

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039109

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.06

(21) Номер заявки
201892082

(22) Дата подачи заявки
2017.03.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/445* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(54) МОСТИКОВЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕНИН-MLL И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/309,362; 62/431,387

(32) 2016.03.16; 2016.12.07

(33) US

(43) 2019.04.30

(86) PCT/US2017/022535

(87) WO 2017/161002 2017.09.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КУРА ОНКОЛОДЖИ, ИНК.; ЗЕ
РЕДЖЕНТС ОФ ЗЕ ЮНИВЕРСИТИ
ОФ МИЧИГАН (US)

(56) WO-A2-2015154039
US-A1-20070078133

Borkin et al. 'Property Focused Structure-Based Optimization of Small Molecule Inhibitors of the Protein-Protein Interaction between Menin and Mixed Lineage Leukemia (MLL)', Journal of Medicinal Chemistry, 08 January 2016 (08.01.2016), Vol.59, page 892-913; Title, p897

US-A1-20140275070

US-A1-20140371239

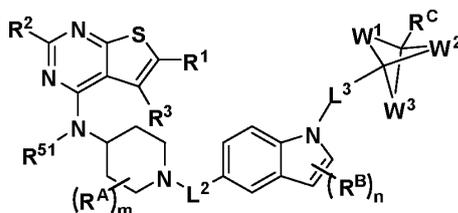
WO-A1-2015191701

US-A1-20090298772

(72) Изобретатель:
Ву 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) В настоящем изобретении предлагаются соединения формулы (I-A), которые являются полезными для ингибирования взаимодействия менина с онкобелками MLL1, MLL2 и слитыми онкобелками MLL. Также предлагаются композиции и способы. Способы являются полезными для лечения гематологической или солидной злокачественной опухоли, в частности лейкоза, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака печени, опухоли головного мозга и других заболеваний, зависящих от активности белков MLL1, MLL2, слитых белков MLL и/или менина.



Формула (I-A)

039109 B1

039109 B1

Перекрестная ссылка

В этой заявке испрашивается приоритет предварительной заявки США № 62/309362, поданной 16 марта 2016 года, и предварительной заявки США № 62/431387, поданной 7 декабря 2016 года, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Белок смешанной линии лейкоза (MLL) представляет собой гистонметилтрансферазу, ключевую для эпигенетической регуляции транскрипции генов. Многие острые лейкозы, включая острый миелобластный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL) и лейкоз смешанной линии (MLL), характеризуются присутствием химерных слитых белков MLL, которые являются следствием хромосомных транслокаций гена MLL, расположенного на хромосоме 11, полоса q23 (11q23). Химерные слитые белки MLL содержат приблизительно 1400 аминокислот N-конца MLL, но слиты с одним из приблизительно 80 белков-партнеров (например, AF4, AF9, ENL, AF10, ELL, AF6, AF1p, GAS7). Слитые белки MLL лишены исходной гистонметилтрансферазной активностью С-конца MLL и приобретают способность регулировать транскрипцию многочисленных онкогенов, включая HOX и MEIS1, что приводит к увеличению клеточной пролиферации, снижению клеточной дифференцировки и в конечном итоге приводит к лейкогенезу.

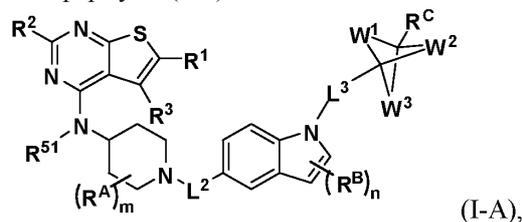
Белок менин, который кодируется геном множественной эндокринной неоплазии (Multiple Endocrine Neoplasia, MEN), представляет собой убиквитарно экспрессирующийся ядерный белок, который принимает участие во взаимодействиях с белками процессинга и репарации ДНК, модифицирующими хроматин белками и многочисленными факторами транскрипции (Agarwal, et al.; Horm 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 эта ассоциация конститутивно повышает 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 потенциальную химиотерапевтическую мишень.

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

Краткое описание изобретения

Настоящее раскрытие относится к необходимости, которая существует в данной области, обеспечения композиций и способов ингибирования белок-белкового взаимодействия менина с онкобелками MLL1, MLL2 и слитым онкобелком MLL. Композиции и способы согласно настоящему изобретению могут быть полезны для лечения заболеваний, зависящих от активности белков MLL1, MLL2, слитого белка MLL и/или менина, таких как лейкоз, солидные типы рака и диабет. В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению нековалентно взаимодействует с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению ковалентно связывается с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL.

В одном аспекте соединение формулы (I-A):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

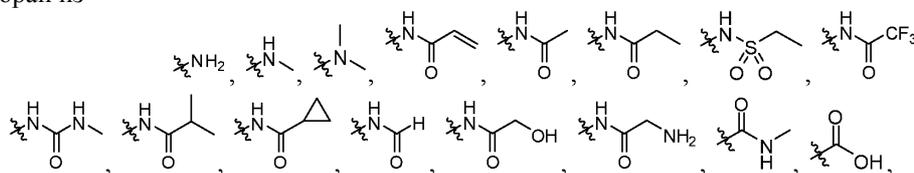
R^1 представляет собой C_{1-3} галоалкил;

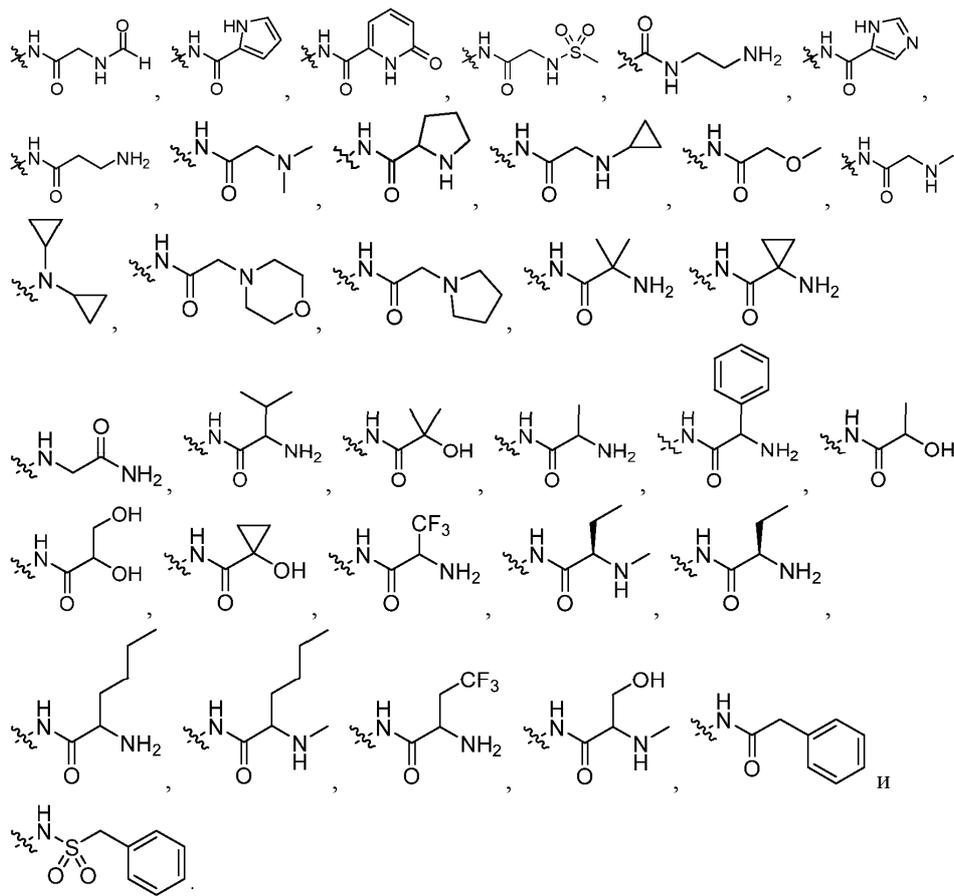
R^2 представляет собой водород, $-CH_3$, $-NH_2$ или $-NHCH_3$;

R^3 представляет собой водород;

каждый из R^A и R^B независимо выбран из $-OH$, $-CN$ и $-CH_3$;

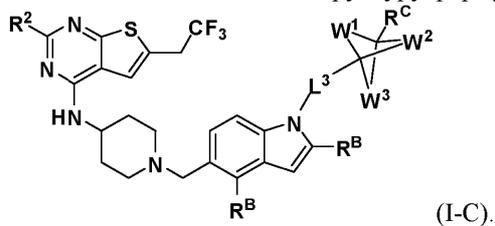
R^C выбран из





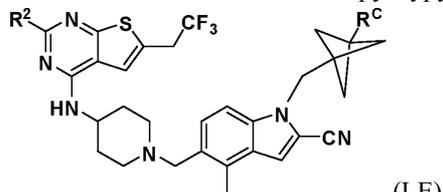
L^2 и L^3 каждый независимо выбраны из C_{1-4} алкилена;
каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 0 до 3;
 W^1 , W^2 и W^3 каждый независимо выбраны из C_{1-4} алкилена;
 R^{51} представляет собой водород.

В одном варианте осуществления соединение имеет структуру формулы (I-C):



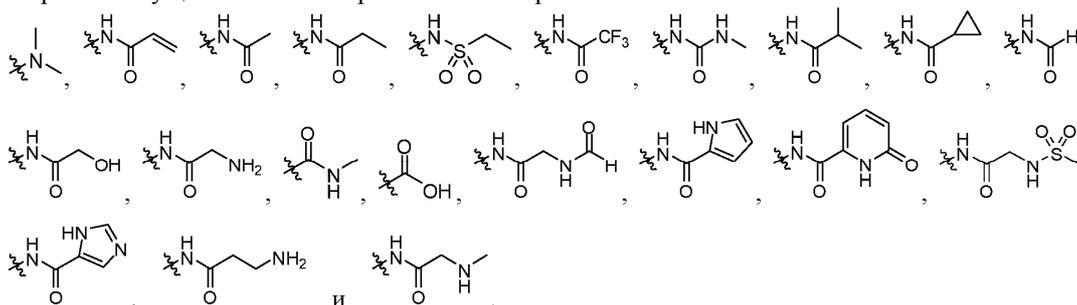
(I-C).

В еще одном варианте осуществления соединение имеет структуру формулы (I-E):

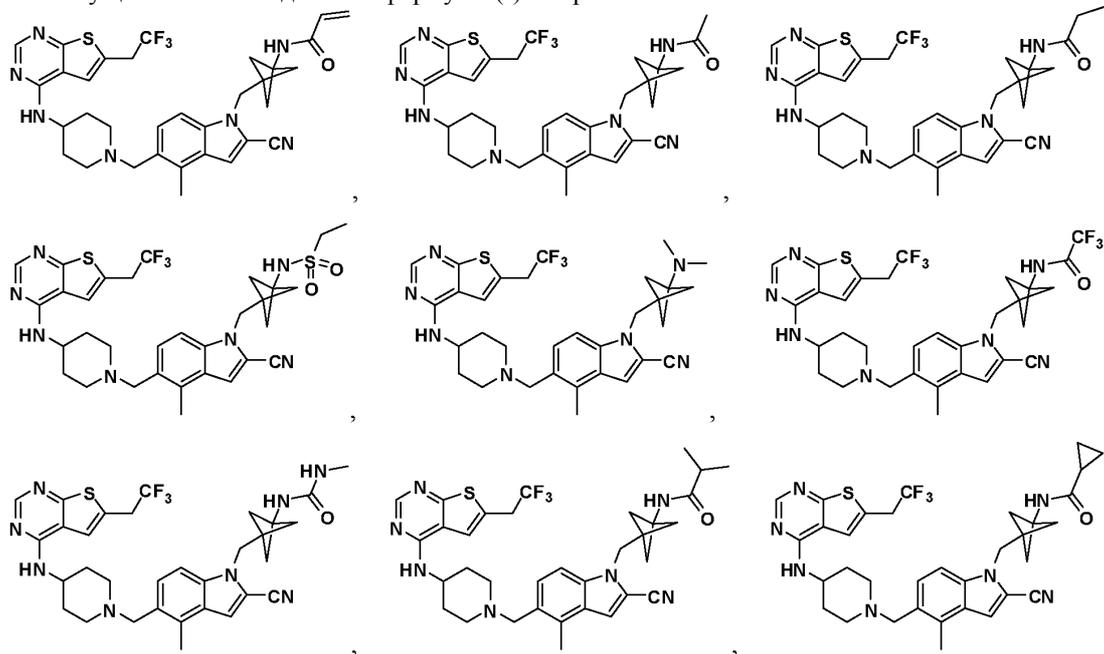


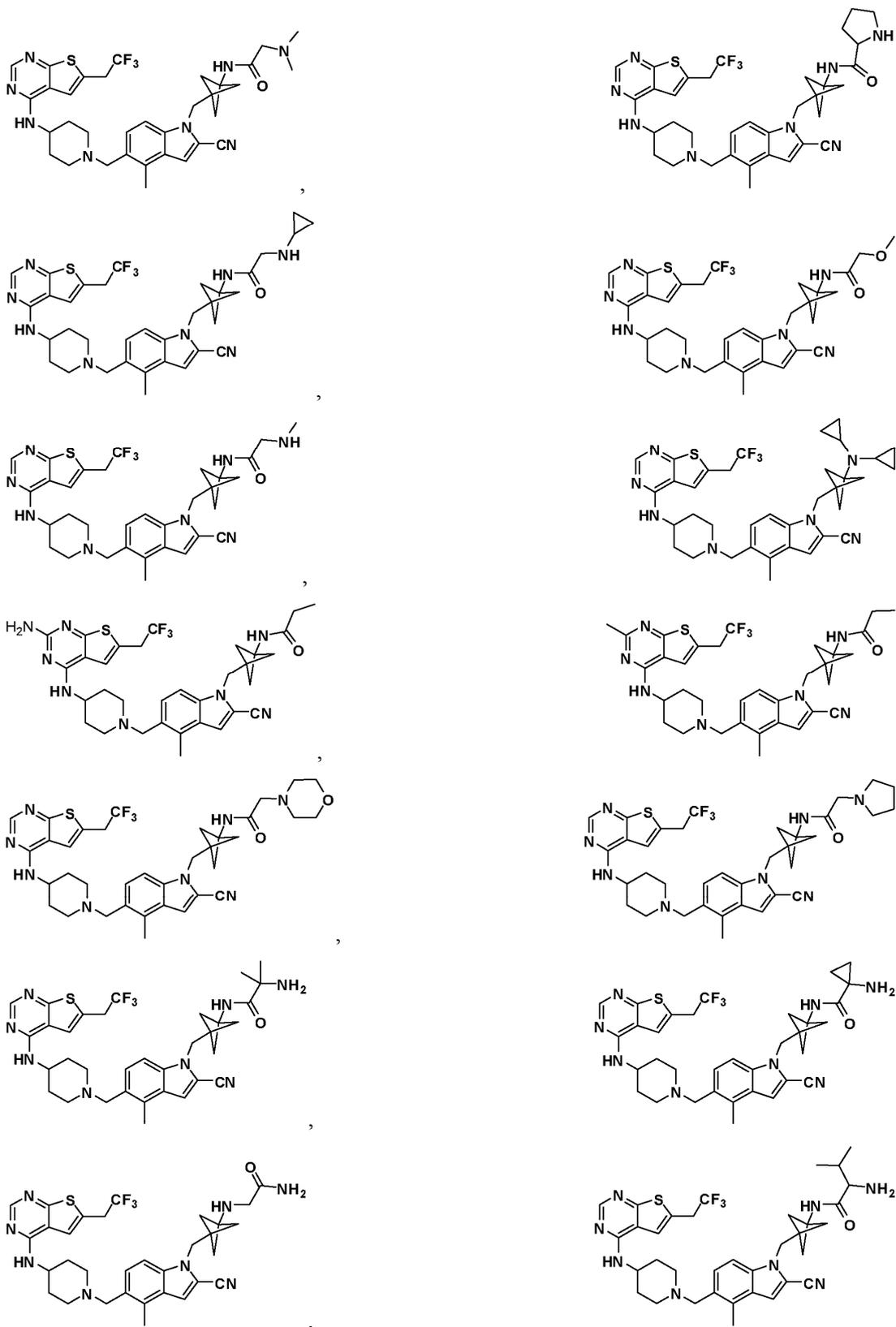
(I-E).

