)/2$).

Пример 15. Исследование эффективности в ксенотрансплантатной модели кастрационно-резистентной опухоли предстательной железы (LNCaP-AR).

Для исследований эффективности *in vivo* в соответствии с рекомендациями, одобренными IACUC, используются иммунодефицитные мыши, такие как 4-6-недельные самцы CB17 мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). Мышей CB.17.SCID хирургически кастрируют и оставляют для восстановления в течение 2-3 недель перед имплантацией родительских клеток рака предстательной железы, таких как клетки LNCaP-AR, подкожно ($3-4\times 10^6$ клеток в 50% Matrigel). Когда опухоль достигает размера приблизительно $80-100 \text{ мм}^3$, мышей, несущих опухоль, случайным образом назначают в группу контроля с носителем или в группу лечения соединением (6 или более животных на группу). Животных лечат соединением по настоящему изобретению путем внутривентриальной инъекции с соответствующими количеством и частотой, которые могут быть определены квалифицированным специалистом без чрезмерного эксперимента. В одном примере мышей ежедневно лечат 60 мг/кг соединения по настоящему изобретению путем инъекции *i.p.* в течение 27 дней. Объем подкожной опухоли и массу тела мышей измеряют два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитываются путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калиперов ($V=(\text{длина}\times\text{ширина}^2)/2$).

Пример 16. Анализ клеточного теплового сдвига (CETSA).

Для экспериментов CETSA на клеточном лизате культивируемые клетки из клеточных линий (например, HEK293, образцы костного мозга) собирают и промывают PBS. Клетки разводят в киназном буфере (KB) (25 mM трис-(гидроксиметил)-аминометангидрохлорид (Трис-HCl, pH 7,5), 5 mM бета-глицерофосфат, 2 mM дитиотреитол (DTT), $0,1 \text{ mM}$ оксид ванадия натрия, 10 mM хлорид магния) или в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) (10 mM фосфатный буфер (pH 7,4), $2,7 \text{ mM}$ хлорид калия и 137 mM хлорид натрия). Все буферы дополняются Полной смесью ингибиторов протеаз. Суспензии клеток трижды замораживают-оттаивают, используя жидкий азот. Растворимую фракцию (лизат) отделяют от клеточного дебриса центрифугированием при $20000\times g$ в течение 20 мин при 4°C . Лизаты клеток разбавляют соответствующим буфером и делят на две аликвоты, причем одна аликвота обрабатывается лекарственным средством, а другая аликвота обрабатывается разбавителем ингибитора (контроль). После 10-30-минутного инкубирования при комнатной температуре соответствующие лизаты разделяют на меньшие (50 мкл) аликвоты и нагревают индивидуально при разных температурах в течение 3 мин с последующим охлаждением в течение 3 мин при комнатной температуре. Соответствующие температуры определяются в предварительных экспериментах CETSA. Нагретые лизаты центрифугируют при $20000\times g$ в течение 20 мин при 4°C для отделения растворимых фракций от осадков. Супернатанты переносят в новые микропробирки и анализируют электрофорезом в полиакриламидном геле с додецилсульфатом (SDS-PAGE) с последующим вестерн-блоттинг анализом.

Для экспериментов с интактными клетками обработанные лекарственным средством клетки из экспериментов *in vitro*, описанных выше, нагревают, как описано ранее, с последующим добавлением KB (30 мкл) и лизируют с использованием 2 циклов замораживания-оттаивания с жидким азотом. Растворимые фракции выделяют и анализируют вестерн-блоттингом.

Для экспериментов *in vivo* на мышцах используют лизаты замороженных тканей. Замороженные органы (например, печень или почку) размораживают на льду и кратковременно промывают PBS. Органы гомогенизируют в холодном PBS с использованием тканевых шлифовальных машин, а затем применяют 3 цикла замораживания-оттаивания с использованием жидкого азота. Лизаты тканей отделяют от клеточного дебриса и липидов. Лизаты тканей разбавляют PBS, содержащим ингибиторы протеазы, разделяют по 50 мкл аликвот и нагревают при разных температурах. Растворимые фракции выделяют и анализируют вестерн-блоттингом. Ожидается, что аликвоты, обработанные одним или несколькими из описанных в настоящем изобретении соединений, проявляли повышенную термическую стабилизацию менина по сравнению с контрольными аликвотами.

Пример 17. CETSA-подобные дот-блот-эксперименты на очищенных белках.

Очищенный белок (0,5 мкг) добавляют в лунки планшета ПЦР и доводят объем до 50 мкл путем добавления буферных или клеточных лизатов и лигандов в зависимости от экспериментальной установки. Образцы нагревают в течение заданного времени и температуры в термоциклере. После нагревания образцы сразу центрифугируют в течение 15 мин при 3000×g и фильтруют с использованием 0,65 мкм 96-луночного фильтровального планшета Multiscreen HTS. 3 мкл каждого фильтрата блоттируют на нитроцеллюлозной мембране. Первичное антитело и вторичный конъюгат используют для иммуноблоттинга. Все мембраны блокируют с помощью блокирующего буфера; используют стандартный трансфер и протоколы вестерн-блоттинга, рекомендованные производителями. Все антитела разбавляют блокирующим буфером. Разрабатывают дот-блоттинг. Интенсивности хемилюминесценции обнаруживаются и визуализируются. Изображения с четкими дот-блоттингами обрабатывают. Фоновый рисунок вычитается, а интенсивности вычисляются количественно. Графики строятся и подгоняются с использованием сигмоидальной кривой доза-реакция (переменный уклон).

Пример 18. Анализ пролиферации клеток.

Способность соединения по настоящему изобретению ингибировать рост клеток тестировали в линиях лейкоза MLL (например, MV4;11, MOLM13 и/или KOPN8) и контрольных клеточных линиях (например, K562, REN, U937, KG-1 и/или HL-60) с использованием анализа пролиферации клеток МТТ (ATCC® 30-1010K). Одно или более соединений, раскрытых в настоящем изобретении, например соединение, представленное в табл. 3, имеющее значение IC_{50} менее 1 мкМ, предпочтительно менее 50 нМ (измерение, отражающее способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренное в соответствии с примером 6), ингибируют пролиферацию клеточных линий лейкоза MLL (MV4;11 и клетки MOLM13), но обладают гораздо более слабым ингибирующим действием на пролиферацию контрольных клеточных линий (например, клеток K562 и REN) в той же концентрации. Клетки высевали в количестве около 1×10^5 клеток на лунку в 96-луночном планшете. Соединение по настоящему изобретению добавляли в концентрации вплоть до около 2 мкМ с семью 2-кратными серийными разведениями для каждого соединения. Клетки инкубировали при 37°C в течение 72 ч, после чего подсчитывали клетки в контрольных лунках. Среду заменяли, чтобы восстановить количества жизнеспособных клеток до первоначальной концентрации, и повторно поставляли соединения. Пролиферацию измеряли через 96 ч с использованием реагентов МТТ в соответствии с инструкциями по набору. Значение GI_{50} соединения по настоящему изобретению, такого как соединение В на фиг. 4, составляло 35 нМ в клетках MV4;11 (MLL-AF4 AML), 75 нМ в клетках MOLM13 (MLL-AF9 AML), 1500 нМ в клетках K562 и 2000 нМ в клетках REN, как измерено с помощью анализа пролиферации клеток МТТ. Значение GI_{50} соединения настоящего изобретения, такого как соединение С на фиг. 8, составляло 15 нМ в клетках MV4;11 (MLL-AF4 AML), 16 нМ в клетках MOLM13 (MLL-AF9 AML), 20 нМ в клетках KOPN8 (MLL-ENL AML), 1500 нМ в клетках REN, более 6000 нМ в клетках K562 и более 6000 нМ в клетках U937, как измерено с помощью анализа пролиферации клеток МТТ. Значение GI_{50} соединения настоящего изобретения, такого как соединение D на фиг. 11, составляло 10 нМ в клетках MV4;11 (MLL-AF4 AML), 17 нМ в клетках MOLM13 (MLL-AF9 AML), 18 нМ в клетках KOPN8 (MLL-ENL AML), более 2000 нМ в клетках HL-60 и более 2000 нМ в клетках U937. Клетки REN, K562, KG-1 и U937 представляли собой контрольные клеточные линии без слияний MLL. Определенные соединения, раскрытые в настоящем изобретении, демонстрировали значения GI_{50} в диапазоне от 1500 до более чем 6000 нМ при тестировании в клетках REN, K562, KG-1 и U937. Определенные соединения, раскрытые в настоящем изобретении, демонстрировали значения GI_{50} в диапазоне от 5 до 25 нМ при тестировании в клетках MV4;11 (MLL-AF4 AML), клетках MOLM13 (MLL-AF9 AML), мышечных клетках костного мозга (rMML-AF9 AML), KOPN8 (MLL-ENL AML), клетках RS4;11 (MLL-AF4 ALL) или SEM (MLL-AF4 ALL).

Пример 19. Исследование эффективности на мышечной ксенотрансплантатной модели опухоли.