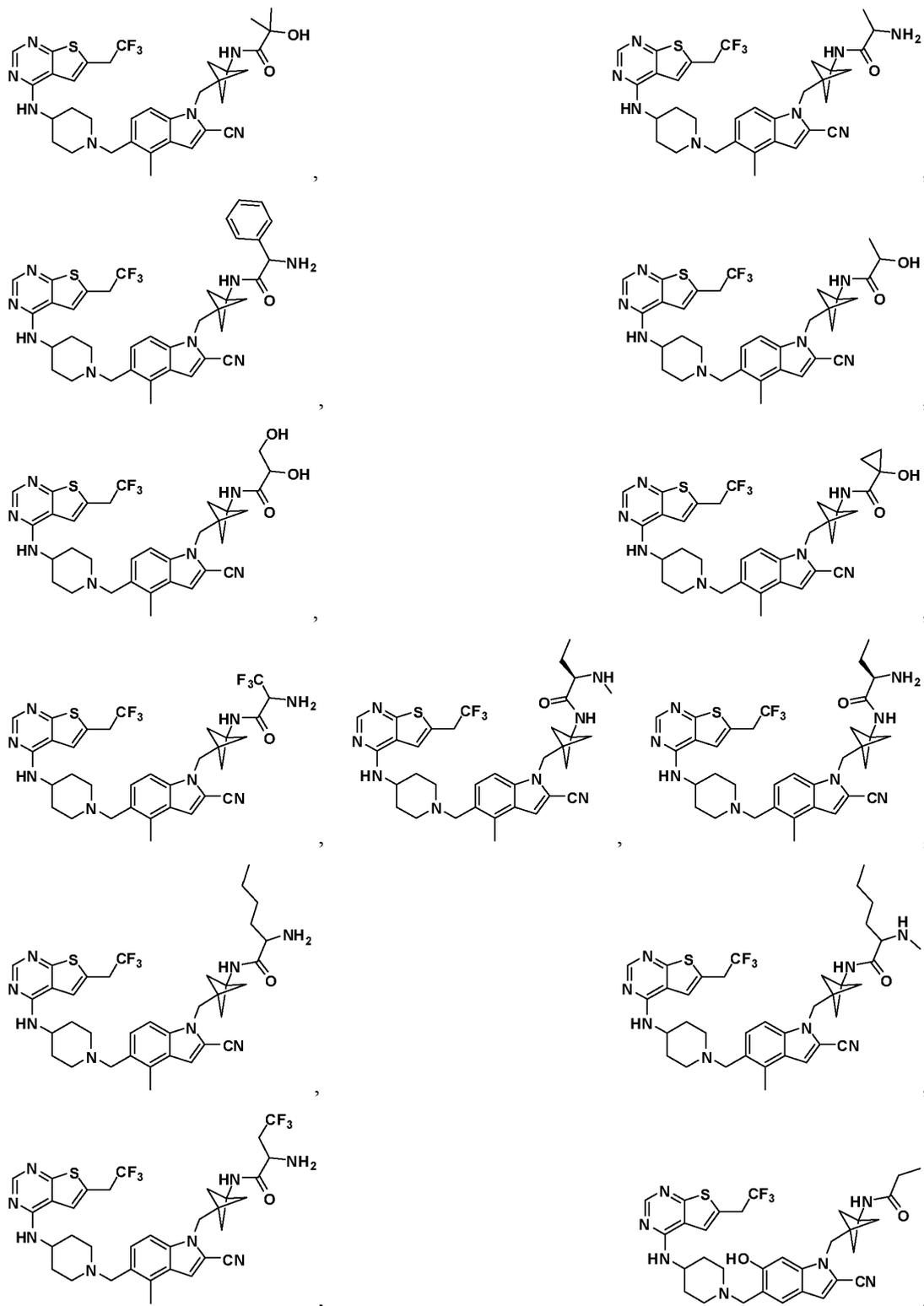
В одном варианте осуществления каждый из W^1 , W^2 и W^3 представляет собой C_1 -алкилен. В еще одном варианте осуществления изобретения R^C выбран из

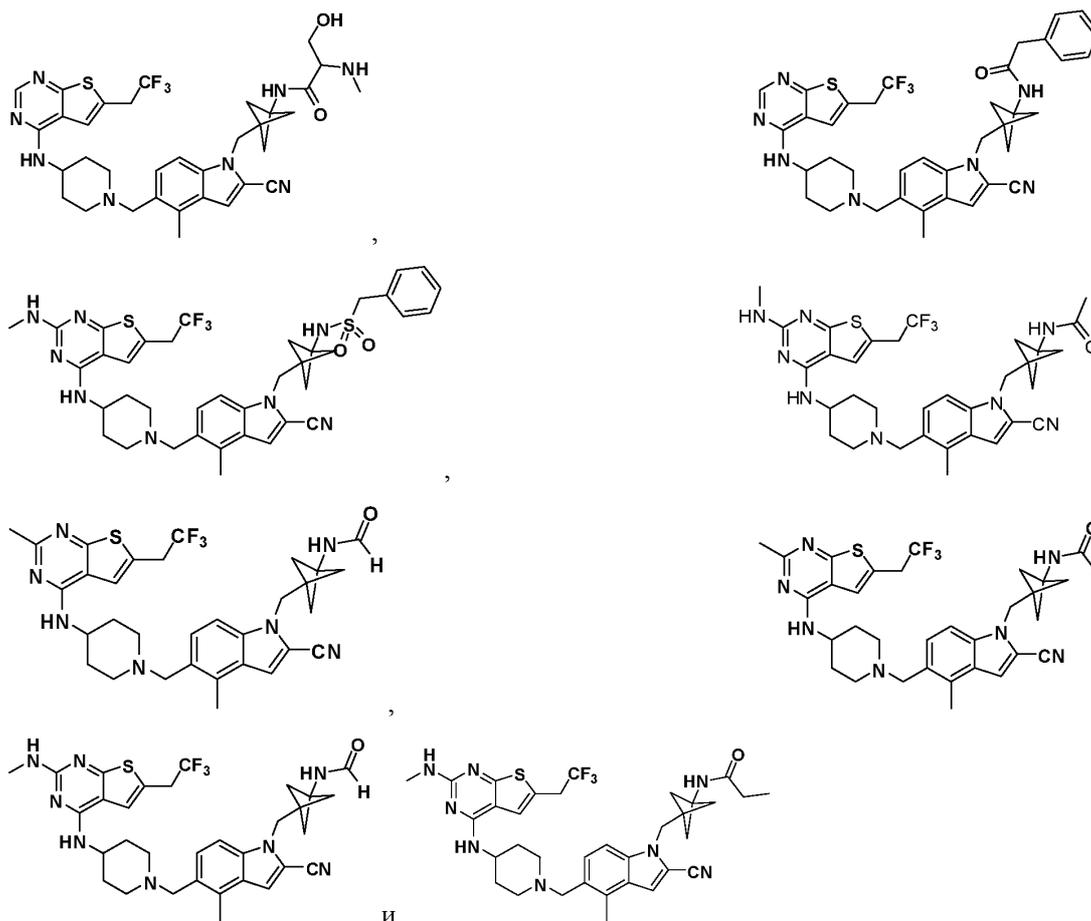


В еще одном варианте осуществления R^1 представляет собой $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. В еще одном варианте осуществления m равен 0. В еще одном варианте осуществления n представляет собой целое число от 1 до 3. В еще одном варианте осуществления L^2 представляет собой C_{1-2} -алкилен. В еще одном варианте осуществления L^2 представляет собой $-\text{CH}_2-$. В еще одном варианте осуществления L^3 представляет собой C_{1-2} -алкилен. В еще одном варианте осуществления L^3 представляет собой $-\text{CH}_2-$. В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) выбрано из:









В еще одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая описанное в настоящем документе соединение фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ ингибирования взаимодействия менина с одним или более из MLL1, MLL2, слитого белка MLL и MLL с частичной тандемной дубликацией, включающий приведение в контакт менина с эффективным количеством описанного в настоящем документе соединения.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения гематологической или солидной злокачественной опухоли у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтической композиции. В одном варианте осуществления гематологическая или солидная злокачественная опухоль выбрана из лейкоза, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака печени и опухоли головного мозга.

Включение посредством ссылки

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в этом описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

Новые признаки изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание отличительных признаков и преимуществ настоящего изобретения будет получено при обращении к следующему подробному описанию, в котором представлены иллюстративные варианты осуществления, использующие принципы изобретения, и прилагаемым чертежам, из которых

на фиг. 1 представлена аминокислотная последовательность менина человека, изоформа 1 (SEQ ID NO: 1);

на фиг. 2 представлена аминокислотная последовательность менина человека, изоформа 2 (SEQ ID NO: 2);

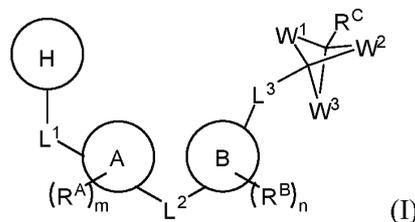
на фиг. 3 представлена аминокислотная последовательность менина человека, изоформа 3 (SEQ ID NO: 3);

на фиг. 4 показано изменение объема опухолей MV4; 11 у мышей, подвергнутых лечению носителем и соединением А.

на фиг. 5 показано изменение объема опухолей MV4; 11 у мышей, подвергнутых лечению носителем и соединением В.

Подробное описание изобретения

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемого в настоящем документе, это 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 отдельных вариантах осуществления белок менин обладает 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 идентичностью последовательности с изоформой 1 (SEQ ID NO: 1), изоформой 2 (SEQ ID NO: 2) или изоформой 3 (SEQ ID NO: 3). В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, изотопная форма или пролекарство, где

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

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

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

каждый из L¹, L² и L³ независимо выбран 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)O-, -OC(O)N(R⁵¹)-, -C(NR⁵¹)-, -N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-, -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 более R⁵⁰;

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

каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 0 до 6;

W¹ представляет собой C₁₋₄-алкилен, необязательно замещенный одним или более R⁵⁰;

W² выбран из связи; и C₁₋₄-алкилена, необязательно замещенного одним или более R⁵⁰;

W³ выбран из отсутствия; и C₁₋₄-алкилена, необязательно замещенного одним или более R⁵⁰;

R⁵⁰ независимо выбран при каждом появлении 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);

C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила и C₂₋₁₀-алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен при каждом появлении одним или более 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), C₃₋₁₂-карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C₃₋₁₂-карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

при этом каждый C₃₋₁₂-карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵⁰ независимо необязательно замещен одним или более 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), C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, C₂₋₆-алкенила и C₂₋₆-алкинила;

R⁵¹ независимо выбран при каждом появлении из

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

C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила и C₂₋₆-алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен при каждом появлении одним или более 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;

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

при этом каждый C_{3-12} -карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^{51} независимо необязательно замещен одним или более 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 при каждом появлении из водорода; и C_{1-20} -алкила, C_{2-20} -алкенила, C_{2-20} -алкинила, 2-6-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} -карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла; и

R^{53} и R^{54} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ,

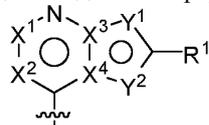
при этом для соединения или соли формулы (I), когда W^3 отсутствует,

W^1 представляет собой C_1 -алкилен, W^2 представляет собой связь и L^3 не представляет собой связь;

W^1 представляет собой C_{2-4} -алкилен и W^2 представляет собой связь; или

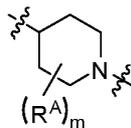
каждый из W^1 и W^2 представляет собой C_1 -алкилен и L^3 не представляет собой связь, при этом каждый C_1 -алкилен необязательно замещен одним или более R^{50} , для соединения формулы (I) каждый из W^1 , W^2 и W^3 может быть независимо выбран из C_{1-4} -алкилена, при этом каждый C_{1-4} -алкилен необязательно замещен одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления каждый из W^1 , W^2 и W^3 независимо представляет собой C_1 -алкилен. В некоторых вариантах осуществления каждый из W^1 и W^2 представляет собой C_1 -алкилен и W^3 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления 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 для соединения формулы (I) H представляет собой 5-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A представляет собой 3-12-членный гетероцикл; и B представляет собой 3-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 6-12-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления H представляет собой тиенопиримидинил, необязательно замещенный одним или более R^{50} .

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I) H представляет собой

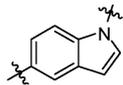


каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из CR^2 и N; каждый из X^3 и X^4 независимо выбран из C и N; каждый из Y^1 и Y^2 независимо выбран из CR^3 , N, NR^4 , O и S; каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран при каждом появлении из водорода и R^{50} ; и R^4 выбран из R^{51} . В некоторых вариантах осуществления каждый из X^3 и X^4 представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой CR^2 , 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. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой CR^2 , и 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. В некоторых вариантах осуществления Y^2 представляет собой CR^3 , и R^3 выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, $-C(O)OR^{52}$, C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-3} -галогеналкил.

Для соединения формулы (I) A может представлять собой 5-8-членный гетероцикл, такой как 6-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления A выбран из пиперидинилена и пиперазинилена, такого как



Для соединения формулы (I) B может представлять собой 6-12-членный бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой индолил, такой как



необязательно замещенный одним или более R^B .

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I) Н представляет собой тиенопиримидинил, замещенный одним или более R^{50} ; А выбран из пиперидинилена и пиперазинилена; и В представляет собой индолиллен.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (I) Н замещен $-CH_2CF_3$. В некоторых вариантах осуществления m равен 0. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит менее чем 10 атомов. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-N(R^{51})-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 содержит менее чем 10 атомов. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из $-CH_2-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-N(R^{51})C(O)-$ и $-N(R^{51})S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^3 содержит менее чем 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) выбрано из соединений, представленных в табл. 1.

В отдельных аспектах в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для инъекции.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ ингибирования взаимодействия менина с одним или более из белка MLL1, MLL2, слитого белка MLL и MLL с частичной тандемной дубликацией, включающий приведение в контакт менина с эффективным количеством соединения или соли формулы (I). В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ ингибирования взаимодействия менин-MLL, включающий приведение в контакт менина с эффективным количеством соединения или соли формулы (I), при этом ингибирование взаимодействия подтверждается уменьшением экспрессии гена-мишени слитого белка MLL. В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ стабилизации менина, включающий приведение в контакт менина с соединением или солью формулы (I).

При осуществлении на практике любого из рассматриваемых способов ген-мишень слитого белка MLL может представлять собой HOXA9, DLX2 или MEIS1. Приведение в контакт может представлять собой контактирование с клеткой, которая экспрессирует менин. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение второго терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт происходит *in vitro*.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ лечения заболевания или состояния, связанного со слитыми белками MLL, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или соли формулы (I). В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ лечения заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения или соли формулы (I). В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние включает лейкоз, гематологическую злокачественную опухоль, солидную злокачественную опухоль, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак печени, опухоль головного мозга или диабет. В некоторых вариантах осуществления лейкоз включает AML, ALL, лейкоз смешанной линии или лейкоз с частичными тандемными дубликациями MLL.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ лечения нарушения, опосредованного хромосомной перегруппировкой на хромосоме 11q23 у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы (I). В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ лечения нарушения, опосредованного взаимодействием между менином и другим белком, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы (I). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается набор, содержащий фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, и инструкции по применению композиции для лечения субъекта, страдающего заболеванием или состоянием, опосредованным взаимодействием между менином и другим белком.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в данной области, к которой относится это изобретение.

"Слитый белок MLL" относится к белку с N-концевым фрагментом 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, CEP170B, 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, RUND3C3B, SEPT11, SEPT2, SEPT5, SEPT6, SEPT9, SMAP1, TET1, TNRC18, TOP3A, VAV1 и Xq26.3 (CT45A2). Слитые белки MLL могут быть созданы посредством соединения гена, кодирующего белок MLL, с геном, кодирующим белок-партнер, с получением гена слияния. Трансляция этого гена слияния может приводить к получению одного или множества полипептидов с функциональными свойствами, происходящими от каждого из исходных белков.