Одно или более соединений, раскрытых в настоящем изобретении, например, соединение, представленное в табл. 3, имеющее значение IC_{50} менее 1 мкМ, предпочтительно менее 50 нМ (измерение, отражающее способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренное согласно примеру 6), обеспечивает подавление роста опухоли MV4;11 (лейкоз человека) в мышечных ксенотрансплантатных моделях. Иммунокомпрометированные 8-10-недельные самки (nu/nu) использовались для исследования эффективности *in vivo* в соответствии с руководящими принципами IACUC. Человеческие клет-

ки лейкоза MV4;11, доступные от ATCC, имплантировали подкожно самкам бестимусных мышей (5×10^6 клеток/мышь). Когда опухоль достигала размера приблизительно от 150 до 250 мм³, мышей, несущих опухоль, случайным образом назначали в контрольную группу с носителем или группу с лечением (8 животных на группу). Мышам в каждой группе лечения вводили соединение по настоящему изобретению посредством перорального введения через желудочный зонд в упомянутой дозе (50 мг/кг, bid (два раза в день); 50 г/кг, qd (один раз в день); 100 мг/кг, bid; 100 мг/кг, qd; 200 мг/кг, qd; или 200 мг/кг, bid). Объем подкожной опухоли и массу тела мышей измеряли два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитывали путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калиперов ($V = (\text{длина} \times \text{ширина}^2) / 2$). Как показано на фиг. 4, соединение, представленное в табл. 3, которое имело значение IC₅₀ менее 50 нМ (измерение, отражающее способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренное в соответствии с примером 6), помеченное соединение В на фигуре, ингибировало рост опухоли и индуцировало регрессию опухоли относительно контрольной группы носителя дозозависимым образом. Как показано на фиг. 8, соединение, представленное в табл. 3, которое имело значение IC₅₀ менее 50 нМ (измерение, отражающее способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренное в соответствии с примером 6), помеченное соединение С на фигуре, ингибировало рост опухоли и индуцировало регрессию опухоли относительно контрольной группы носителя дозозависимым образом.

Пример 20. Исследование эффективности на мышинной ксенотрансплантатной модели лейкоза MLL.

Одно или более соединений, раскрытых в настоящем изобретении, например, соединение, представленное в табл. 3, имеющее значение IC₅₀ менее 1 мкМ, предпочтительно менее 50 нМ (измерение, отражающее способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренное в соответствии с примером 6), обеспечивает подавление роста опухоли MV4;11 в мышинной ксенотрансплантатной модели лейкоза MLL. Иммунокомпрометированные 8-10-недельные мыши NSG были использованы для исследований эффективности *in vivo* в соответствии с рекомендациями IACUC. Экспрессирующие люциферазу человеческие клетки лейкоза MV4;11 (MV4;11-luc) были привиты внутривенно путем инъекции в хвостовую вену (1×10^7 клеток/животное). Когда средняя люминесценция клеток достигала приблизительно $1,5 \times 10^6$, мышей, несущих опухоль, случайным образом назначали в контрольную группу с носителем или группу с лечением соединением (5 животных на группу). Животным в каждой из групп лечения вводили другое соединение по настоящему изобретению посредством перорального введения через желудочный зонд (120, 150, 200 или 200 мг/кг q.d.). Массу тела измеряли ежедневно, в то время как среднюю люминесценцию измеряли через 6 дней после начала лечения с соединением или носителем.

Как показано на фиг. 5, схема лечения b.i.d. 200 мг/кг соединения В по настоящему изобретению ингибировала рост опухоли и индуцировала регрессию опухоли относительно контрольной группы с носителем. Напротив, соединение, представленное в табл. 3, имеющее значение IC₅₀ более 1 мкМ (измерение, отражающее способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренное в соответствии с примером 6), помеченное соединение А на фиг. 5, ингибировало рост опухоли, но не индуцировало регрессию опухоли относительно контрольной группы с носителем при введении в дозе 200 мг/кг. Как показано на фиг. 11, схема лечения b.i.d. 200 мг/кг соединения 165 - соединение, представленное в табл. 3, имеющее значение IC₅₀ менее 50 нМ (измерение, отражающее способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренное в соответствии с примером 6), и помеченное соединение D на фигурах - ингибировала рост опухоли и индуцировала регрессию опухоли относительно контрольной группы носителя дозозависимым образом.

Животных умерщвляли на 7-й день лечения и образцы костного мозга собирали и готовили для анализа экспрессии генов. Уровни экспрессии генов-мишеней слитых белков MLL HOXA9, DLX2 и/или MEIS1 были измерены с помощью qRT-PCR и представлены на фиг. 6, 9 и 12 как кратные изменения, нормированные по отношению к экспрессии GAPDH. Экспрессия маркера дифференцировки CD11b повышалась в образцах костного мозга у животных, обработанных соединением В, животных, обработанных соединением С, и животных, обработанных соединением D, что указывало на то, что данные клетки подвергаются дифференцировке. Кроме того, уровни экспрессии MEIS1 и HOXA9 были существенно снижены при обработке соединением В, соединением С или соединением D, что согласуется с ингибированием прогрессирования лейкоза, вызванным данным соединением.

Пример 21. Исследование выживаемости на мышинной ксенотрансплантатной модели лейкоза MLL.

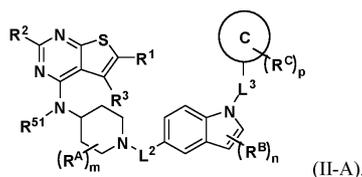
Для исследований выживаемости при ксенотрансплантации MV4; 11 ксенотрансплантатной модели, 6-8-недельным самкам мышей NSG внутривенно вводили 1×10^7 экспрессирующих люциферазу клеток MV4;11, несущих транслокацию MLL-AF4. На 12-й день после трансплантации было начато лечение соединением В, 120 мг/кг, b.i.d., p.o. или носителем (20% 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин с 5% кремофором) и продолжали в течение 22 последовательных дней. Как показано на фиг. 7, соединение В по настоящему изобретению увеличивает среднее время выживания по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель. Мыши, пролеченные соединением В, имели среднее время выживания 54 дня, тогда как мыши в контрольной группе имели среднее время выживания 37 дней, что указывало на преимущество выживания 17 дней (46%) для мышей, пролеченных соединением.

Для исследований выживаемости в ксенотрансплантации MOLM13 ксенотрансплантантной модели 6-8-недельным самкам мышей NSG внутривенно вводили $0,5 \times 10^6$ клеток MOLM13, несущих транслокацию MLL-AF9. На 4-й день после трансплантации было начато лечение соединением С, 75 мг/кг, b.i.d., p.o. или носителем (20% 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин с 5% кремофором), которое продолжали в течение 16 последовательных дней у мышей, леченных соединением, или до тех пор, пока у леченных носителей мышей не развивались терминальные лейкозы. Как показано на фиг. 10, соединение С по настоящему изобретению удлиняло среднее время выживания относительно контрольной группы, получавшей носитель. Аналогичным образом, прием препарата в количестве 120 мг/кг соединения D был начат на 6-й день после трансплантации MOLM13 и продолжался в течение 16 последовательных дней у леченных соединением мышей или до тех пор, пока у леченных носителей мышей не развивались терминальные лейкозы. Как показано на фиг. 13, соединение D по настоящему изобретению удлиняло среднее время жизни до 24 дней относительно среднего времени выживания 16 дней для мышей в контрольной группе, получавшей носитель, что указывает на преимущество выживания в течение 18 дней (75%) для мышей, пролеченных соединением.

Хотя предпочтительные варианты выполнения настоящего изобретения были показаны и описаны в настоящем изобретении, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты выполнения изобретения предоставляются только в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены теперь будут иметь место для специалистов в данной области техники без отхода от раскрытия. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам выполнения, описанным в настоящем изобретении, могут быть использованы при осуществлении изобретения. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем изобретения и что способы и структуры, входящие в объем данной формулы изобретения и ее эквивалентов, охватываются таким образом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II-A)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где С выбран из C_{3-12} карбоцикла и 4-12-членного моноциклического или бициклического гетероцикла, имеющего 3-8 С, 1-2 N, 0-1 O и 0-1 S кольцевых атомов;

L^2 выбран из связи, -O-, -S-, -N(R^{51})-, -N(R^{51})CH₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R^{51})-, -N(R^{51})C(O)-, -N(R^{51})C(O)N(R^{51})-, -S(O)₂-, -S(O)-, -N(R^{51})S(O)₂-, -S(O)₂N(R^{51})-, -N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-, C_{1-6} алкилена и C_{2-6} алкенилена, где C_{1-6} алкилен и C_{2-6} алкенилен, каждый, необязательно замещены одним или несколькими R^{50} ;

L^3 выбран из C_{1-6} алкилена, C_{2-6} алкенилена и C_{2-6} алкинилена, каждый из которых замещен одним или двумя R^{56} и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} ;

R^1 , R^2 и R^3 : каждый независимо, выбраны в каждом случае из водорода и R^{50} ;

R^A , R^B и R^C , каждый независимо, выбраны в каждом случае из R^{50} или две группы R^A , две R^B группы или две R^C группы, присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать C_{1-3} мостик;

m, n и p, каждый независимо, представляют собой целое число от 0 до 6;

R^{50} независимо выбран в каждом случае из:

галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²);

C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²) и C_{3-12} карбоцикла; и

C_{3-12} карбоцикла и 4,5-дигидрооксазол-2-ила;

R^{51} независимо выбран в каждом случае из:

водорода, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴;

C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵², -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵²,

$-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$ и C_{3-12} карбоцикла;

R^{52} независимо выбран в каждом случае из водорода и C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила и C_{2-20} алкинила, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$;

R^{53} и R^{54} взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием азиридиныла или азетидинила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{50} ;

R^{56} независимо выбран в каждом случае из:

$-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{59}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила и C_{3-12} карбоцикла,

причем каждый C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил и C_{2-10} алкинил в R^{56} независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{59}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{52})$ и C_{3-12} карбоцикла;

или две R^{56} группы, присоединенные к одному и тому же атому, соединены вместе с образованием циклопропила; и

R^{59} независимо выбран в каждом случае из C_{1-20} алкила, C_{2-20} алкенила и C_{2-20} алкинила, каждый из которых необязательно замещен галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$,

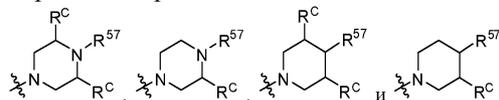
где для соединения или соли формулы (II-A), когда R^{56} представляет собой $-\text{CH}_3$, L^3 дополнительно не замещен $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{CN}$.

2. Соединение по п.1, в котором R^C выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $=\text{O}$, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила или две группы R^C , присоединенные к различным атомам, могут вместе образовывать C_{1-3} мостик.

3. Соединение по п.1, в котором C представляет собой 5-12-членный насыщенный гетероцикл.

4. Соединение по п.3, в котором гетероцикл выбран из пиперидинила и пиперазинила.

5. Соединение по п.1, в котором C выбран из:



причем R^{57} выбран из $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ и C_{1-10} алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ и $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$.

6. Соединение по п.5, в котором R^{57} выбран из $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ и $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$.

7. Соединение по п.6, причем R^{57} выбран из $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ и $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$.

8. Соединение по п.1, в котором

R^2 выбран из водорода, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- $\text{N}(\text{R}^{52})_2$, C_{1-3} галогеналкила, C_{2-3} алкенила и C_{2-3} алкинила; и

R^3 выбран из водорода, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила.

9. Соединение по п.1, в котором R^1 представляет собой C_{1-3} галогеналкил.

10. Соединение по п.1, в котором m равно 0.

11. Соединение по п.1, в котором n представляет собой целое число от 1 до 3.

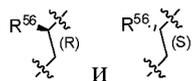
12. Соединение по п.1, в котором L^2 представляет собой C_{1-4} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} .

13. Соединение по п.1, в котором L^3 представляет собой C_{1-6} алкилен, замещенный одним R^{56} и необязательно замещенный одним или несколькими R^{50} .

14. Соединение по п.13, в котором L^3 представляет собой C_{2-} алкилен, замещенный по меньшей мере одним C_{1-3} алкилом или C_{1-3} галогеналкилом, и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} .

15. Соединение по пп.13, 14, в котором L^3 замещен $=\text{O}$, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-3} алкил(циклопропилом), C_{1-3} алкил($\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$) или $-\text{O}(\text{C}_{1-6}$ алкилом).

16. Соединение по п.15, в котором L^3 замещен $-\text{CH}_3$.



17. Соединение по п.1, в котором L^3 выбран из

18. Соединение по п.17, в котором R^{56} представляет собой метил.

19. Соединение по п.1, в котором

L^2 выбран из -O-, -S-, -NH- и -CH₂-;

L^3 выбран из C₁₋₆алкилена, C₂₋₆алкенилена и C₂₋₆алкинилена, каждый из которых замещен одним или двумя R^{56} и необязательно дополнительно замещен одним или несколькими R^{50} ;

R^A , R^B и R^C , каждый независимо, выбраны в каждом случае из R^{50} или две группы R^A , две группы R^B или две группы R^C , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, вместе могут необязательно образовывать C₁₋₃мостик;

m представляет собой целое число от 0 до 3;

n представляет собой целое число от 1 до 3;

r представляет собой целое число от 0 до 6;

R^{56} независимо выбран в каждом случае из:

-OR⁵⁹, =O, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила и C₂₋₁₀алкинила,

причем каждый C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил и C₂₋₁₀алкинил в R^{56} независимо необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -OR⁵⁹, -SR⁵², -N(R⁵²)₂, -NR⁵³R⁵⁴, -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵², -NR⁵²S(=O)₂N(R⁵²)₂, -NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -OC(O)R⁵², -OC(O)OR⁵², -OC(O)N(R⁵²)₂, -OC(O)NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²C(O)R⁵², -NR⁵²C(O)OR⁵², -NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂, -NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴, -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, -P(O)(OR⁵²)₂, -P(O)(R⁵²)₂, =O, =S, =N(R⁵²) и C₃₋₁₂карбоцикла;

дополнительно, в котором R^{56} необязательно образует связь с кольцом С или две R^{56} группы, присоединенные к одному и тому же атому, образуют связь; а также

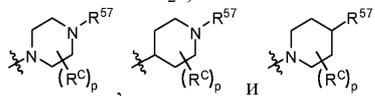
R^{59} независимо выбран в каждом случае из C₁₋₂₀алкила, C₂₋₂₀алкенила и C₂₋₂₀алкинила, каждый из которых необязательно замещен галогеном, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, =O, -OH, -OCH₃ или -OCH₂CH₃.

20. Соединение по п.19, в котором С замещен -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂ или -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴.

21. Соединение по п.19, в котором

R^2 выбран из водорода, галогена, -OH, -OR⁵², -NH₂, -N(R⁵²)₂, -CN, C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкил-OR⁵², C₁₋₃алкил-N(R⁵²)₂, C₁₋₃галогеналкила, C₂₋₃алкенила и C₂₋₃алкинила;

L^2 представляет собой -CH₂-;

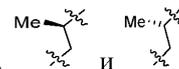


С выбран из

R^{57} выбран из -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴, -NR⁵²S(=O)₂R⁵² и C₁₋₁₀алкила, замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из -S(=O)R⁵², -S(=O)₂R⁵², -S(=O)₂N(R⁵²)₂, -S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴ и -NR⁵²S(=O)₂R⁵²; и

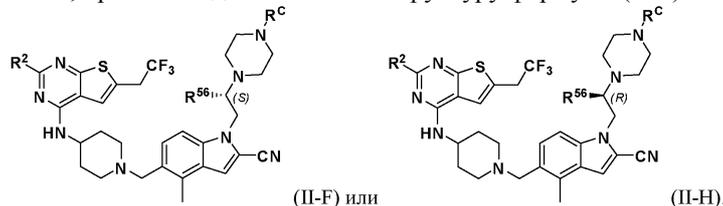
r представляет собой 0.

22. Соединение по п.21, в котором R^2 выбран из -NH₂, -CH₃ и -NHCH₃.



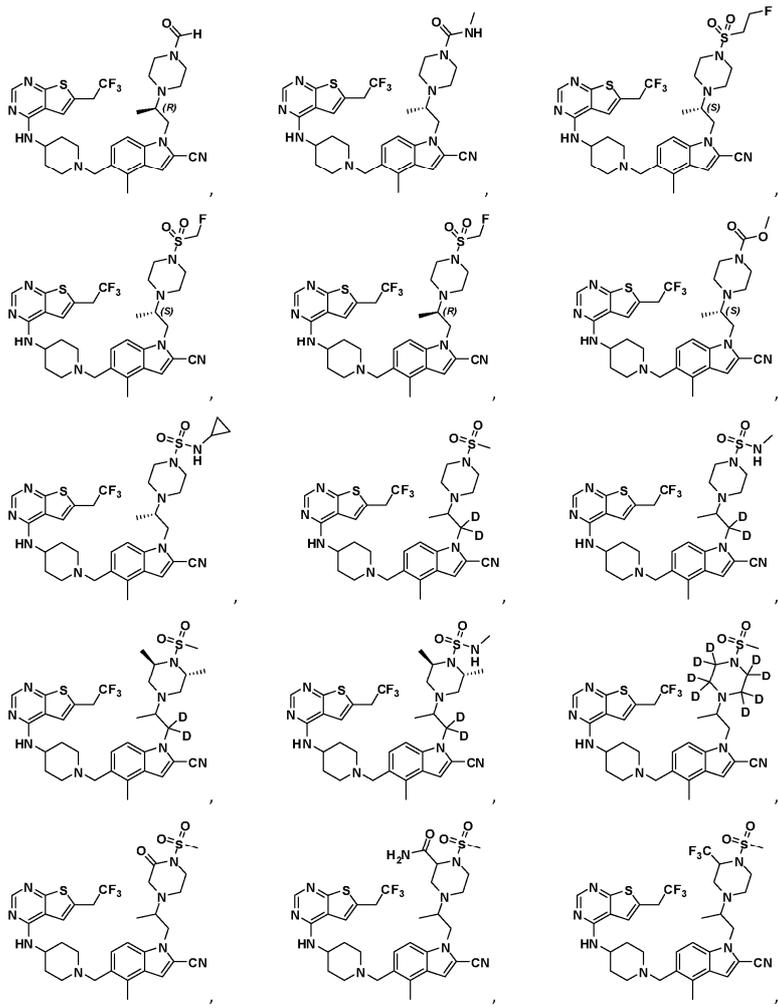
23. Соединение по любому из предыдущих пп.19-22, в котором L^3 выбран из

24. Соединение по п.1, причем соединение имеет структуру формулы (II-F) или формулы (II-H):