Термин "C_{x-y}" 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_{x-y}-алкил" относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, которые содержат от x до y атомов углерода в цепи. Термины "C_{x-y}-алкенил" и "C_{x-y}-алкинил" относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь соответственно. Если в описании не указано иное, C_{x-y}-алкил, C_{x-y}-алкенил или C_{x-y}-алкинил являются необязательно замещенными одним или более заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

"Карбоцикл" относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой атом углерода. Карбоцикл может включать 3-10-членные моноциклические 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 карбоцикл представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления карбоцикл представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления карбоцикл представляет собой циклоалкенил. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включена в определение "карбоциклические". Примеры карбоциклов включают циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил. Если не указано иное конкретно в описании, карбоцикл необязательно замещен одним или более заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

"Гетероцикл" относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, содержащему один или более гетероатомов. Примеры гетероатомов 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 насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Гетероцикл может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероцикла, если позволяет валентность, такой как углерод или атом азота гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой гетероциклоалкил. В иллюстративном варианте осуществления гетероцикл, например пиридил, может быть конденсирован с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном.

"Гетероарил" относится к 3-12-членному ароматическому кольцу, которое содержит по меньшей мере один гетероатом, при этом каждый гетероатом может быть независимо выбран из N, O и S. Используемое в настоящем документе гетероарильное кольцо может быть выбрано из моноциклических или бициклических и конденсированных или мостиковых кольцевых систем, при этом по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является ароматическим, т.е. оно содержит циклическую, делокализованную (4n+2) π-электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероатом(ы) в гетероариле может быть необязательно окисленным. Один или более атомов азота, в случае их присутствия, являются необязательно кватернизованными. Гетероарил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероарила, если позволяет валентность, такой как атом углерода или азота гетероарила. Примеры гетероариллов включают, но без ограничения, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]гиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]-диоксепинил, 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-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуро[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-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-

тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6а,7,8,9,10,10а-октагидробензо[*h*]хиназолинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фено-тиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-*d*]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-*d*]пиримидинил, пиридо[3,4-*d*]пиримидинил, пиразинил, пири-мидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидро-хинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-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*]пиридинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, термин "гетероарил" означает гетероарилы, как определено выше, которые необязательно замещены одним или более заместителями, такими как те заместители, описанные в настоящем документе.

Соединения согласно настоящему изобретению также включают кристаллические и аморфные формы этих соединений, фармацевтически приемлемые соли и активные метаболиты этих соединений, обладающие таким же типом активности, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут проявлять свою природную изотопную пространственность, или один или более атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим аналогичный атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа атома, преимущественно обнаруживаемого в природе. Все изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, входят в объем настоящего изобретения. Например, водород имеет три изотопа природного происхождения, обозначенные как ^1H (протий), ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Протий является преобладающим изотопом водорода, найденным в природе. Обогащение дейтерием может давать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полувыведения *in vivo* и/или снижение дозировки, или может обеспечить соединение, полезное в исследованиях *in vivo* путей элиминации и метаболизма лекарственного средства. Соединения, обогащенные изотопами, могут быть получены обычными методами, хорошо известными специалистам в данной области.

"Изомеры" представляют собой различные соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу. "Стереоизомеры" являются изомерами, которые отличаются только особенностью расположения атомов в пространстве. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые являются неналагающимися зеркальными изображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров является "рацемической" смесью. Термин "(±)" используют для обозначения рацемической смеси, когда это уместно. "Диастереоизомеры" или "диастереомеры" являются стереоизомерами, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальными изображениями друг друга. Абсолютная стереохимия установлена согласно R-S-системе правил Cahn-Ingold-Prelog. Когда соединение является чистым энантиомером, стереохимия у каждого хирального атома углерода может быть указана либо R, либо S. Разделенные соединения, чья абсолютная конфигурация неизвестна, обозначают (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие) вращения плоскости поляризованного света при длине волны линии D натрия. Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или более асимметричных центров и, таким образом, дают начало энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным формам, асимметричные центры которых могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Подразумевается, что химические соединения, фармацевтические композиции и способы включают все такие возможные стереоизомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы, смеси диастереомеров и смеси интермедиатов. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методик. Оптическую активность соединения можно анализировать любым подходящим способом, включая, но без ограничения, хиральную хроматографию и поляризацию, и может быть определена степень преобладания одного стереоизомера над другим изомером.

Химические соединения, имеющие двойные углерод-углеродные связи или двойные связи углерод-азот, могут существовать в Z- или E-форме (или цис- или транс-форме). Кроме того, некоторые химические соединения могут существовать в различных таутомерных формах. Если не указано иное, химические соединения, описанные в настоящем документе, включают также все Z-, E- и таутомерные формы.

Термин "замещенный" относится к фрагментам, имеющим заместители, замещающие водород у одного или более атомов углерода или гетероатомов структуры. Должно быть понятно, что "замещение" или "замещенный чем-либо" включает определенное условие, что такое замещение происходит в соответствии с допустимой валентностью замещаемого атома и заместителя и что замещение приводит к стабильному соединению, например к такому, которое не претерпевает спонтанного превращения, такого как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т.д. Как используется в данном описании, подразумевается, что термин "замещенный" включает все допустимые заместители в органических соединениях. 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 одинаковыми или разными для подходящих органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители описанных здесь органических соединений, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в данном описании, например галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил, карбоцикл, гетероцикл, циклоалкил, гетероциклоалкил, ароматический или гетероароматический фрагмент. В некоторых вариантах заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например галоген, гидроксид, оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO₂), имино (=N-H), оксимо (=N-OH), гидразином (=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 равен 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t равен 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t равен 1 или 2), и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t равен 1 или 2); и 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 (=N-H), оксимо (=N-OH), гидразином (=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 равен 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t равен 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t равен 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t равен 1 или 2); где каждый R^a независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, гетероарила или гетероарилалкила, где каждый R^a, если допускает валентность, может быть необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO₂), имино (=N-H), оксимо (=N-OH), гидразином (=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 равен 1 или 2), -R^b-S(O)_tR^a (где t равен 1 или 2), -R^b-S(O)_tOR^a (где t равен 1 или 2) и -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (где t равен 1 или 2); и при этом каждый R^b независимо выбран из прямой связи или прямой или разветвленной алкиленовой, алкениленовой или алкиниленовой цепи, и каждый R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую цепь.

Специалистам в данной области будет понятно, что заместители сами могут быть замещенными, если это не указано особо как "незамещенные", ссылки на химические фрагменты в настоящем документе следует понимать как включающие замещенные варианты. Например, ссылка на "гетероарильную" группу или фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Там, где замещающие группы обозначены их общепринятыми химическими формулами, написанными слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые образуются от написания структуры справа налево, например -CH₂O- подразумевает также прочтение -OCH₂-.

Термин "соль" или "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученным из различных органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Органические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть получены путем добавления неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, например, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают, например, соли первичных, вторичных и третичных аминов, 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 фармацевтически приемлемая соль присоединения основания выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к ко-

личеству соединения, описанного в настоящем документе, которое является достаточным для воздействия на предполагаемое применение, включая, но без ограничения, лечение заболеваний, как определено ниже. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения при лечении (*in vivo*) или от субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, например веса и возраста субъекта, степени тяжести заболевания, способа введения и т.п., которые могут быть легко определены специалистом в данной области. Этот термин также относится к дозе, которая будет вызывать специфический ответ в клетках-мишенях, например снижение адгезии тромбоцитов и/или миграцию клеток. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от конкретных выбранных соединений, режима дозирования, которого необходимо придерживаться, независимо от того, вводится ли она в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую она вводится, и физической системы доставки, которая ее несет.

Используемый в настоящем документе термин "лечение" или "излечение" относится к подходу для получения полезных или желаемых результатов в отношении заболевания, расстройства или медицинского состояния, включая, но без ограничения, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под "терапевтической пользой" подразумевается эрадикация или ослабление основного заболевания, по поводу которого проводится лечение. Кроме того, терапевтический эффект достигается при эрадикации или облегчении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным расстройством, таким, что улучшение наблюдается у пациента несмотря на то, что пациент может по-прежнему быть подвержен основному расстройству. В некоторых вариантах осуществления для профилактической пользы композиции вводят субъекту, подверженному риску развития конкретного заболевания, или субъекту, сообщающему об одном или более физиологических симптомах заболевания, хотя диагностика этого заболевания, возможно, не была сделана.

Термин "терапевтический эффект", используемый в настоящем документе, охватывает терапевтический эффект и/или профилактический эффект, как описано выше. Профилактический эффект включает задержку или устранение возникновения заболевания или состояния, задержку или устранение возникновения симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение прогрессирования заболевания или состояния, или любую их комбинацию.

Термин "совместное введение", "вводимый в комбинации с" и их грамматические эквиваленты, используемый в настоящем документе, включает введение двух или более агентов животному, включая людей, так что оба агента 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 агента.

Термины "антагонист" и "ингибитор" используются взаимозаменяемо и относятся к соединению, обладающему способностью ингибировать биологическую функцию (например, активность, экспрессию, связывание, белок-белковое взаимодействие) белка-мишени (например, менина, MLL1, MLL2 и/или слитого белка MLL). Соответственно термины "антагонист" и "ингибитор" определяются в контексте биологической роли белка-мишени. Хотя предпочтительные антагонисты в настоящем документе специфически взаимодействуют (например, связываются) с мишенью, соединения, которые ингибируют биологическую активность белка-мишени путем взаимодействия с другими членами пути передачи сигнала, в котором целевой белок является участником, также специально включены в данное определение. Предпочтительная биологическая активность, ингибируемая антагонистом, связана с развитием, ростом или распространением опухоли.

Термин "агонист", используемый в настоящем документе, относится к соединению, обладающему способностью инициировать или усиливать биологическую функцию белка-мишени, будь то путем ингибирования активности или экспрессии целевого белка. Соответственно термин "агонист" определяется в контексте биологической роли целевого полипептида. Хотя предпочтительные агонисты в настоящем документе специфически взаимодействуют (например, связываются) с мишенью, соединения, которые инициируют или усиливают биологическую активность целевого полипептида путем взаимодействия с другими членами пути передачи сигнала, в котором целевой полипептид является участником, также специально включены в данное определение.

"Передача сигнала" представляет собой процесс, в ходе которого стимулирующие или ингибирующие сигналы передаются в клетку и внутри клетки, чтобы вызвать внутриклеточный ответ. Модулятор пути передачи сигнала относится к соединению, которое модулирует активность одного или более клеточных белков, отображающихся на один и тот же путь специфической передачи сигнала. Модулятор может усиливать (агонист) или подавлять (антагонист) активность сигнальной молекулы.

"Противораковый агент", "противоопухольевый агент" или "химиотерапевтический агент" относится к любому агенту, полезному при лечении неопластического состояния. Один класс противораковых агентов включает химиотерапевтические агенты. "Химиотерапия" означает введение одного или более химиотерапевтических лекарственных средств и/или других агентов больному раком различными способами, включая внутривенный, пероральный, внутримышечный, внутривнутрибрюшинный, внутрипузырный, подкожный, трансдермальный, буккальный, или ингаляционный, или в форме суппозитория.

"Субъект" относится к животному, такому как млекопитающее, например человеку. Способы, опи-

санные в настоящем документе, могут быть полезны как в терапевтических, так и в ветеринарных применениях. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее, и в некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. "Млекопитающее" включает людей и ручных животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), так и не прирученных животных, таких как из дикой природы, и т.п.

"Пролекарство" означает соединение, которое может быть превращено в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное в настоящей заявке (например, соединение формулы (I)). Таким образом, термин "пролекарство" относится к предшественнику биологически активного соединения, которое является фармацевтически приемлемым. В некоторых аспектах пролекарство представляет собой неактивное соединение при введении субъекту, но *in vivo* превращается в активное соединение, например путем гидролиза. Пролекарственное соединение часто обеспечивает преимущества в растворимости, совместимости с тканями или замедленного высвобождения в организме млекопитающих (см. например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 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), каждая из которых во всей своей полноте включена в настоящий документ посредством ссылки. Термин "пролекарство" также подразумевает включение любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство вводится субъекту-млекопитающему. Пролекарства активного вещества, как описано в настоящем документе, обычно получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, что модификации расщепляются либо обычными манипуляциями, либо *in vivo* в исходное активное соединение. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксид-, амино- или меркаптогруппа связана с любой группой, которая при введении пролекарства активного соединения млекопитающему, расщепляется с образованием свободной гидроксид-, свободной амино- или свободной меркаптогруппы соответственно. Примеры пролекарств включают, но без ограничения, ацетатные, формиатные и бензоатные производные гидроксифункциональной группы или ацетамидные, формамидные и бензамидные производные аминифункциональной группы 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 вне тела субъекта. Например, анализ *in vitro* охватывает любой анализ, проводимый вне субъекта. Анализы *in vitro* включают 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 наступление обстоятельств может или не может 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 или не может быть замещенной и что описание включает как замещенные арильные группы, так и арильные группы, не имеющие замещения.

"Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество" включает, но без ограничения, любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, глидант, подслащивающий агент, разбавитель, консервант, окрашивающее вещество, краситель, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США как приемлемый для применения у людей или домашних животных.

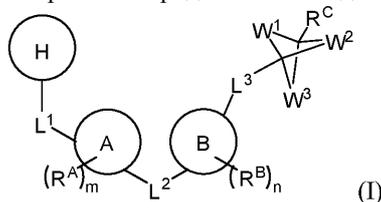
В настоящем изобретении предлагаются соединения для модулирования взаимодействия менина с белками, такими как онкобелки MLL1, MLL2 и слитые онкобелки MLL. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предлагаются соединения и способы ингибирования взаимодействия менина с его вышележащими или нижележащими сигнальными молекулами, включая, но без ограничения, онкобелки MLL1, MLL2 и слитые онкобелки MLL. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы в способах лечения широкого спектра видов рака и других заболеваний, связанных с одним или более из белков MLL1, MLL2, слитых белков MLL, и менином. В некоторых вариантах осуществления соединение согласно изобретению ковалентно связывается с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL. В некоторых вариантах осуществления соединение согласно изобретению взаимодействует нековалентно с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL.

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

В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается соединение или соль, которая селективно связывается с белком менином и/или модулирует взаимодействие менина с белком MLL (напри-

мер, белком MLL1, MLL2, слитым белком MLL). В некоторых вариантах осуществления соединение модулирует белок менин путем связывания или взаимодействия с одной или более аминокислотами и/или одним или более ионами металлов. Некоторые соединения могут занимать карман F9 и/или P13 на менине. Связывание этих соединений может нарушать последующую сигнализацию менина или MLL (например, белка MLL1, MLL2, слитого белка MLL).

В одном аспекте в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, изотопная форма или пролекарство, где Н выбран из C₅₋₁₂-карбоцикла и 5-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁵⁰;

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

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

каждый из L¹, L² и L³ независимо выбран 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)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 более R⁵⁰;

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

каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 0 до 6; W¹ представляет собой C₁₋₄-алкилен, необязательно замещенный одним или более R⁵⁰;

W² выбран из связи; и C₁₋₄-алкилена, необязательно замещенного одним или более R⁵⁰;

W³ выбран из отсутствия; и C₁₋₄-алкилена, необязательно замещенного одним или более R⁵⁰;

R⁵⁰ независимо выбран при каждом появлении 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);

C₁₋₁₀-алкила, C₂₋₁₀-алкенила и C₂₋₁₀-алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен при каждом появлении одним или более 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, -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), C₃₋₁₂-карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

C₃₋₁₂-карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

при этом каждый C₃₋₁₂-карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵⁰ независимо необязательно замещен одним или более 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, -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), C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, C₂₋₆-алкенила и C₂₋₆-алкинила;

R⁵¹ независимо выбран при каждом появлении из

водорода, -C(O)R⁵², -C(O)OR⁵², -C(O)N(R⁵²)₂, -C(O)NR⁵³R⁵⁴, C₁₋₆-алкила, C₂₋₆-алкенила и C₂₋₆-алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен при каждом появлении одним или более 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, -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), C₃₋₁₂-карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

C₃₋₁₂-карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла,

при этом каждый C₃₋₁₂-карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R⁵¹ независимо необязательно замещен одним или более 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, -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), C₃₋₁₂-карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

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

R^{52} независимо выбран при каждом появлении из водорода; и C_{1-20} -алкила, C_{2-20} -алкенила, C_{2-20} -алкинила, 2-6-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} -карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла;

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

при этом для соединения или соли формулы (I), когда W^3 отсутствует,

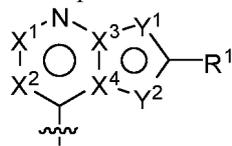
W^1 представляет собой C_1 -алкилен, W^2 представляет собой связь, и L^3 не представляет собой связь;

W^1 представляет собой C_{2-4} -алкилен и W^2 представляет собой связь; или

каждый из W^1 и W^2 представляет собой C_1 -алкилен и L^3 не представляет собой связь, при этом каждый C_1 -алкилен необязательно замещен одним или более R^{50} .