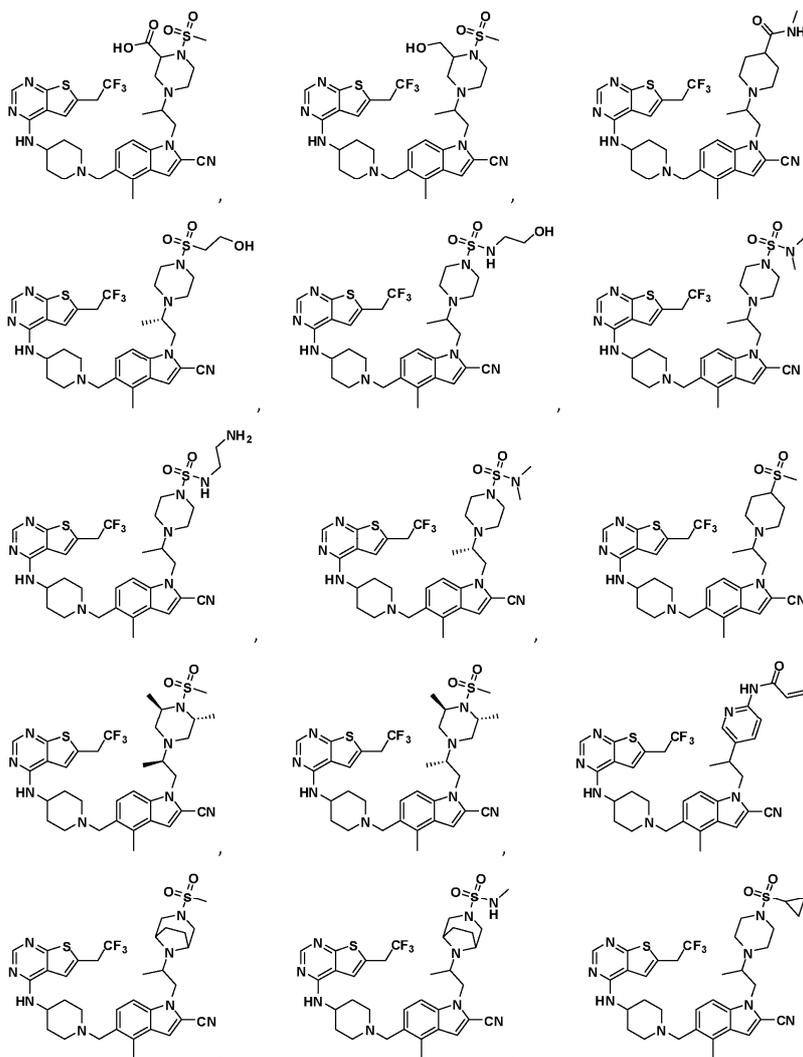


25. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (II-A) выбрано из:

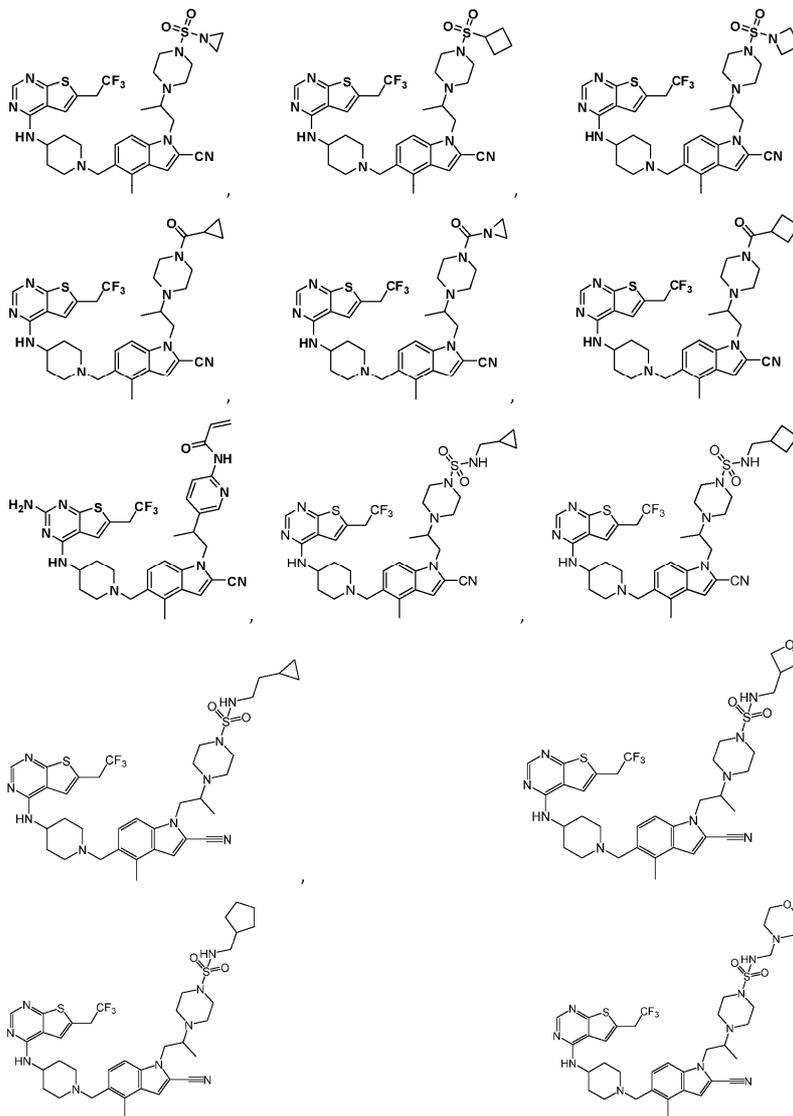
038388

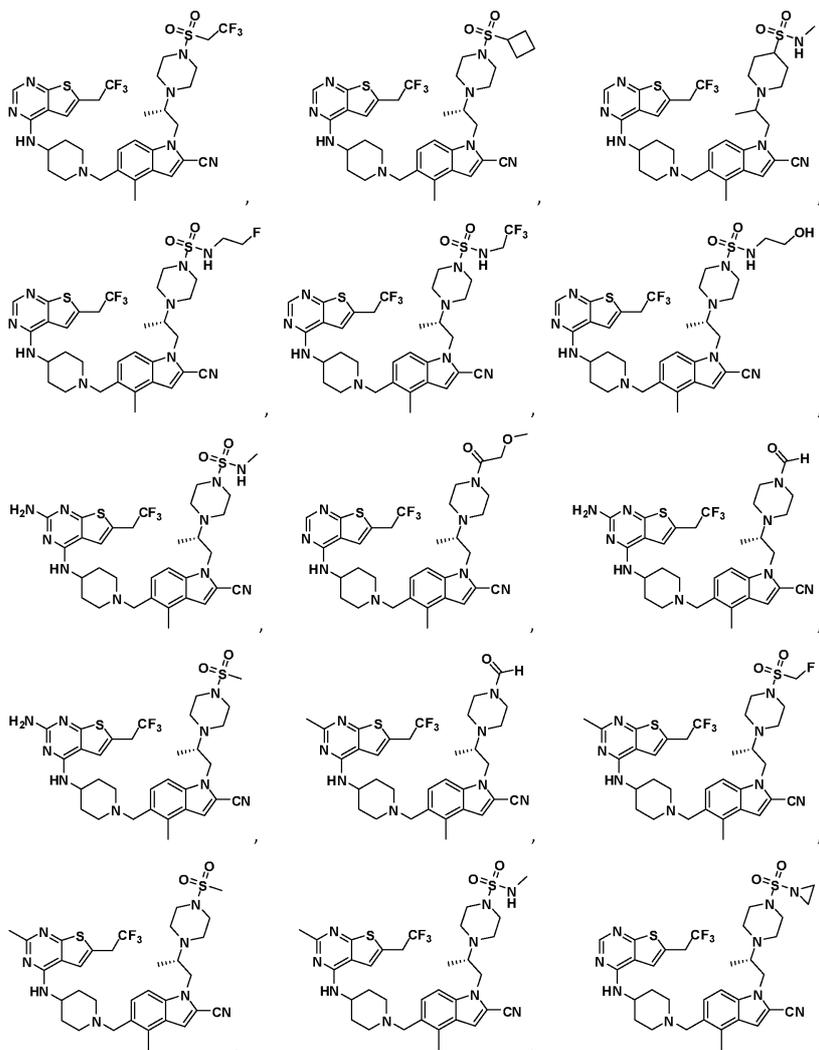


038388

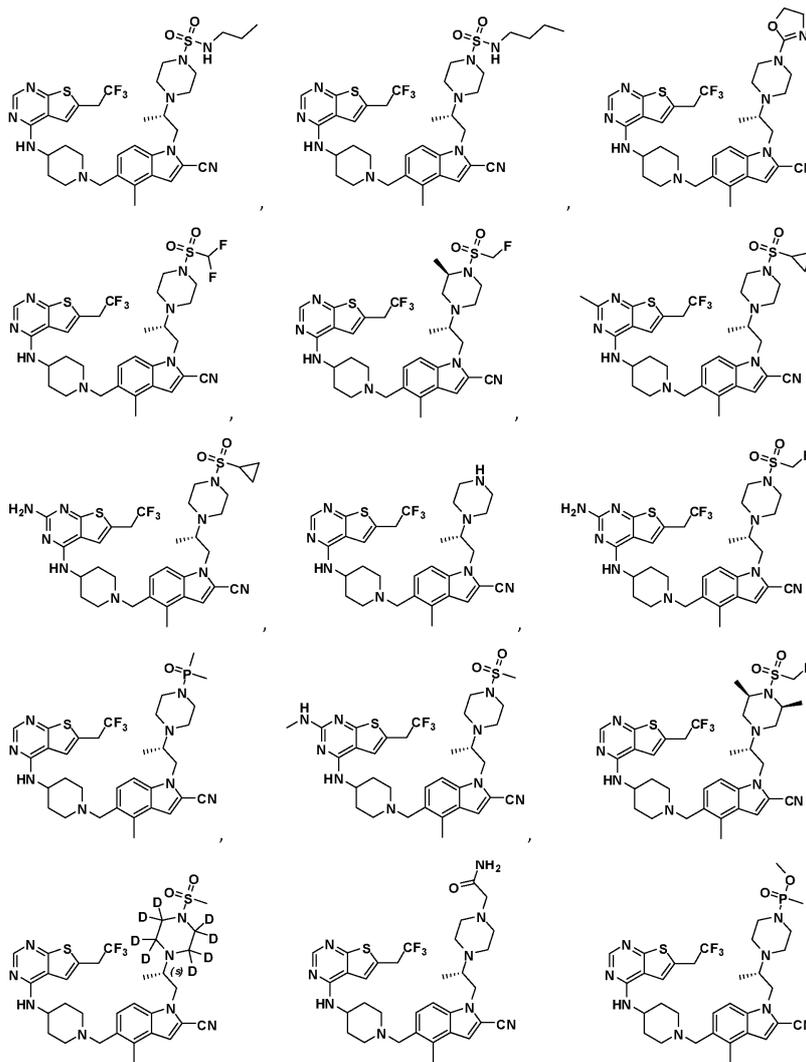


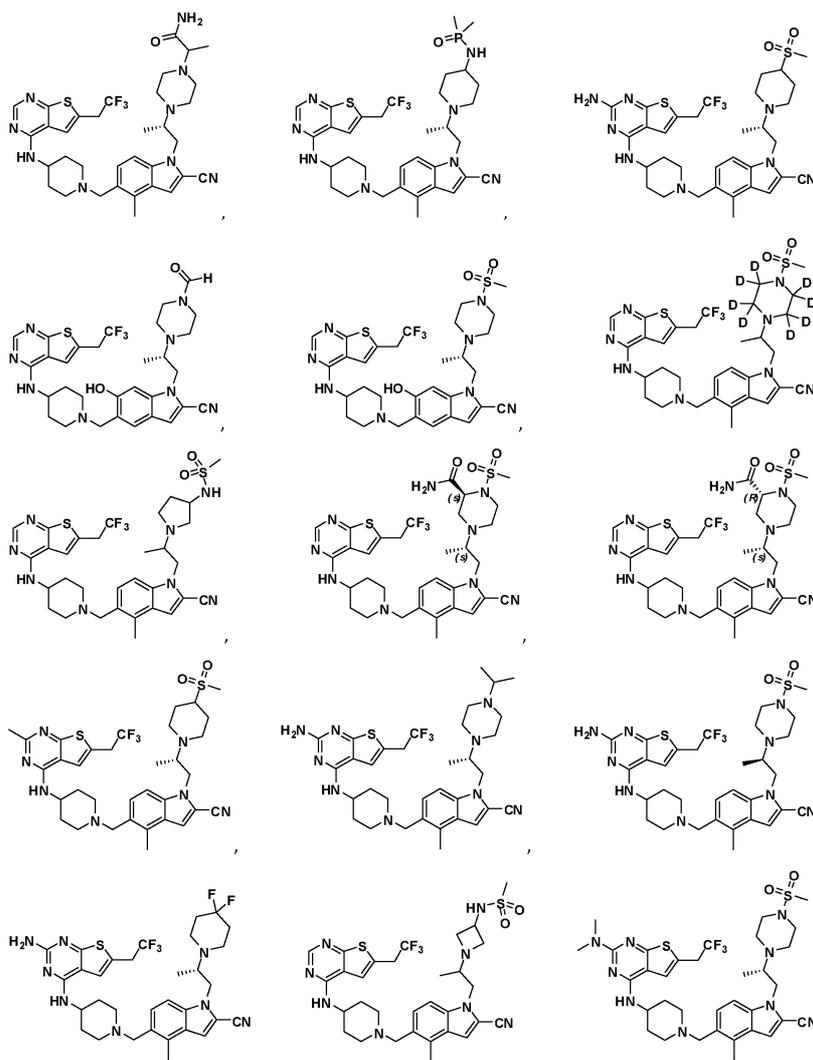
038388



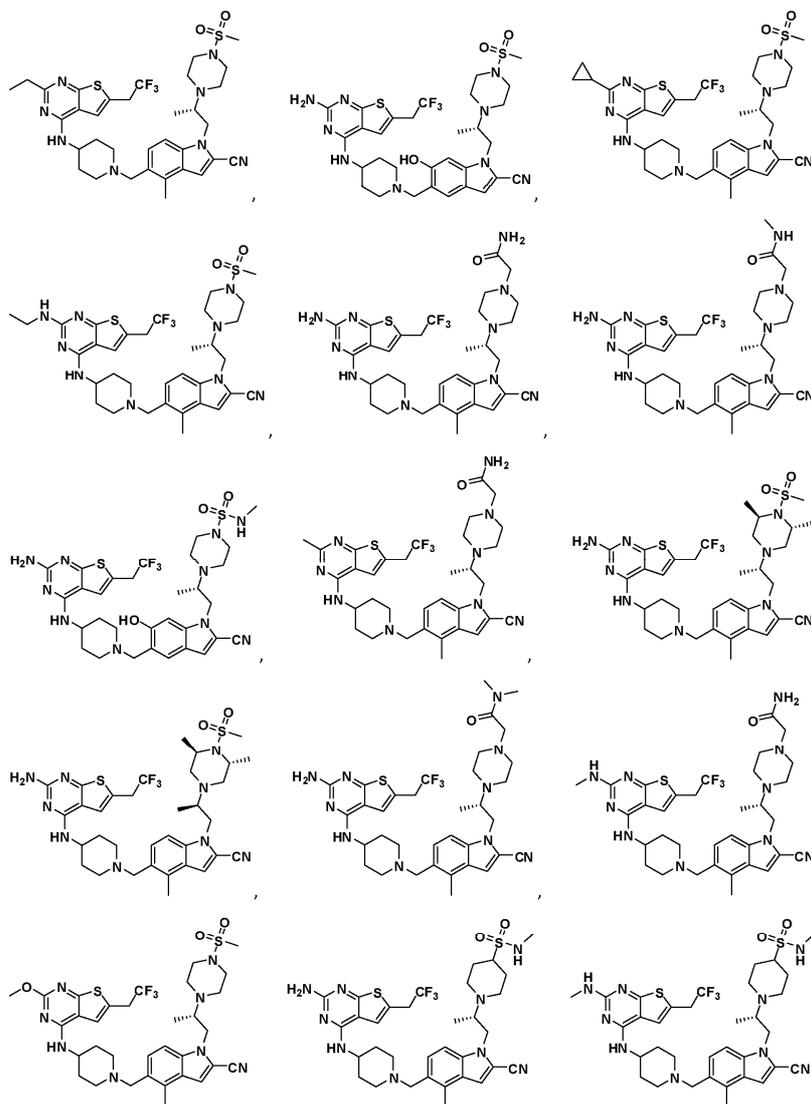


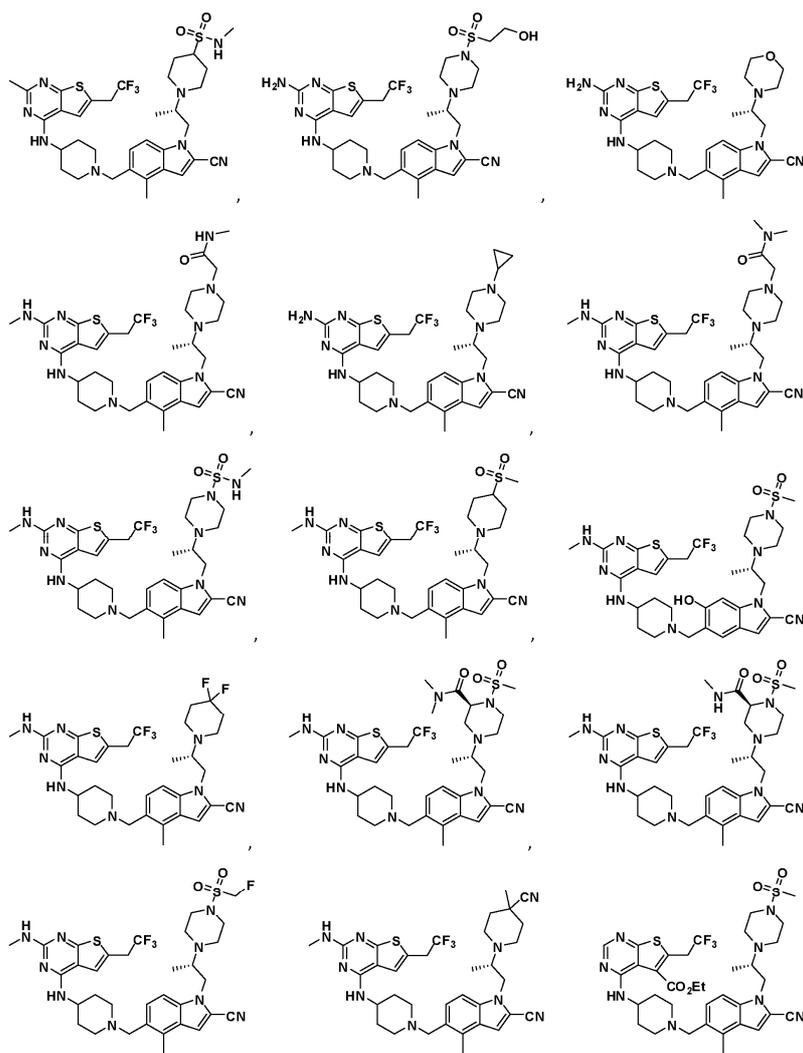
038388

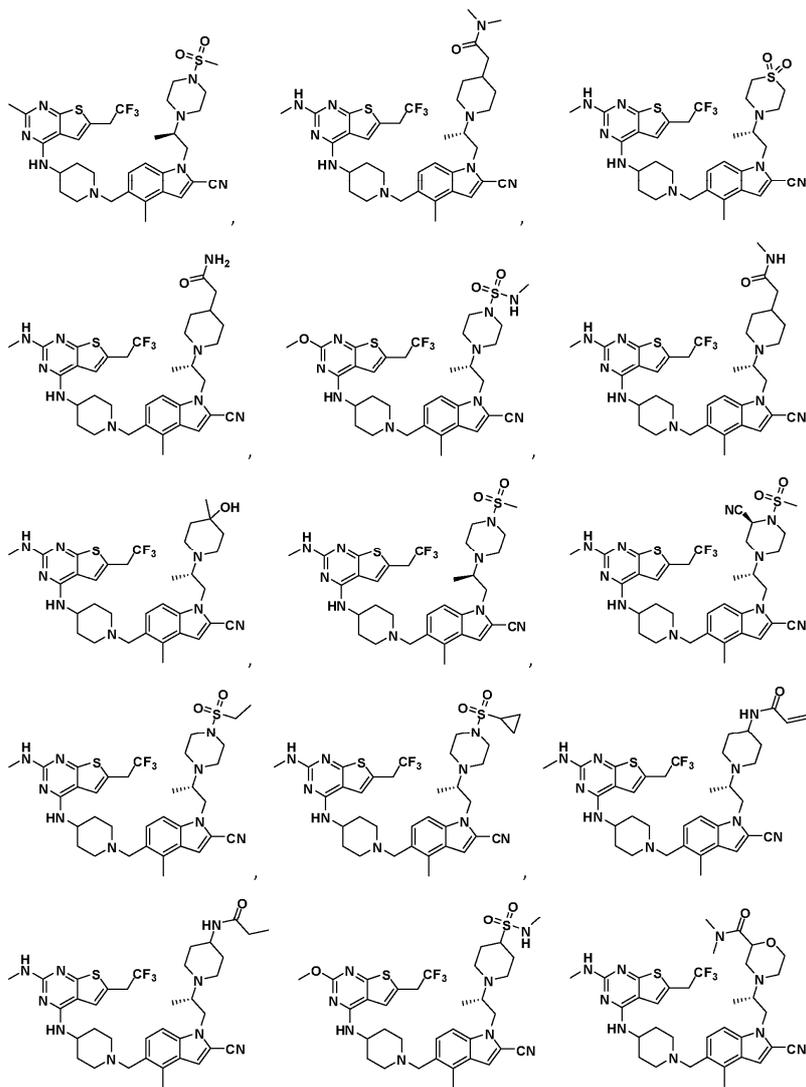


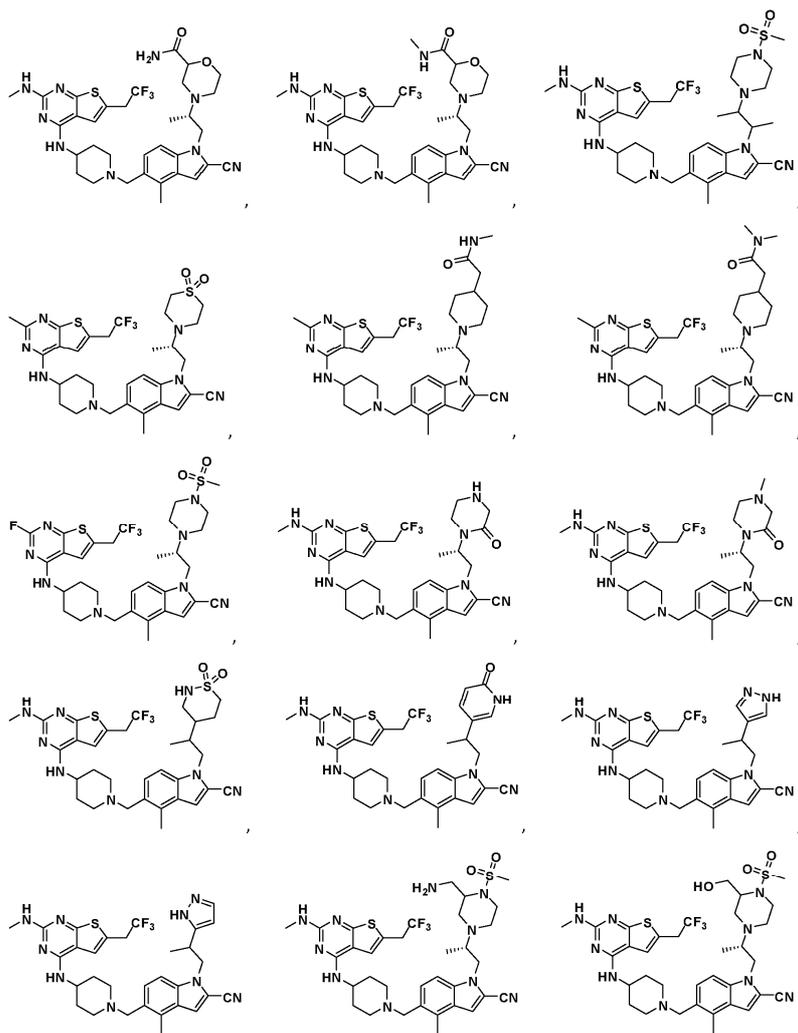


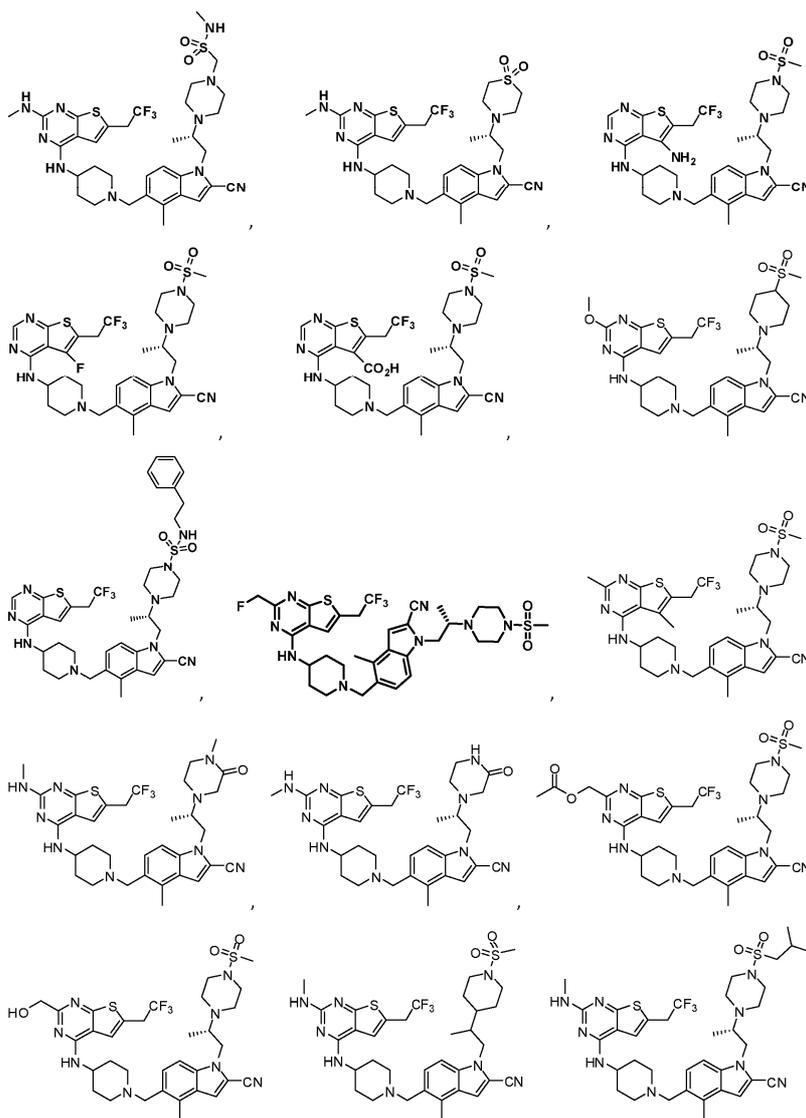
038388

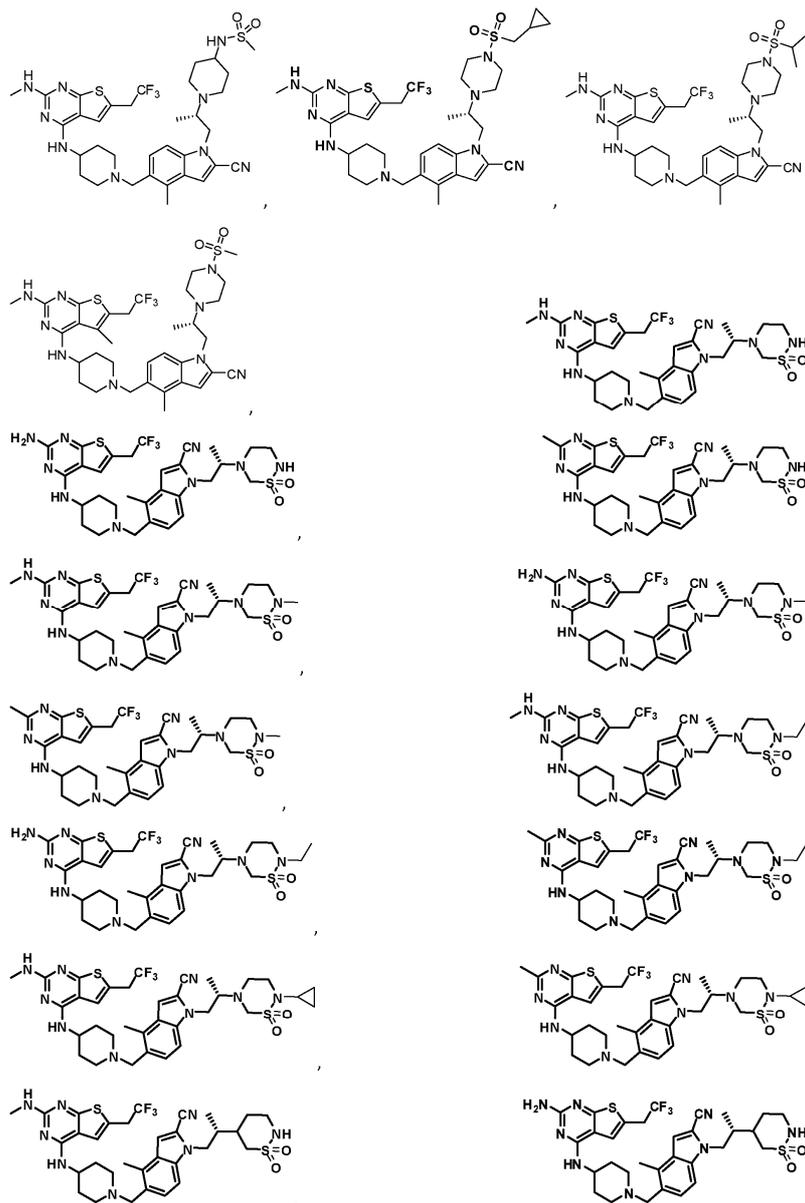


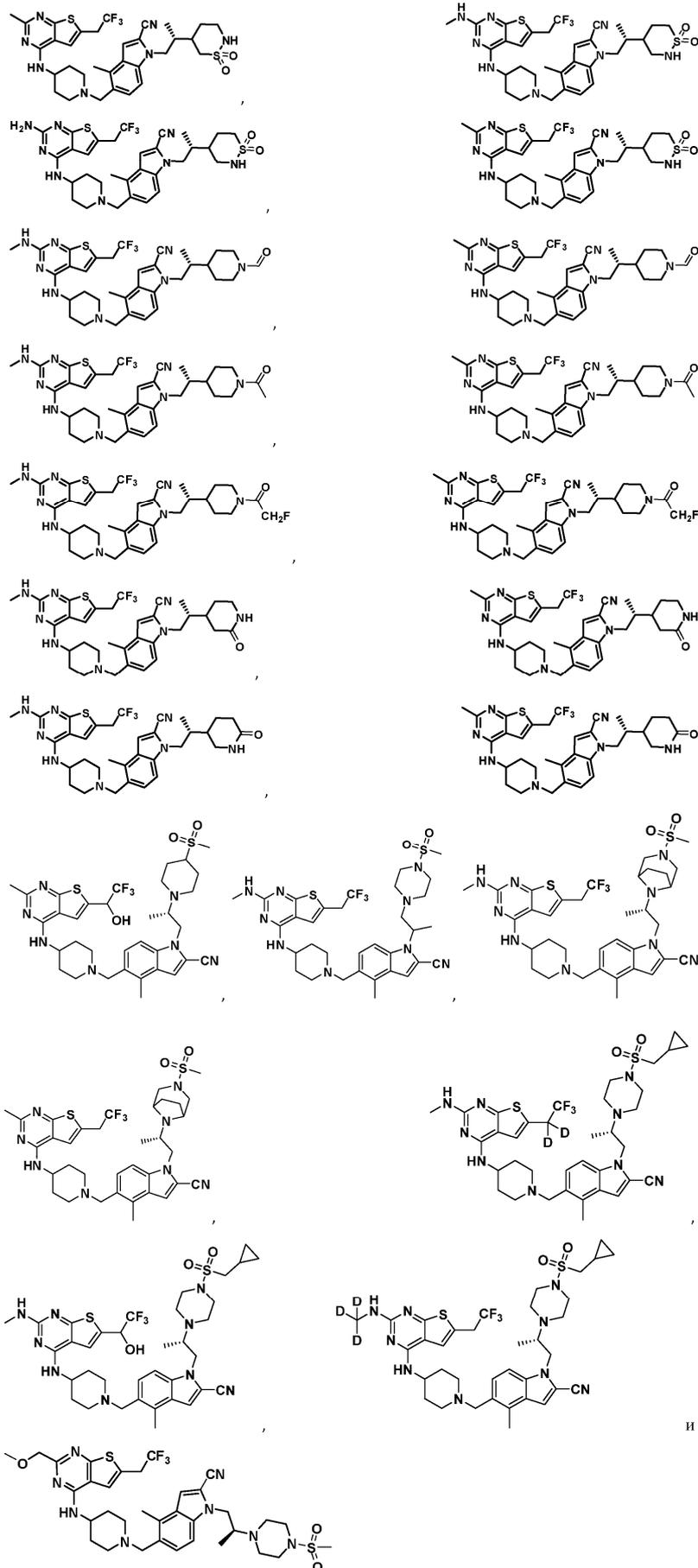


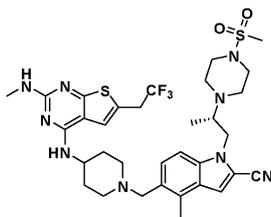












27. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по любому из пп.1-26 и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Способ ингибирования взаимодействия менина с одним или более MLL1, MLL2, слитым белком MLL (MLL - лейкоз смешанной линии) и частичной тандемной дупликацией MLL, включающий контактирование менина с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-26.