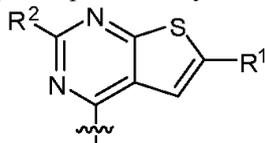
В некоторых вариантах осуществления Н представляет собой 5-12-членный гетероцикл, такой как 6-12-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления Н содержит один или более гетероатомов, например 1, 2, 3, 4, 5 или 6 гетероатомов в кольце. В некоторых вариантах осуществления Н содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 кольцевых атомов азота. В некоторых вариантах осуществления Н представляет собой тиенопиримидинил, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления Н замещен C_{1-4} -галогеналкилом, таким как $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления Н замещен одним или более R^{50} (например, путем замены атома водорода, соединенного с атомом кольца, 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 замещен 1 или 2 группами R^{50} . В некоторых вариантах осуществления Н замещен по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^{50} . В некоторых вариантах осуществления Н замещен 6, 5, 4, 3, 2 или 1 группой R^{50} .

В некоторых вариантах осуществления Н представляет собой

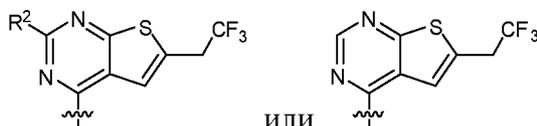


где

каждый из X^1 и X^2 независимо выбран из CR^2 и N; каждый из X^3 и X^4 независимо выбран из C и N; каждый из Y^1 и Y^2 независимо выбран из CR^3 , N, NR^4 , O и S; каждый из R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран при каждом появлении из водорода и R^{50} ; и R^4 выбран из R^{51} . В некоторых вариантах осуществления каждый из X^3 и X^4 представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления 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, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{52}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$, 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 X^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления 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 Y^1 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из Y^1 и Y^2 выбран из N, NR^4 , O и S. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-3} -галогеналкил, такой как $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой CR^2 , X^2 представляет собой N, каждый из X^3 и X^4 представляет собой C, Y^1 представляет собой S, Y^2 представляет собой CR^3 , и R^1 выбран из R^{50} . В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой CR^2 ; X^2 представляет собой N; каждый из X^3 и X^4 представляет собой C; Y^1 представляет собой S; Y^2 представляет собой CH; R^1 представляет собой C_{1-3} -галогеналкил; и R^2 выбран из водорода, галогена, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, C_{1-3} -алкила, C_{1-3} -галогеналкила, C_{2-3} -алкенила и C_{2-3} -алкинила. В некоторых вариантах осуществления Н представляет собой

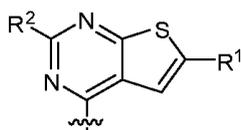


такой как



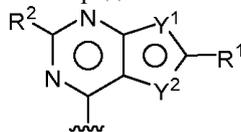
ИЛИ

В некоторых вариантах осуществления Н представляет собой



и 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.

В некоторых вариантах осуществления Н представляет собой

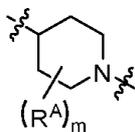


где

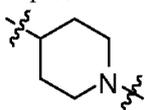
R^1 выбран из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила и галогеналкила, такого как алкил и галогеналкил; R^2 выбран из H, галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси и алкиламино, например, из H, галогена, гидроксила и amino; и каждый из Y^1 и Y^2 независимо выбран из S, CR^3 , N, NR^4 и O. В некоторых вариантах осуществления один из Y^1 и Y^2 представляет собой O или S.

В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит менее 20 атомов, например менее 10 атомов. В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит менее 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или менее 3 атомов. В некоторых вариантах осуществления L^1 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 L^1 содержит по меньшей мере один гетероатом, например L^1 содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления L^1 замещен одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^1 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления L^1 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 L^1 выбран из связи, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, C_{1-6} -алкилена и C_{2-6} -алкенилена, при этом каждый из C_{1-6} -алкилена и C_{2-6} -алкенилена является необязательно замещенным одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-N(R^{51})-$, такой как $-NH-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 выбран из $-O-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, C_{1-4} -алкилена, C_{2-4} -алкенилена и C_{1-4} -гетероалкилена. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-N(R^{51})-$, где R^{51} выбран из водорода и алкила.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 3-12-членный гетероцикл, такой как 5-8-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления А содержит по меньшей мере один кольцевой атом азота. В некоторых вариантах осуществления А выбран из пиперидинилена и пиперазинилена, такого как

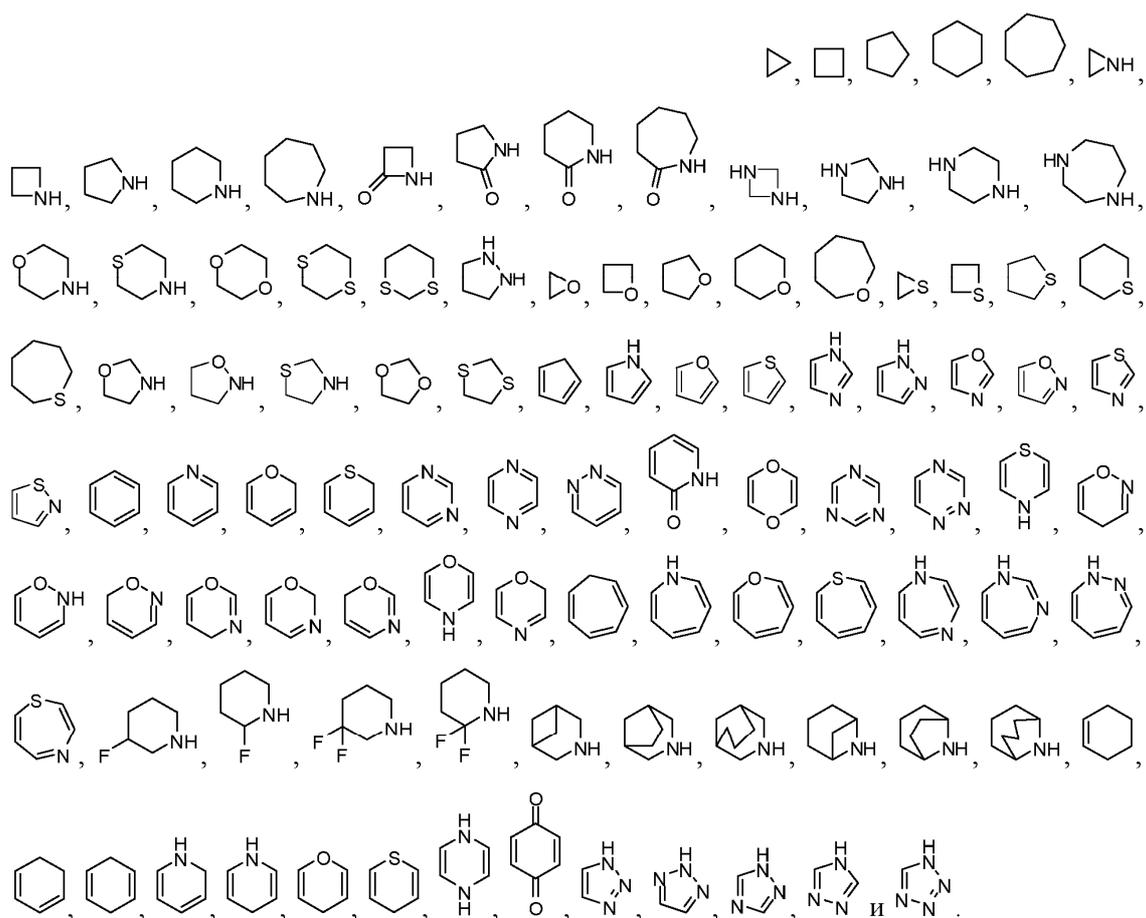


В некоторых вариантах осуществления А представляет собой



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

В некоторых вариантах осуществления А выбран из



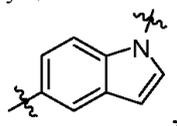
В некоторых вариантах осуществления А замещен одним или более R^A (например, путем замены водорода, соединенного с атомом кольца, на связь с R^A). А может быть замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более группами R^A . А может быть замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^A , например А замещен 1 или 2 группами R^A . В некоторых вариантах осуществления А замещен по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^A . В некоторых вариантах осуществления А является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления А замещен группами $m R^A$, где m представляет собой целое число от 0 до 6. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления m равно по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления m равно до 6, 5, 4, 3, 2 или 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 0.

В некоторых вариантах осуществления R^A независимо выбран при каждом появлении из галогена, гидроксила, амина, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, аминоалкила, гидроксиалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино. В некоторых вариантах осуществления две группы R^A , присоединенные к одному и тому же атому или разным атомам, могут совместно образовывать кольцо.

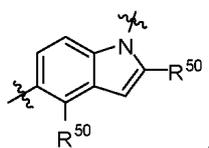
В некоторых вариантах осуществления L^2 содержит менее 20 атомов, например менее 10 атомов. В некоторых вариантах осуществления L^2 содержит менее 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или менее 3 атомов. В некоторых вариантах осуществления L^2 содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 или по меньшей мере 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления L^2 содержит по меньшей мере один гетероатом, например L^2 содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_{1-10} -алкилен, такой как C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^2 замещен одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^2 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления 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 L^2 выбран из связи, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, C_{1-6} -алкилена и C_{2-6} -алкенилена, при этом каждый из C_{1-6} -алкилена и C_{2-6} -алкенилена необязательно замещен одним или более R^{50} . В некото-

рых вариантах осуществления L^2 выбран из $-O-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, C_{1-4} -алкилена и C_{1-4} -гетероалкилена. В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из $-CH_2-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-N(R^{51})C(O)-$ и $-N(R^{51})S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$.

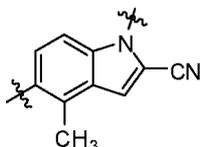
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 3-12-членный гетероцикл, такой как 6-12-членный бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 6-12-членный гетероцикл, при этом гетероцикл содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 6,5- или 6,6-бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления В содержит по меньшей мере один атом азота кольца. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой индолил, такой как



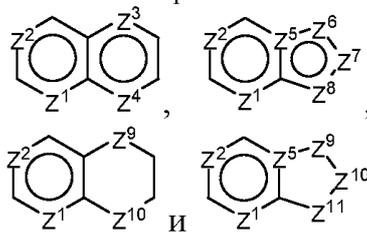
необязательно замещенный одним или более R^B . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой



такой как

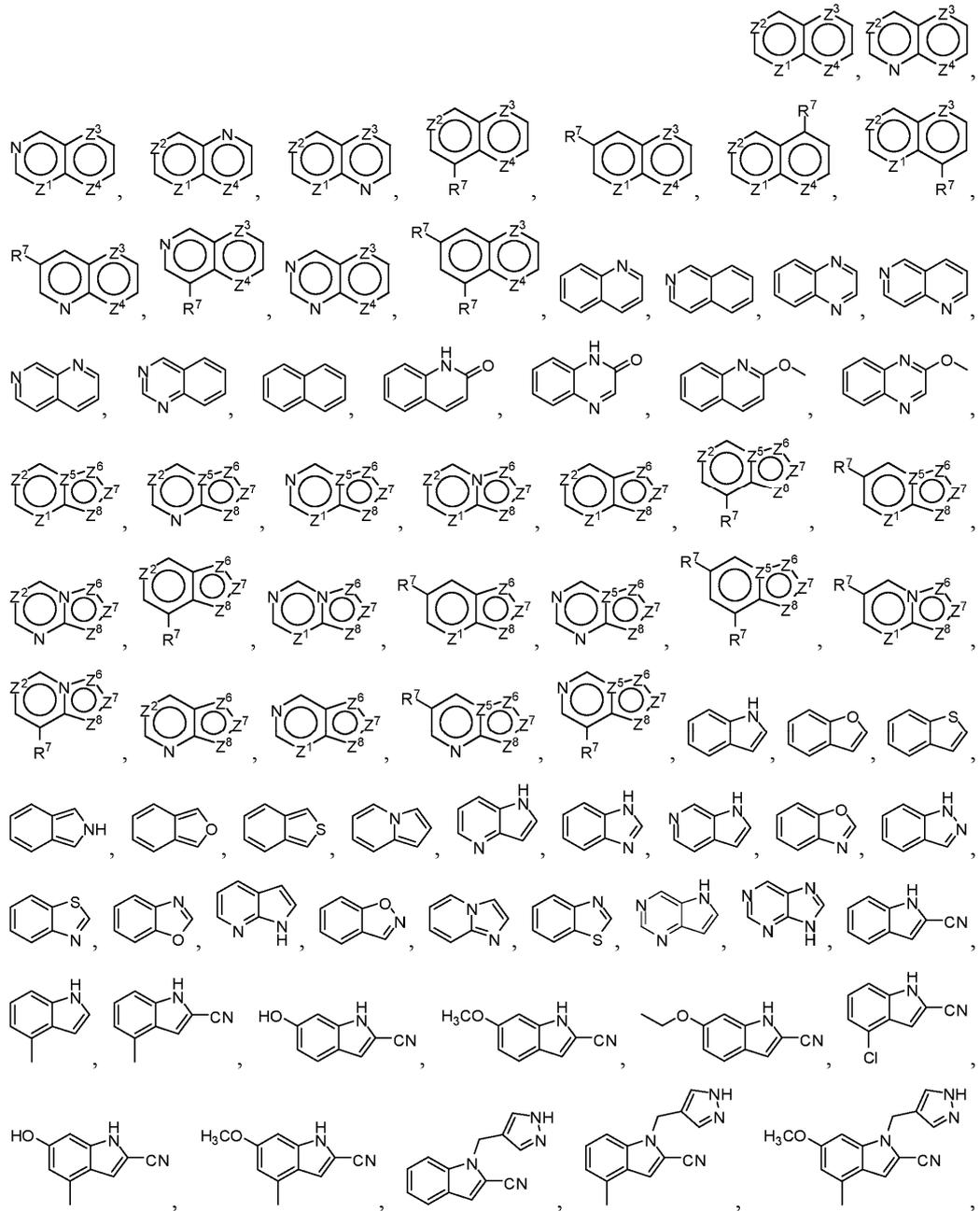


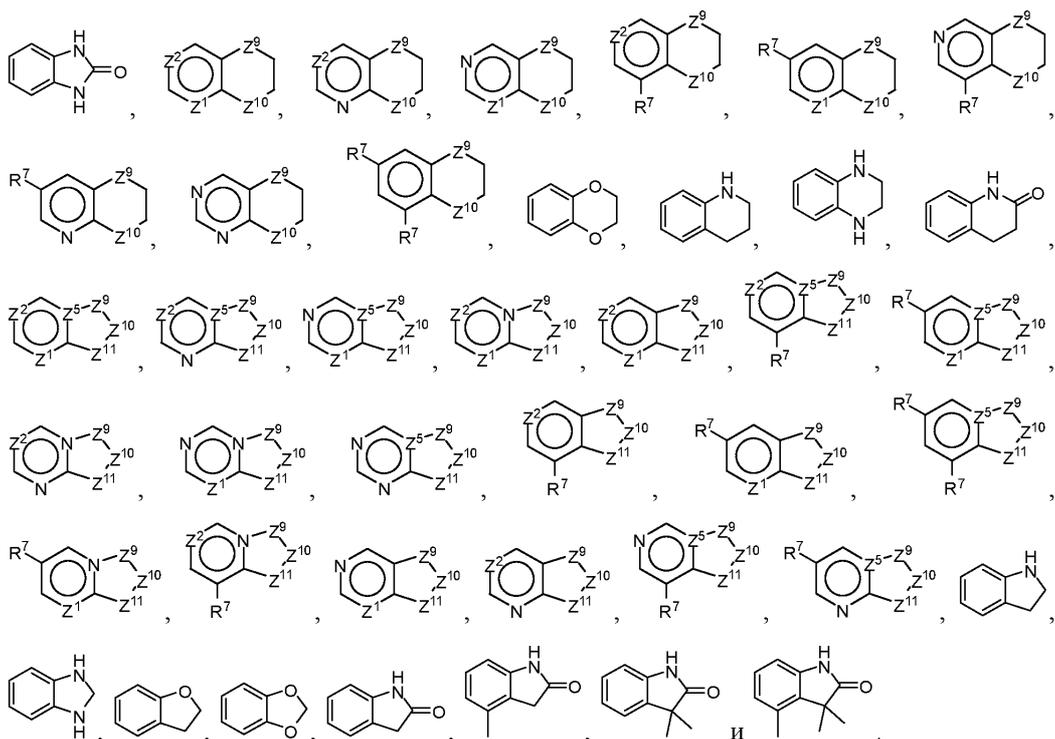
В некоторых вариантах осуществления В выбран из



где каждый из Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 независимо выбран из CR^7 , N и NR^9 ; Z^5 выбран из C и N; каждый из Z^6 , Z^7 и Z^8 независимо выбран из CR^8 , N, NR^9 , O и S; каждый из Z^9 , Z^{10} и Z^{11} независимо выбран из CR^{10} , CR^{12} , NR^{13} , O и S; каждый из R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо выбран из водорода и R^{50} ; и каждый из R^9 и R^{13} независимо выбран из R^{51} , при этом В может быть соединен при любом кольцевом атоме с L^2 или L^3 (например, путем замены водорода, соединенного с атомом кольца, на связь с L^2 или L^3).

В некоторых вариантах осуществления В выбран из





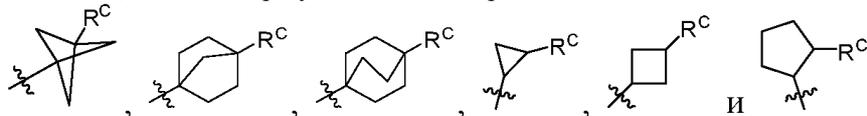
В некоторых вариантах осуществления В замещен одним или более R^B (например, путем замены атома водорода, соединенного с кольцевым атомом, связью с R^B). В может быть замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более группами R^B . В может быть замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^B , например В замещен 1 или 2 группами R^B . В некоторых вариантах осуществления В замещен по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами R^B . В некоторых вариантах осуществления В замещен n группами R^B , где n представляет собой целое число от 0 до 6. В некоторых вариантах осуществления n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления n равно по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления n равно вплоть до 6, 5, 4, 3, 2 или 1. В некоторых вариантах осуществления n представляет собой целое число от 1 до 3.

В некоторых вариантах осуществления R^B независимо выбран при каждом появлении из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, циклоалкилалкила, циклоалкилокси, циклоалкилалкилокси, циклоалкиламино, циклоалкилалкиламино, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероциклилокси, гетероциклилалкилокси, гетероциклилиламино, гетероциклилалкиламино, арила, аралкила, арилокси, аралкилокси, ариламино, аралкиламино, гетероарила, гетероарилалкила, гетероарилокси, гетероарилалкилокси, гетероариламино и гетероарилалкиламино. В некоторых вариантах осуществления R^B независимо выбран при каждом появлении из галогена, гидроксила, amino, циано, диалкилфосфиноксида, оксо, карбоксила, амидо, ацила, алкила, циклоалкила, гетероалкила, галогеналкила, aminoалкила, гидроксилалкила, алкокси, алкиламино, гетероциклилалкила и гетероарилалкила. В некоторых вариантах осуществления две группы R^B , присоединенные к одному и тому же атому или разным атомам, могут совместно образовывать кольцо.

В некоторых вариантах осуществления L^3 содержит менее 30 атомов, например менее 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления L^3 содержит менее 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 или менее 3 атомов. В некоторых вариантах осуществления 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 L^3 содержит по меньшей мере один гетероатом, например L^3 содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой C_{1-10} -алкилен, такой как C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^3 замещен одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^3 является незамещенным. В некоторых вариантах осуществления L^3 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})-, алкилена, алкенилена, гетероалкилена и гетероалкенилена. В некоторых вариантах осуществления L^3 выбран из -CH₂-, -CH₂CH₂-, -N(R^{51})-, -N(R^{51})CH₂-, -N(R^{51})C(O)- и -N(R^{51})S(O)₂-. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой -CH₂- или -CH₂CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой -CH₂CH(CH₃)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 замещен C_{1-4} -алкилом или C_{1-4} -галогеналкилом, например -CH₃.

В некоторых вариантах осуществления каждый из W^1 , W^2 и W^3 независимо выбран из C_{1-4} -

алкилена, при этом каждый C_{1-4} -алкилен необязательно замещен одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления каждый из W^1 , W^2 и W^3 представляет собой C_1 -алкилен. В некоторых вариантах осуществления каждый из W^1 и W^2 представляет собой C_1 -алкилен и W^3 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления W^1 , W^2 и W^3 образуют кольцо, выбранное из



каждое из которых необязательно замещено одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^1 , W^2 и W^3 в комбинации образуют

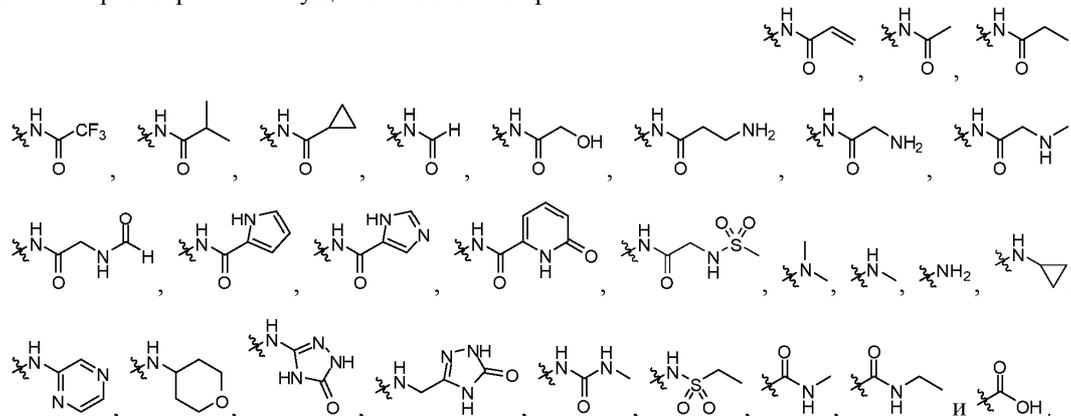


В некоторых вариантах осуществления R^C выбран из галогена, $-OR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$;

C_{1-10} -алкила, C_{2-10} -алкенила и C_{2-10} -алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен при каждом появлении одним или более 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;

при этом каждый C_{3-12} -карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в R^C независимо необязательно замещен одним или более 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 R^C выбран из



В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 5-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A представляет собой 3-12-членный гетероцикл; и B представляет собой 3-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 6-12-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A представляет собой 3-12-членный гетероцикл; и B представляет собой 3-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 6-12-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A представляет собой 3-12-членный гетероцикл; и B представляет собой 6-12-членный бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 5-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A представляет собой 3-12-членный гетероцикл; и B представляет собой 6-12-членный бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления H представляет собой тиенопиримидинил, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A представляет собой 3-12-членный гетероцикл; и B представляет собой 3-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 5-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A выбран из пиперидинилена и пиперазинилена; и B представляет собой 3-12-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 5-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A пред-

собой $C_{1,2}$ -алкилен; W^2 представляет собой $C_{1,2}$ -алкилен; и W^3 выбран из отсутствия и $C_{1,2}$ -алкилена; m представляет собой целое число от 0 до 3; и n представляет собой целое число от 1 до 3.

В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 9-10-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A представляет собой 5-7-членный гетероцикл; B представляет собой 9-членный бициклический гетероцикл; W^1 представляет собой $C_{1,2}$ -алкилен; W^2 представляет собой $C_{1,2}$ -алкилен; и W^3 выбран из отсутствия и $C_{1,2}$ -алкилена, при этом каждый из указанных гетероциклов содержит по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 9-10-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A представляет собой 5-7-членный гетероцикл; B представляет собой 9-членный бициклический гетероцикл; W^1 представляет собой $C_{1,2}$ -алкилен; W^2 представляет собой $C_{1,2}$ -алкилен; W^3 выбран из отсутствия и $C_{1,2}$ -алкилена; m представляет собой целое число от 0 до 3; и n представляет собой целое число от 1 до 3, при этом каждый из указанных гетероциклов содержит по меньшей мере один атом азота.

В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 9-10-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A представляет собой 5-7-членный гетероцикл; B представляет собой 9-членный бициклический гетероцикл; W^1 представляет собой $C_{1,2}$ -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; W^2 представляет собой $C_{1,2}$ -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; и W^3 представляет собой $C_{1,2}$ -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; при этом каждый из указанных гетероциклов содержит по меньшей мере один атом азота.

В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 9-10-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A представляет собой 5-7-членный гетероцикл; B представляет собой 9-членный бициклический гетероцикл; W^1 представляет собой C_1 -алкилен; W^2 представляет собой C_1 -алкилен; W^3 представляет собой $C_{1,2}$ -алкилен, при этом каждый из указанных гетероциклов содержит по меньшей мере один атом азота.

В некоторых вариантах осуществления H представляет собой 9-10-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; A представляет собой 5-7-членный гетероцикл; B представляет собой 9-членный бициклический гетероцикл; W^1 представляет собой C_1 -алкилен; W^2 представляет собой C_1 -алкилен; W^3 отсутствует, при этом каждый из указанных гетероциклов содержит по меньшей мере один атом азота.

В некоторых вариантах осуществления L^1 содержит менее 10 атомов, L^2 содержит менее 10 атомов, и L^3 содержит менее 20 атомов. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 содержит менее 10 атомов. В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо 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 каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо выбран из $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-N(R^{51})C(O)-$ и $-N(R^{51})S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 выбран из $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, алкилена, алкенилена, гетероалкилена и гетероалкенилена; и L^2 и L^3 независимо выбраны из $C_{1,4}$ -алкилена, необязательно замещенного одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо выбран из $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$; $C_{1,4}$ -алкилена и 1-4-членного гетероалкилена, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-NH-$, L^2 представляет собой $-CH_2-$, и L^3 представляет собой $C_{1,4}$ -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} .

В некоторых аспектах для соединения формулы (I)

H представляет собой 5-12-членный бициклический гетероцикл, необязательно замещенный одним или более R^{50} ;

A представляет собой 3-12-членный гетероцикл;

B представляет собой 3- to 12- членный гетероцикл;

каждый из L^1 , L^2 и L^3 независимо выбран из связи, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-C(O)N(R^{51})C(O)-$, $C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{51})-$, $-C(NR^{51})-$, $-N(R^{51})C(NR^{51})-$, $-C(NR^{51})N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)-$, $-S(O)O-$, $-S(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)-$, $-S(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{50} ;

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

m представляет собой целое число от 0 до 3;

n представляет собой целое число от 1 до 3;

W^1 представляет собой $C_{1,4}$ -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} ;

W^2 представляет собой $C_{1,4}$ -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} ;

W^3 выбран из отсутствия; и C_{1-4} -алкилена, необязательно замещенного одним или более R^{50} ;

R^{50} независимо выбран при каждом появлении из

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

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

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

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

R^{51} независимо выбран при каждом появлении 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 при каждом появлении одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-S(=O)R^{52}$, $-S(=O)_2R^{52}$, $-S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)R^{52}$, $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$, $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-OC(O)R^{52}$, $-OC(O)OR^{52}$, $-OC(O)N(R^{52})_2$, $-OC(O)NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$, $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$, $-C(O)N(R^{52})_2$, $-C(O)NR^{53}R^{54}$, $-P(O)(OR^{52})_2$, $-P(O)(R^{52})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{52})$, C_{3-12} -карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла; и

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

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

R^{52} независимо выбран при каждом появлении из водорода; и C_{1-20} -алкила, C_{2-20} -алкенила, C_{2-20} -алкинила, 2-6-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} -карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла; и

R^{53} и R^{54} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены с образованием гетероцикла, необязательно замещены одним или более R^{50} ,

при этом для соединения или соль формулы (I), когда W^3 отсутствует, каждый из W^1 и W^2 представляет собой C_1 -алкилен, и L^3 не представляет собой связь, при этом каждый C_1 -алкилен необязательно замещен одним или более R^{50} .

В некоторых аспектах для соединения формулы (I):

H представляет собой тиенопиримидинил, необязательно замещенный одним или более R^{50} ;

A выбран из пиперидинилена и пиперазинилена;

B представляет собой индолиллен;

каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из $-O-$, $-S-$, $-NH-$ и $-CH_2-$;

L^3 выбран из связи, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-C(O)N(R^{51})C(O)-$, $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)O-$, $-OC(O)N(R^{51})-$, $-C(NR^{51})-$, $-N(R^{51})C(NR^{51})-$, $-C(NR^{51})N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$, $-S(O)_2-$, $-OS(O)-$, $-S(O)O-$, $-S(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)-$, $-S(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$, $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$; алкилена, алкенилена, алкинилена, гетероалкилена, гетероалкенилена и гетероалкинилена, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^{50} ;

каждый из R^A , R^B и R^C независимо выбран при каждом появлении из R^{50} , или две группы R^A или две группы R^B , присоединенные к одному и тому же атому или различным атомам, могут вместе необязательно образовывать мостик или кольцо; m представляет собой целое число от 0 до 3;

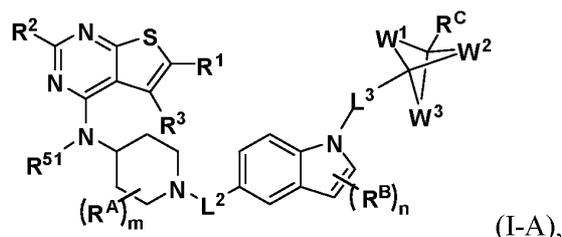
n представляет собой целое число от 1 до 3;

W^1 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} ;

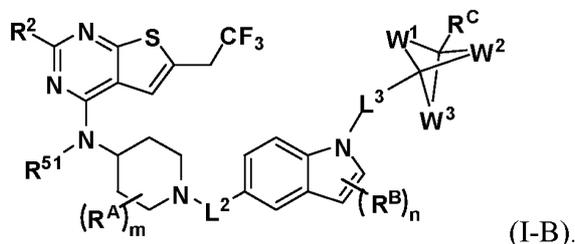
W^2 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} ; и

W^3 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} .