29. Способ лечения заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.27 или соединения по любому из пп.1-26, в котором заболевание или состояние включает лейкоз, гематологическую злокачественную опухоль, рак с солидной опухолью, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак печени или опухоль головного мозга.

Аминокислотная последовательность человеческого менина, изоформа 1 (SEQ ID NO: 1):

```
MGLKAAQKTLFPLRSIDDVRLFAAELGREEDLVLLSLVLFVGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
LTFQSPAPDPPGGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGWSVPVGTCLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVH
L
ALSEDHAWVVFPGNGEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLKGSYMRCD
RKME
VAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPG
R
PDPLTYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYN
CR
EDEEYKFEFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECF AHL
LRFYDGICKWEEGSPVTLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEEPW
GEEA
REGRRRGPRRESKPEEPPPKPALDKGLGTGQGA VSGPPRPPGT VAGTARGPEGGST
A
QVPAPTASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKQLTAQSQVQMKKQKVST
P
SDYTLSFLKRQRKGL
```

Фиг. 1

Аминокислотная последовательность человеческого менина, изоформа 2 (SEQ ID NO: 2):

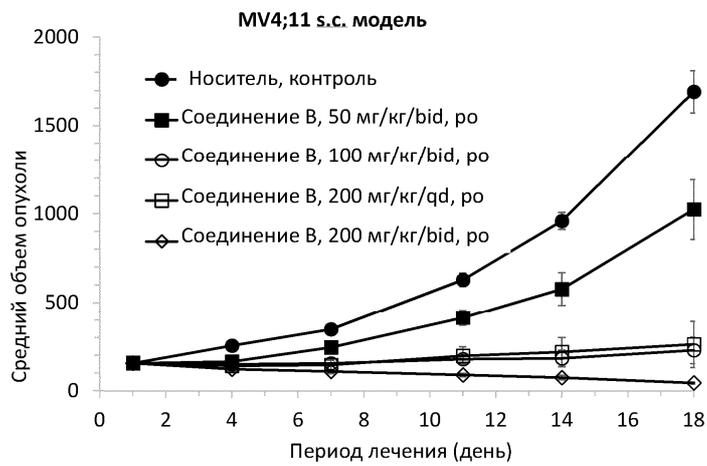
```
MGLKAAQKTLFPLRSIDDVRLFAAELGREEDLVLLSLVLFVGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
LTFQSPAPDPPGGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHLALSED
HAWVVFPGNGEQTAEVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLKGSYMRCDRKME
VAFMV
CAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLT
IYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYN YCRED
EEI
YKEFFEVEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECF AHL
LRFYDGICKWEEGSPVTLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEEPW
GEEAREG
RR
RGPRRESKPEEPPPKPALDKGLGTGQGA VSGPPRPPGT VAGTARGPEGGSTAQVPAP
TASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKQLTAQSQVQMKKQKVSTP
SDYTL
SFLKRQRKGL
```

Фиг. 2

Аминокислотная последовательность человеческого менина, изоформа 3 (SEQ ID NO: 3):