В некоторых аспектах соединение формулы (I) может быть представлено

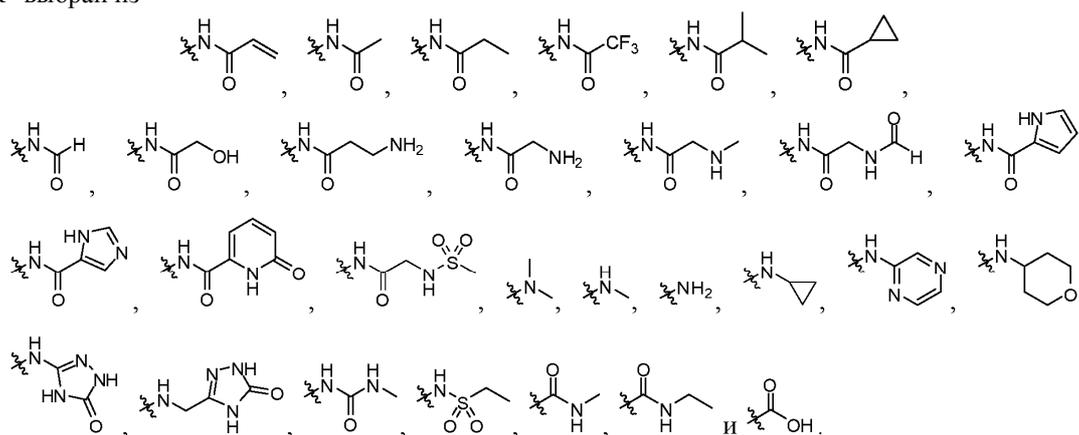


например

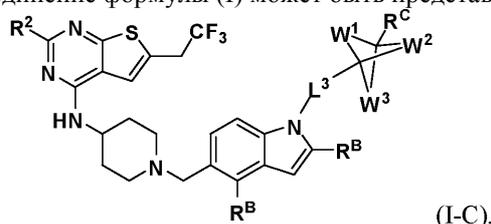


В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из R^{50} . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-3} -галогеналкил, такой как $-CH_2CF_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из R^{50} . В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-OR^{52}$, $-NH_2$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, 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 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. Не обязательно R^2 выбран из $-NH_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$ и $-NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из водорода, галогена, $-OH$, $-N(R^{52})_2$, $-CN$, $-C(O)OR^{52}$, C_{1-3} -алкила и C_{1-3} -галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R^{51} выбран из водорода и алкила, например R^{51} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^A 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, 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 m представляет собой целое число от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления m равен 0. В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из $-O-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-C(O)N(R^{51})-$, $-N(R^{51})C(O)-$, $-N(R^{51})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{51})-$, C_{1-4} -алкилена и C_{1-4} -гетероалкилена. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой C_{1-2} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из $-CH_2-$, $-N(R^{51})-$, $-N(R^{51})CH_2-$, $-N(R^{51})C(O)-$ и $-N(R^{51})S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления R^B присутствует в одном или более положениях индола, например в положении 2, 3, 4 или 6 индола. В некоторых вариантах осуществления 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, 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 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 n представляет собой целое число от 1 до 4, например целое число от 2 до 3. В некоторых вариантах осуществления n равен 2. В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой C_{1-2} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой C_{1-2} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой C_1 -алкилен или $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления W^2 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^2 представляет собой C_{1-2} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^2 представляет собой C_{1-2} -алкилен, такой как C_1 -алкилен или $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления W^3 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления W^3 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^3 представляет собой C_{1-2} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^3 представляет собой C_{1-2} -алкилен, такой как C_1 -алкилен или $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления R^C выбран из $-N(R^{52})_2$, $-NR^{53}R^{54}$, $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$, $-C(O)R^{52}$, $-C(O)OR^{52}$, $-NR^{52}C(O)R^{52}$, $-NR^{52}C(O)OR^{52}$,

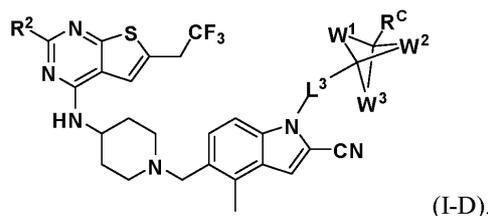
$-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$. В некоторых вариантах осуществления R^C выбран из



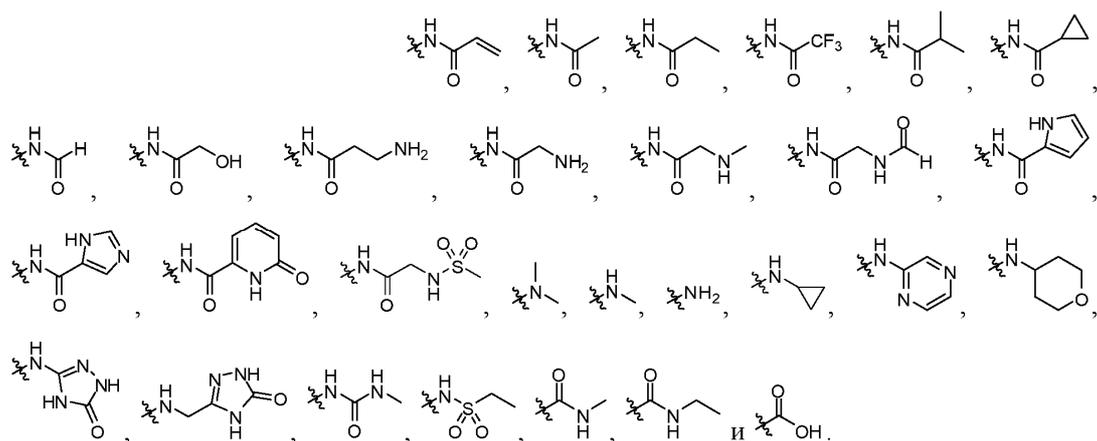
В некоторых аспектах соединение формулы (I) может быть представлено



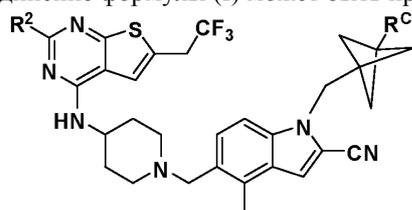
например



В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из R^{50} . В некоторых вариантах осуществления 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 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. Наобязательно 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 R^B 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, 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 R^B выбран из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ и C_{1-3} -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 L^3 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой C_{1-2} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления L^3 представляет собой $-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой C_{1-2} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^1 представляет собой C_{1-2} -алкилен, такой как C_1 -алкилен или $-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления W^2 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^2 представляет собой C_{1-2} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^2 представляет собой C_{1-2} -алкилен, такой как C_1 алкилен или $-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления W^3 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления W^3 представляет собой C_{1-4} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^3 представляет собой C_{1-2} -алкилен, необязательно замещенный одним или более R^{50} . В некоторых вариантах осуществления W^3 представляет собой C_{1-2} -алкилен, такой как C_1 -алкилен или $-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления R^C выбран из $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{NR}^{52}\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$, $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$. В некоторых вариантах осуществления R^C выбран из

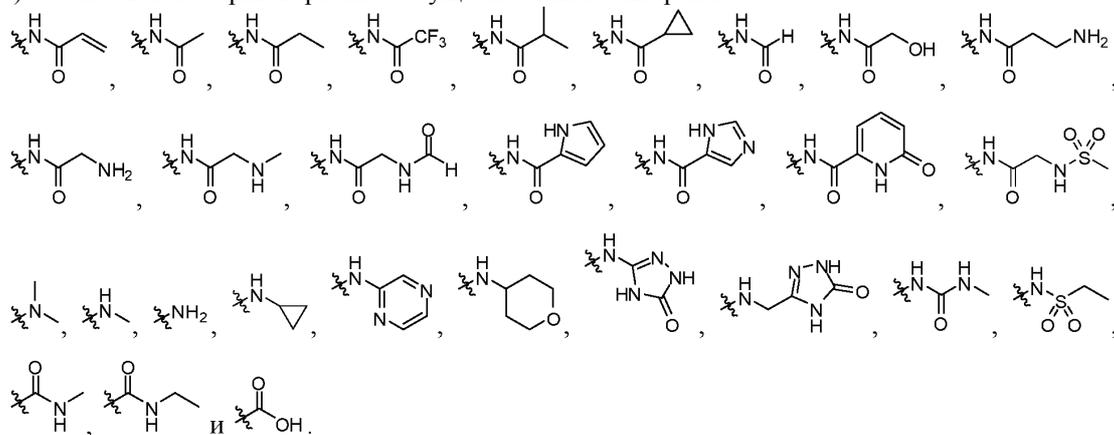


В некоторых аспектах соединение формулы (I) может быть представлено

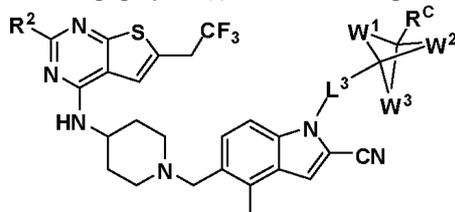


(I-E).

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из R^{50} . В некоторых вариантах осуществления 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 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 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 R^C выбран из



В некоторых аспектах соединение формулы (I) может быть представлено



В некоторых вариантах осуществления 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 R^1 представляет собой метил или $-NHCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H.

В некоторых аспектах соединение согласно настоящему изобретению ковалентно связывается с менином и ингибирует взаимодействие менина с MLL. Такое связывание может привести к увеличению

сродства соединения к менину, что является преимущественным свойством для многих применений, включая терапевтическое и диагностическое применения. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению включают электрофильные группы, способные реагировать с нуклеофильной группой, присутствующей в белке менине. Подходящие электрофильные группы описаны в настоящей заявке, тогда как подходящие нуклеофильные группы включают, например, остатки цистеина, присутствующие в связывающем домене белка менина. Без привязки к теории, остаток цистеина в связывающем менин домене может вступать в реакцию с электрофильной группой соединения согласно настоящему изобретению, что приводит к образованию конъюгата. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению способны ковалентно связываться с остатком цистеина в положении 329 изоформы 2 менина (SEQ ID NO: 2) или с цистеином 334 в изоформе 1 менина (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к конъюгату соединения согласно настоящему изобретению с белком менином. Например, изобретение относится к конъюгату соединения согласно изобретению с менином, связанным на остатке цистеина 329 изоформы 2 менина (SEQ ID NO: 2) или цистеина 334 в изоформе 1 менина (SEQ ID NO: 1).

В некоторых вариантах осуществления один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствуют, содержат функциональную группу, ковалентно взаимодействующую с одним или более остатками на менине. В некоторых вариантах осуществления функциональная группа ковалентно взаимодействует с одним или более остатками цистеина на менине. В некоторых вариантах осуществления функциональная группа ковалентно взаимодействует с цистеином на менине в положении 329 относительно SEQ ID NO: 2 при оптимальном выравнивании или положении 334 относительно SEQ ID NO: 1 при оптимальном выравнивании. В некоторых вариантах осуществления функциональная группа ковалентно взаимодействует с одним или более остатками на менине, выбранными из цистеина 329, цистеина 241 и/или цистеина 230 на менине относительно SEQ ID NO: 2 при оптимальном выравнивании. В некоторых вариантах осуществления функциональная группа ковалентно взаимодействует с цистеином 329 относительно SEQ ID NO: 2 при оптимальном выравнивании.

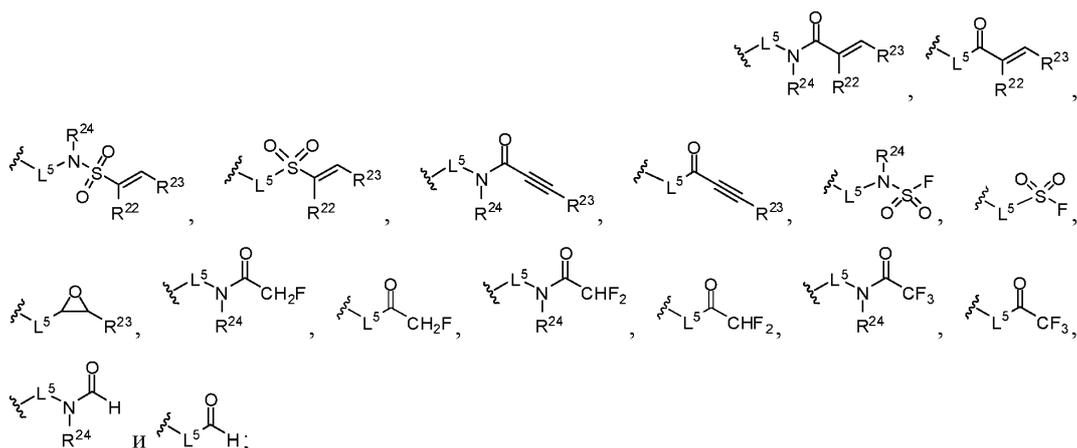
В некоторых вариантах осуществления один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствуют, содержат остаток, который ковалентно взаимодействует с одним или более остатками на менине. В некоторых вариантах осуществления один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствуют, содержат остаток, который ковалентно взаимодействует с любой одной или более изоформами менина, такими как изоформа 1 (SEQ ID NO: 1), изоформа 2 (SEQ ID NO: 2) или изоформа 3 (SEQ ID NO: 3) менина. В некоторых вариантах осуществления один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствуют, содержат фрагмент, ковалентно взаимодействует с менином, при этом белок менин содержит 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 один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствуют, содержат электрофильную группу, является пригодной для нуклеофильной атаки из остатка на менине. В настоящее описание включены все электрофильные фрагменты, известные специалисту в данной области, связывающиеся с нуклеофильными остатками, например, любой электрофильный фрагмент, который, как известно, связывается с остатками цистеина. В некоторых вариантах осуществления один или более из R^A , R^B и R^C , когда присутствуют, содержат фрагмент, отличный от электрофила, при этом указанный фрагмент способен связываться или ковалентно взаимодействовать с остатком на менине. В некоторых вариантах осуществления соединение или соль формулы (I) способна (а) ковалентно связываться с менином и (b) ингибировать взаимодействие менина с MLL.

В некоторых вариантах осуществления R^C содержит функциональную группу, которая ковалентно взаимодействует с одним или более остатками на менине. В некоторых вариантах осуществления функциональная группа ковалентно взаимодействует с одним или более остатками цистеина на менине. В некоторых вариантах осуществления функциональная группа ковалентно взаимодействует с цистеином на менине в положении 329 относительно SEQ ID NO: 2 при оптимальном выравнивании или положении 334 относительно SEQ ID NO: 1 при оптимальном выравнивании.

В некоторых вариантах осуществления R^C представляет собой фрагмент, содержащий альфа, бета-ненасыщенный карбонил; альфа, бета-ненасыщенный сульфонил; эпоксид; альдегид; сульфонилфторид; галогенметилкарбонил; дигалогенметилкарбонил; или тригалогенметилкарбонил.

В некоторых вариантах осуществления 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 необязательно замещен одним или более R^{32} ;

каждый из R^{22} и R^{23} независимо выбран из водорода, галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$ и $-CN$;

C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила и C_{2-6} -алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен при каждом появлении одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{3-10} -карбоцикла, и 3-10-членного гетероцикла; и

C_{3-10} -карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-10} -карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{22} и R^{23} независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила и C_{2-6} -алкинила; или R^{22} и R^{23} , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбоциклическое кольцо;

R^{24} выбран из

водорода, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, and $-S(O)_2N(R^{20})_2$;

C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила и C_{2-6} -алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен при каждом появлении одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{3-10} -карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и

C_{3-10} -карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

при этом каждый C_{3-10} -карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{24} независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила и C_{2-6} -алкинила; R^{20} независимо выбран при каждом появлении из R^{52} ; и R^{32} независимо выбран при каждом появлении из R^{50} .

В некоторых вариантах осуществления L^5 представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления L^5 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} -алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^5 выбран из метилена, этилена или пропилена. В некоторых вариантах осуществления L^5 замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$ и $-N(R^{20})_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{23} выбран из

водорода;

C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила и C_{2-6} -алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен при каждом появлении одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{3-10} -карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и

C_{3-10} -карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-10} -карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила и C_{2-6} -алкинила.

В некоторых вариантах осуществления R^{23} выбран из водорода;

C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ и $-CN$; и

3-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила и C_{2-6} -алкинила.

В некоторых вариантах осуществления R^{23} выбран из водорода и C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$ и $-CN$.

В некоторых вариантах осуществления R^{22} выбран из: галогена и $-CN$;

C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила и C_{2-6} -алкинила, каждый из которых независимо необязательно замещен при каждом появлении одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{3-10} -карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и

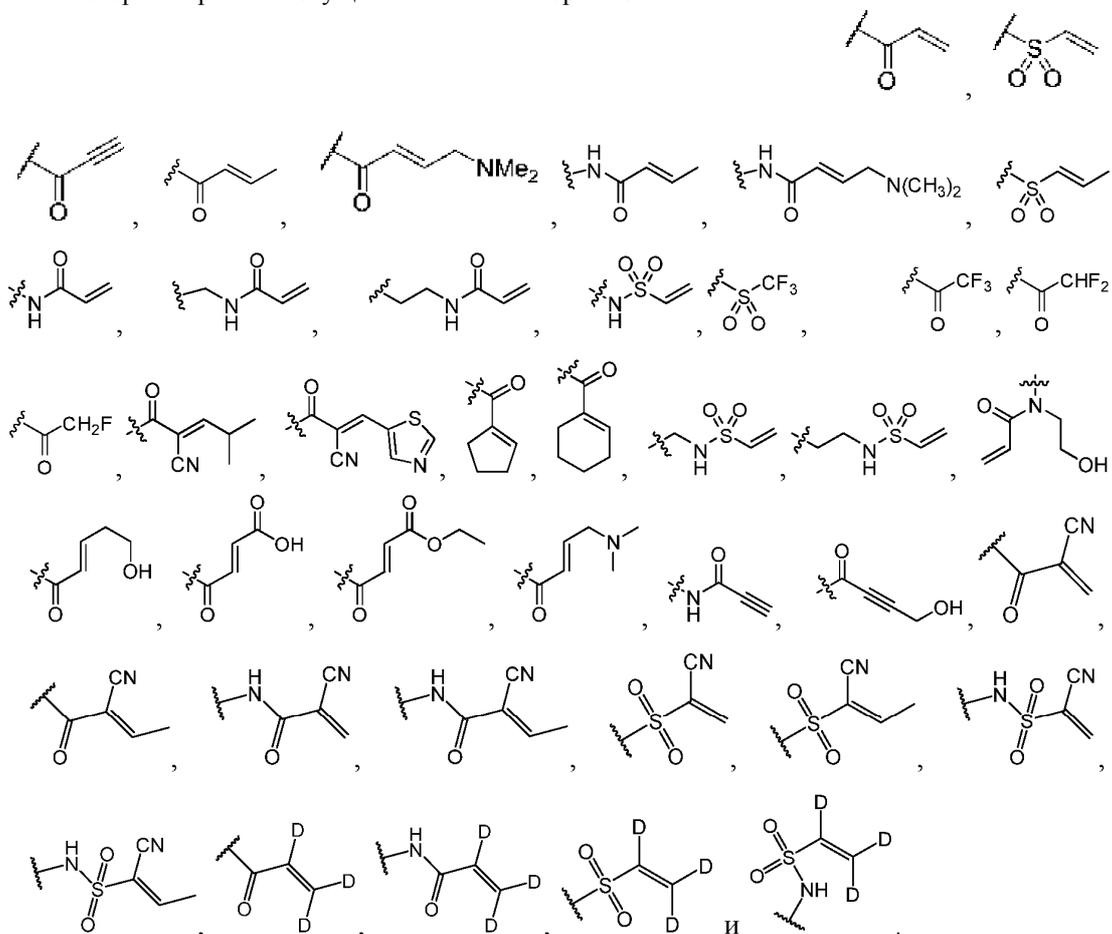
C_{3-10} -карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} -карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл независимо необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-OC(O)R^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_2N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{20})$, $-P(O)(OR^{20})_2$, $-P(O)(R^{20})_2$, $-OP(O)(OR^{20})_2$, $-CN$, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила и C_{2-6} -алкинила.

В некоторых вариантах осуществления R^{22} выбран из водорода, $-CN$; и C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$ и $-N(R^{20})_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^{22} и R^{23} , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^{24} выбран из водорода и C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$.

В некоторых вариантах осуществления R^{21} выбран из



Любая комбинация описанных выше групп для различных переменных рассматривается в настоящем документе. В описании группы и заместители могут быть выбраны для получения стабильных

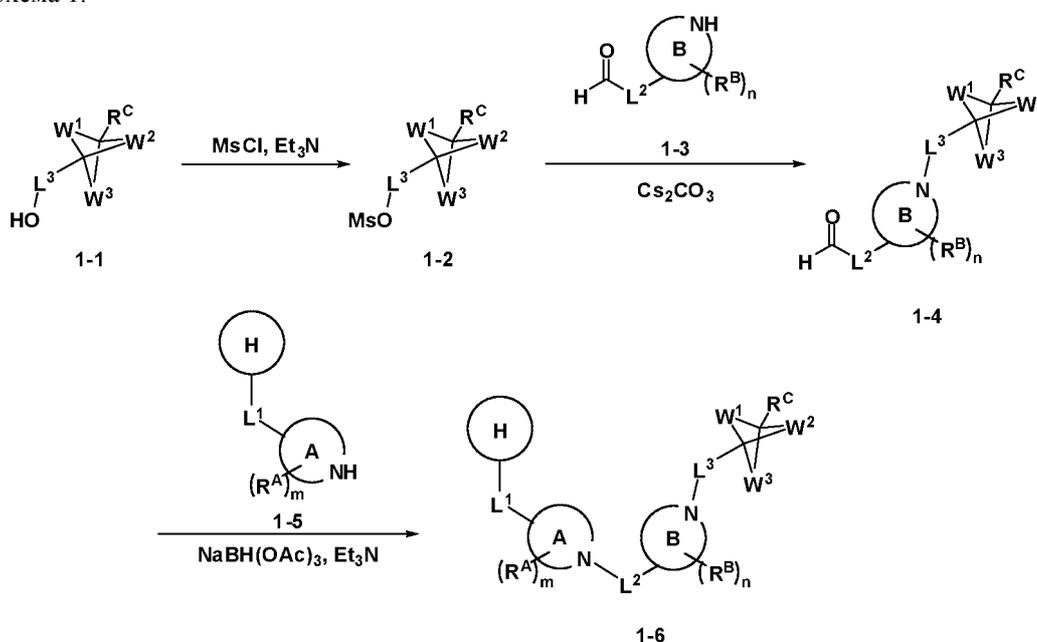
фрагментов и соединений.

Химические соединения, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы в соответствии с одной или более иллюстративными схемами, представленными в настоящем документе, и/или методиками, известными в данной области. Используемые здесь материалы являются либо коммерчески доступными, либо полученными синтетическими способами, известными специалистам в данной области. Эти схемы не ограничиваются соединениями, перечисленными в примерах, или любыми конкретными заместителями, которые используются в иллюстративных целях. Хотя различные стадии описаны и изображены на схеме 1 и в примерах 1-6, стадии в некоторых случаях могут выполняться в другом порядке, чем порядок, показанный на схеме 1 и в примерах 1-6. Различные модификации этих схем реакций синтеза могут быть сделаны и будут предложены специалистам в данной области, ознакомившимся с описанием, содержащимся в данной заявке. Номера или группы R в каждой схеме не обязательно соответствуют таковым формулы изобретения или другим схемам или таблицам в настоящем документе.

Если не указано иное, описанные в настоящем документе реакции протекают при атмосферном давлении, обычно при температуре в интервале от -10 до 200°C. Кроме того, за исключением особо оговоренных случаев, предполагается, что значения времени реакции и условий являются приблизительными, например, протекают при атмосферном давлении при температуре в интервале от примерно -10 до примерно 110°C в течение периода времени, составляющего примерно от 1 до 24 ч; реакции оставляют протекать в течение ночи в течение примерно 16 ч.

В целом, соединения согласно изобретению могут быть получены с помощью следующей схемы реакции.

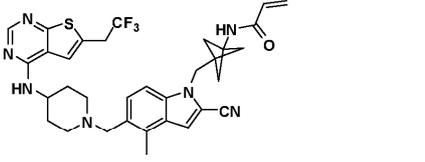
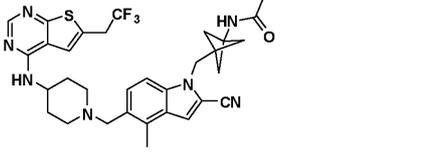
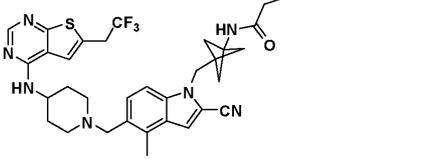
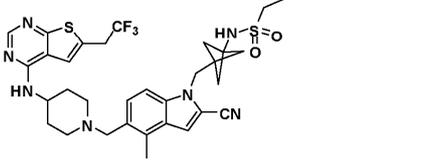
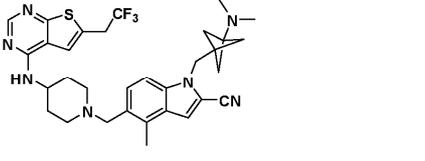
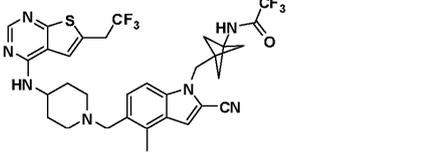
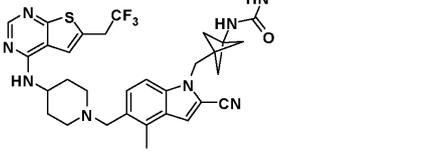
Схема 1.

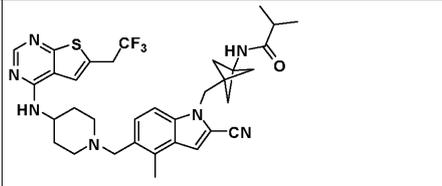
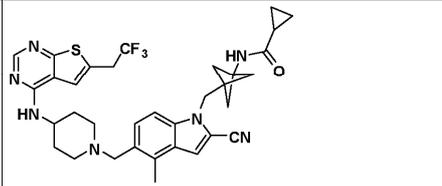
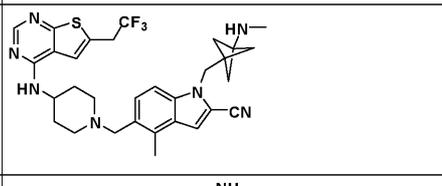
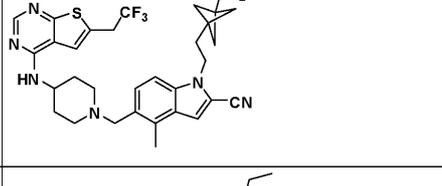
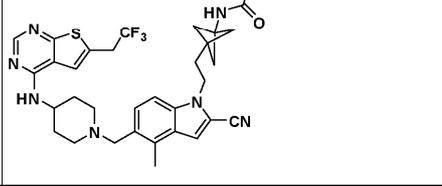
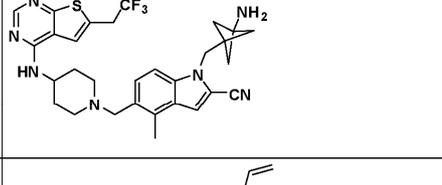
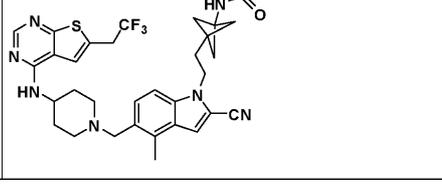


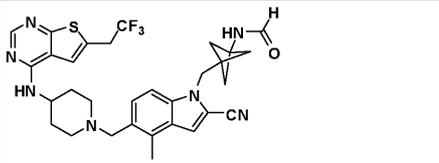
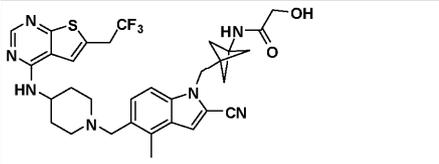
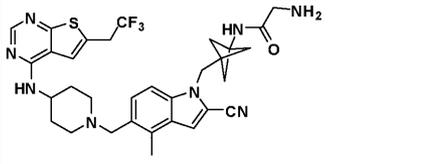
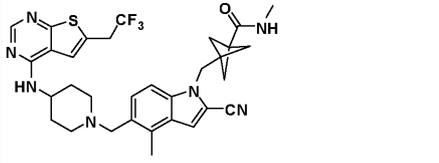
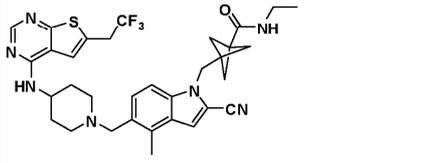
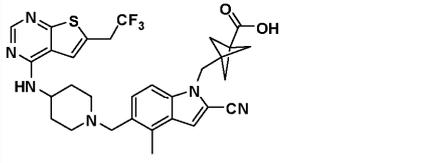
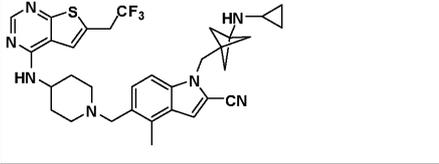
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы 1-6 может быть получено согласно схеме 1. Например, метансульфонилхлорид может быть добавлен к раствору спирта 1-1 и триэтиламина с получением мезилата 1-2. Добавление мезилата 1-2 к раствору Cs_2CO_3 и амина 1-3 может обеспечить соединение формулы 1-4. Сочетание 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.

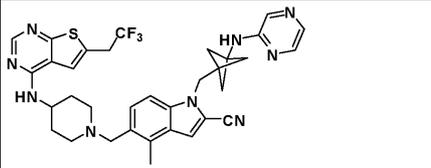
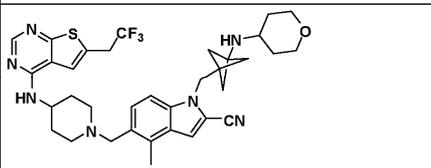
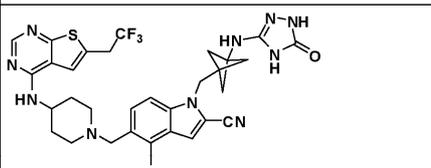
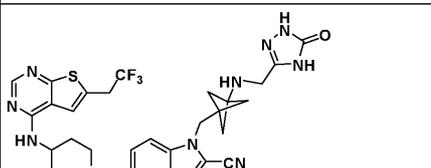
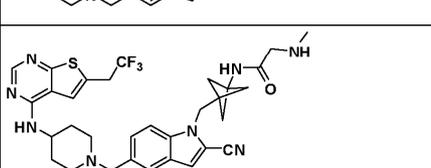
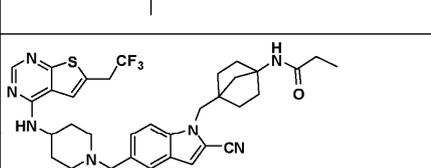
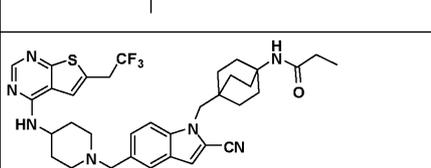
В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению, например, соединение формулы, представленной в табл. 1, синтезируют в соответствии с одним из общих способов, показанных на схеме 1, в примерах 1-6, или с помощью способов, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления иллюстративные соединения могут включать, но без ограничения, соединение или его соль, выбранную из табл. 1.