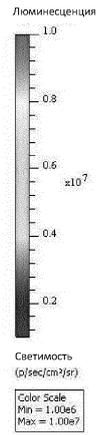
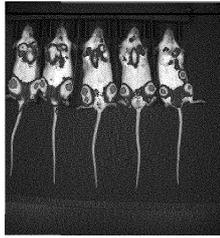
MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
 LTFQPSPADPPGGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
 VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTGLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVHLALSED
 HAWSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGH
 LER
 YPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLTYNHKGIASAKTYRDEHIYPYMLAGYHCRNRN
 VR
 EALQAWADTATVIQDYNCREDEEIIYKEFFEVEDVVPNLLKEAASLLEAGEERPGEQS
 Q
 GTQSQGSALQDPECFHLLRFYDGICKWEEGSPTPVHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQK
 V
 RIVSREAEAAEAEPEPWGEEAREGRRRGRPRRESKPEEPPPPKPPALDKGLGTGQGA VSGPP
 RKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPTASPPPEGPVLTQSEKMKGMKELLVATKINSSAI
 KLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTL SFLKRQRKGL

Фиг. 3

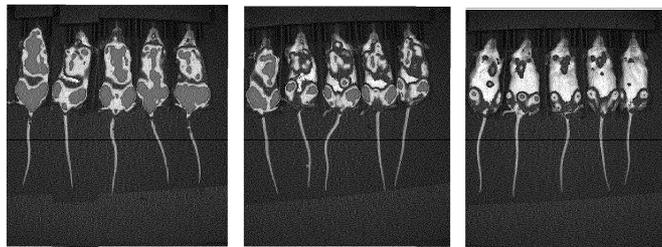


Фиг. 4

День 0

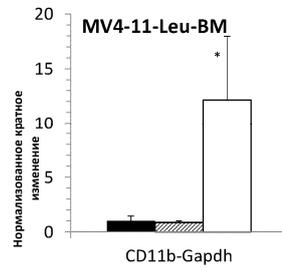
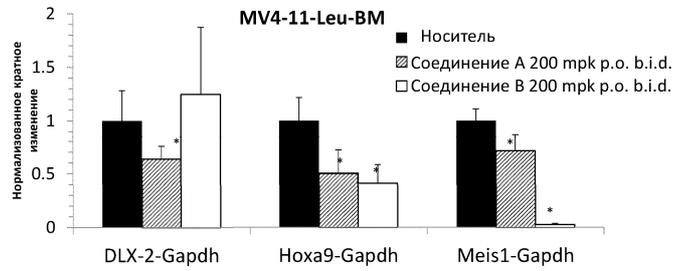


День лечения 6



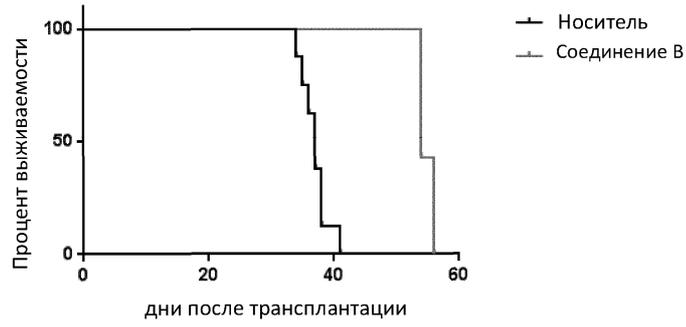
Носитель Соединение А Соединение В

Фиг. 5

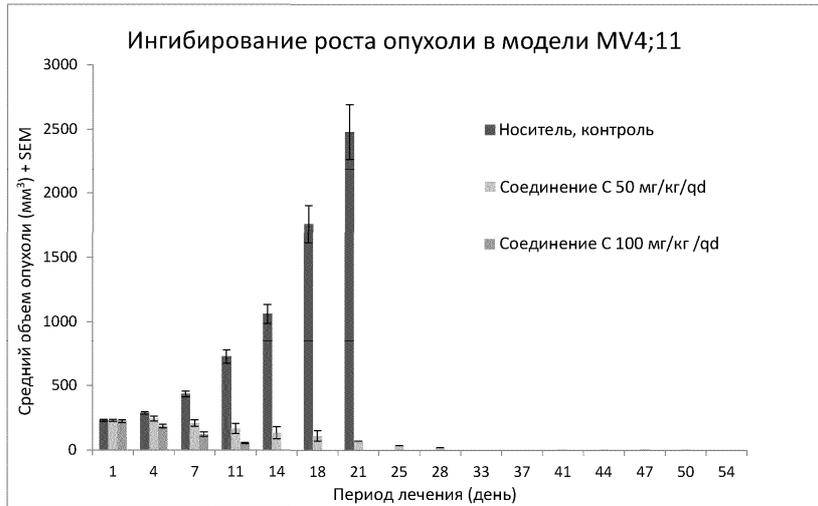


Фиг. 6

Доли выживания: Кривая выживания **MV4-11 luc: Соединение В**

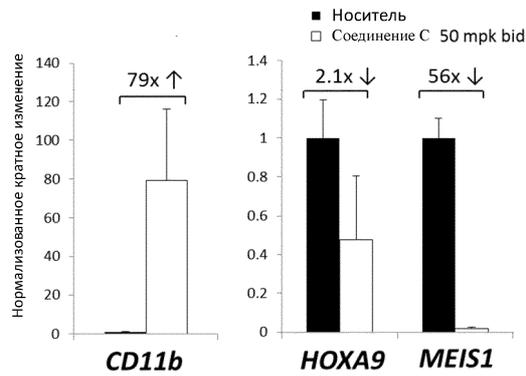


Фиг. 7



Фиг. 8

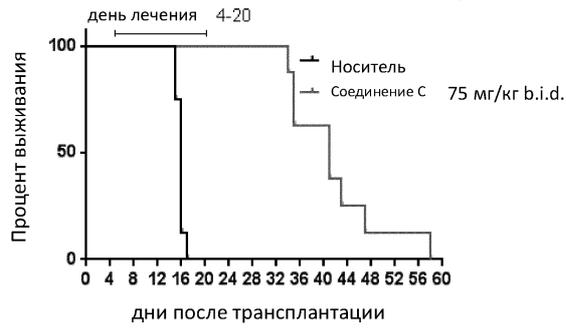
Модуляция экспрессии гена



Фиг. 9

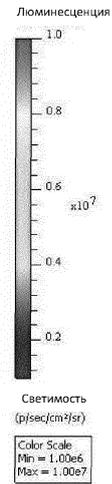
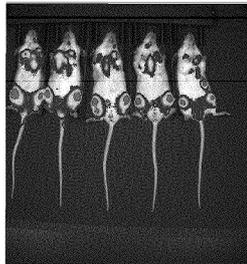
Кривые выживания в модели MOLM13

Доли выживания: Соединение С 75 мг/кг b.i.d.

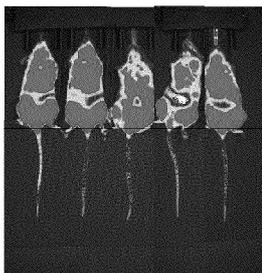


Фиг. 10

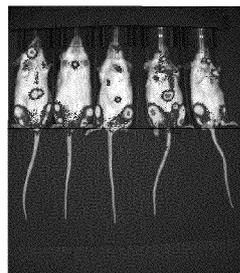
День 0



День лечения 6

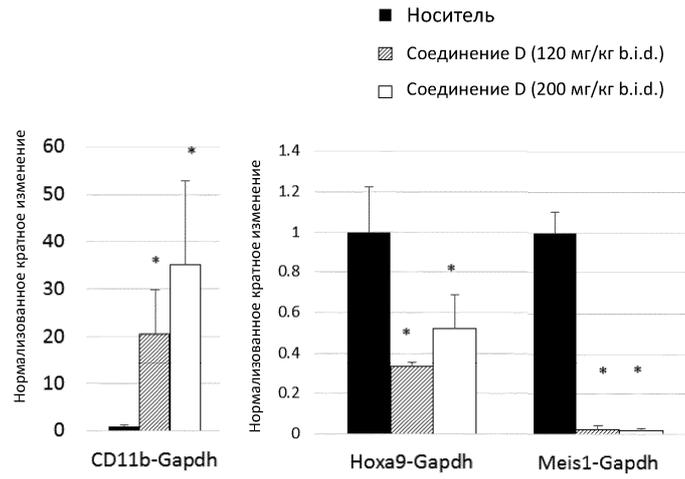


Носитель



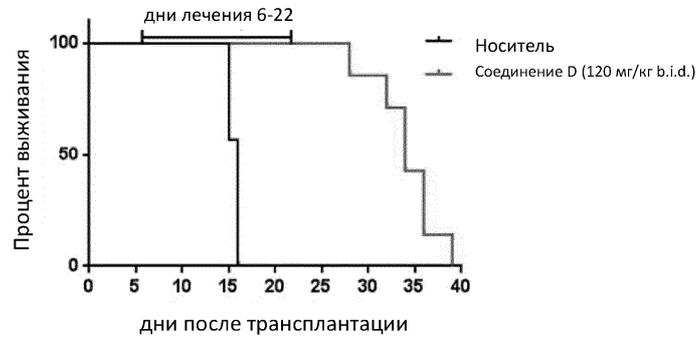
Соединение D

Фиг. 11



Фиг. 12

Доли выживания: Кривая выживания MOLM13: Соединение D



Фиг. 13