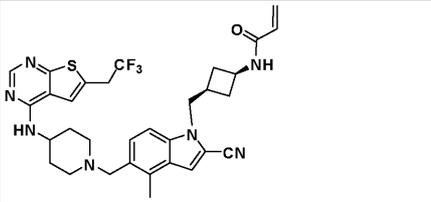
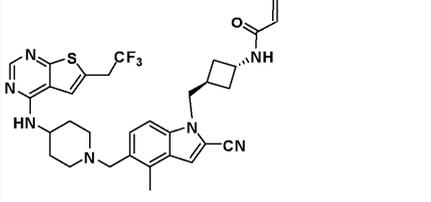
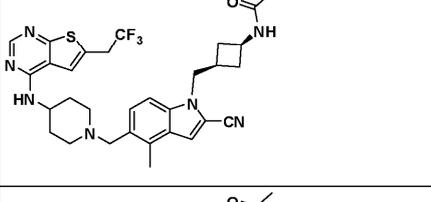
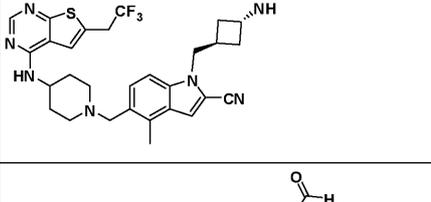
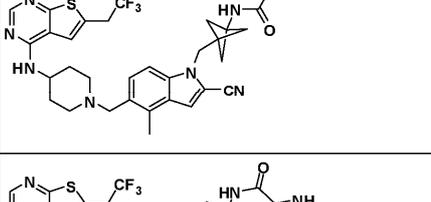
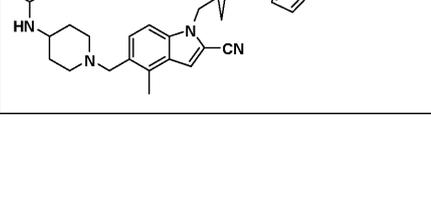
Таблица 1

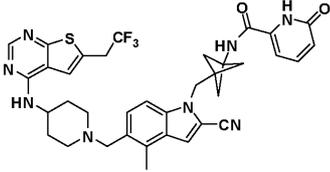
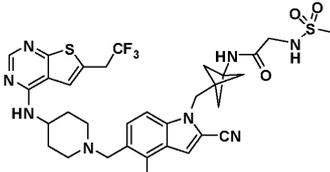
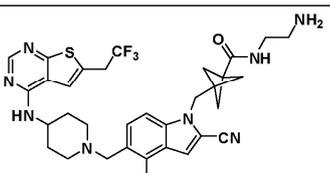
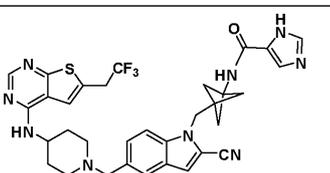
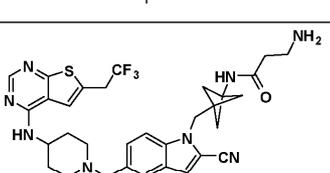
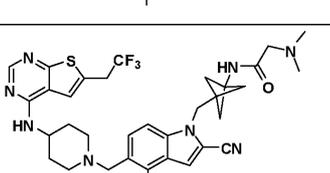
No.	Структура	MW (вычислено)	m/z (найдено)
1		633.73	634.45 [M+H] ⁺
2		621.72	622.40 [M+H] ⁺
3		635.75	636.45 [M+H] ⁺
4		671.8	672.45 [M+H] ⁺
5		607.74	608.55 [M+H] ⁺
6		675.69	676.40 [M+H] ⁺
7		636.73	637.30 [M+H] ⁺

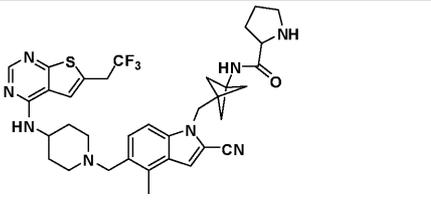
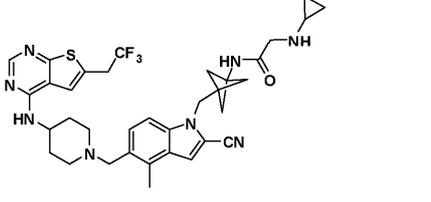
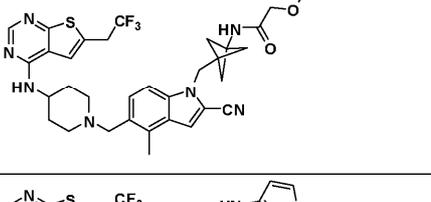
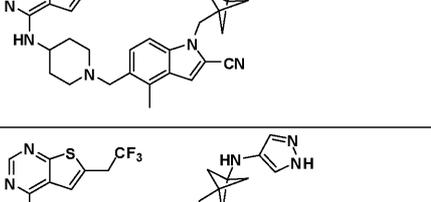
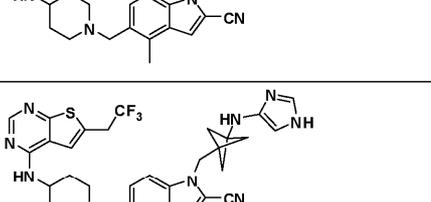
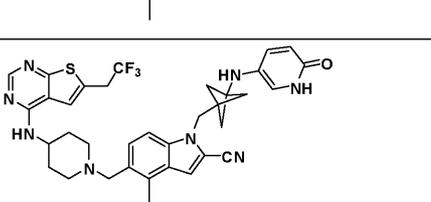
8		649.77	650.30 [M+H] ⁺
9		647.76	648.30 [M+H] ⁺
10		593.71	594.30 [M+H] ⁺
11		593.71	594.35 [M+H] ⁺
12		649.77	650.35 [M+H] ⁺
13		579.68	580.25 [M+H] ⁺
14		647.76	648.35 [M+H] ⁺

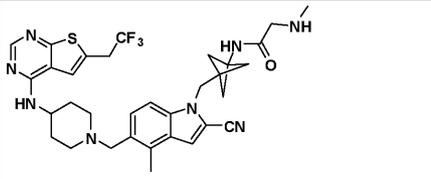
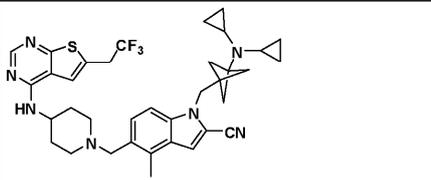
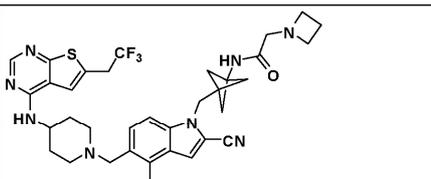
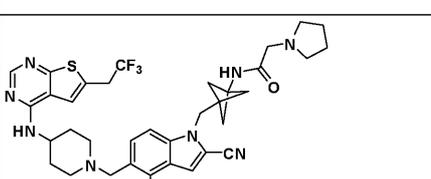
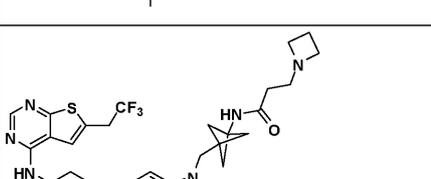
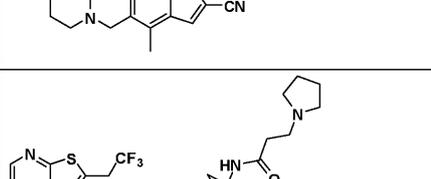
15		607.69	608.30 [M+H] ⁺
16		637.72	638.30 [M+H] ⁺
17		636.73	637.30 [M+H] ⁺
18		621.72	622.35 [M+H] ⁺
19			
20		608.68	609.20 [M+H] ⁺
21			

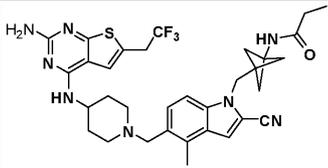
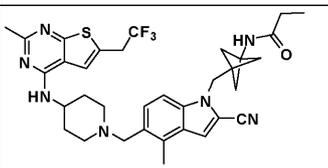
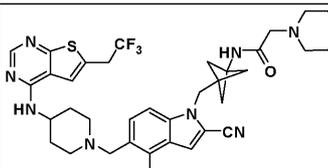
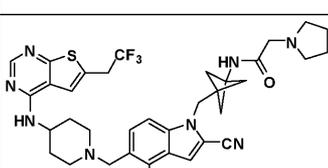
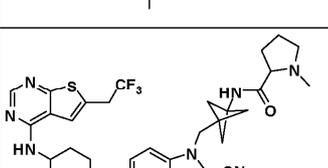
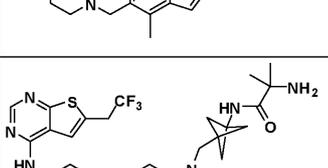
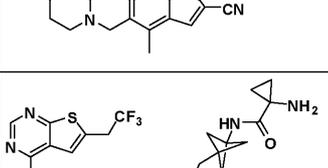
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			

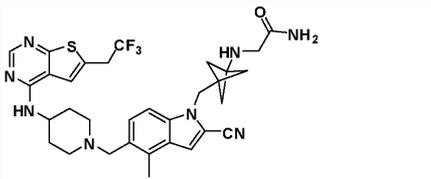
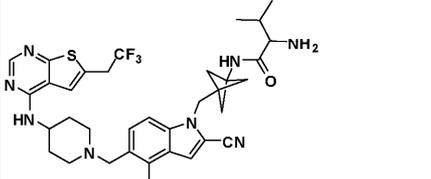
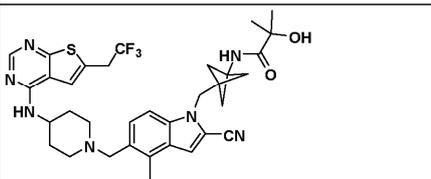
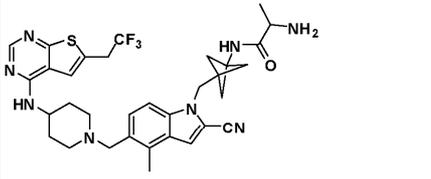
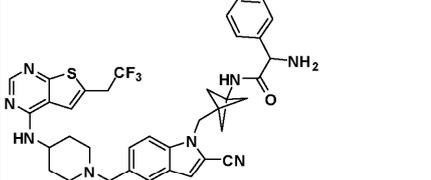
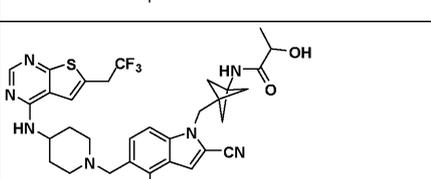
29		621.72	622.40 [M+H] ⁺
30		621.72	622.40 [M+H] ⁺
31		609.71	610.40 [M+H] ⁺
32		609.71	610.40 [M+H] ⁺
33		664.74	665.55 [M+H] ⁺
34		672.77	673.45 [M+H] ⁺

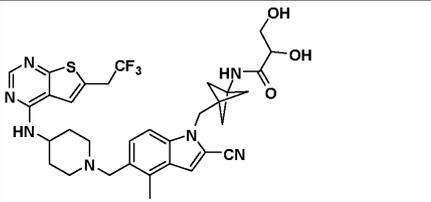
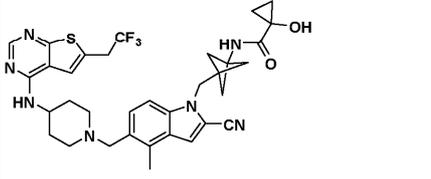
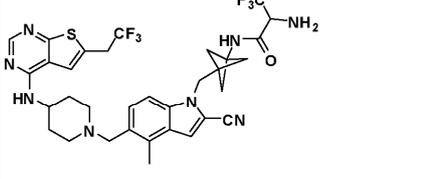
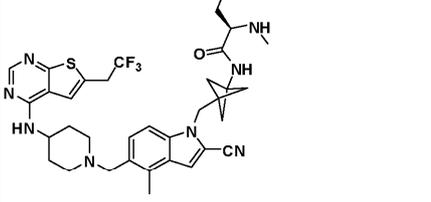
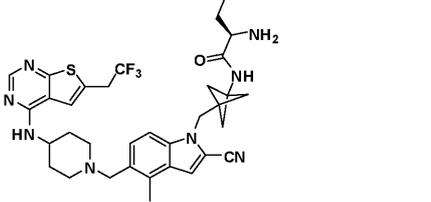
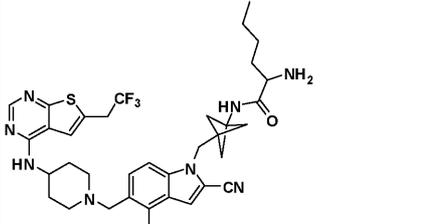
35		700.78	699.45 [M-H] ⁻
36		714.82	715.40 [M+H] ⁺
37		650.76	651.45 [M+H] ⁺
38		673.75	674.35 [M+H] ⁺
39		650.76	651.25 [M+H] ⁺
40		664.29	665.35 [M+H] ⁺

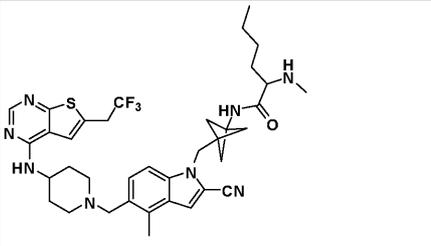
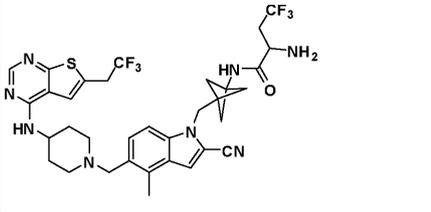
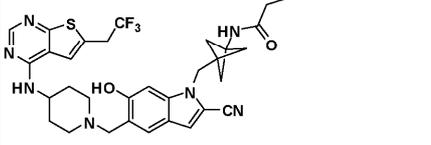
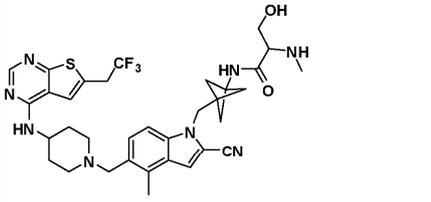
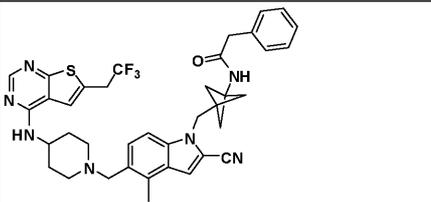
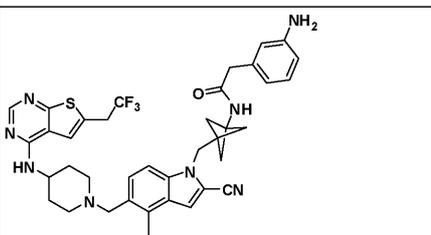
41		676.29	677.45 [M+H] ⁺
42		676.29	677.40 [M+H] ⁺
43		651.26	652.30 [M+H] ⁺
44			
45			
46			
47			

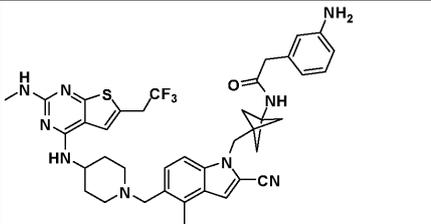
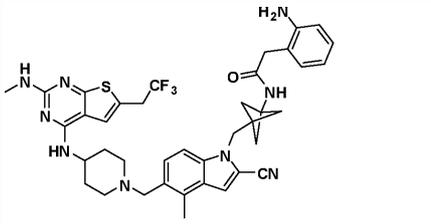
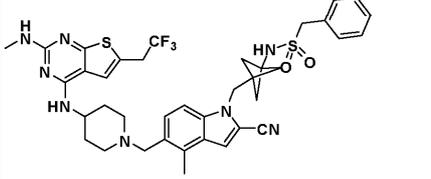
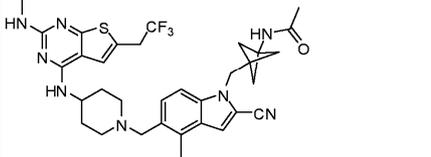
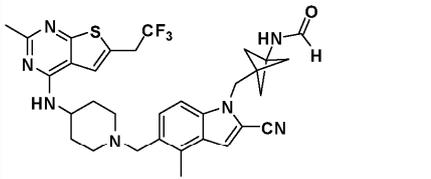
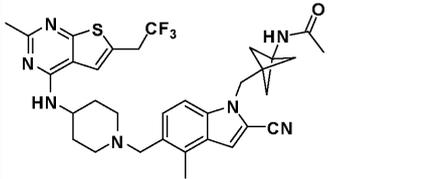
48		650.28	651.40 [M+H] ⁺
49		659.30	660.30 [M+H] ⁺
50			
51			
52			
53			

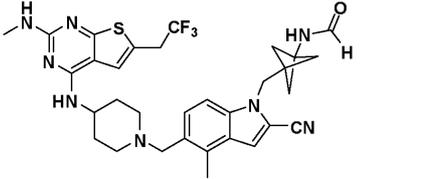
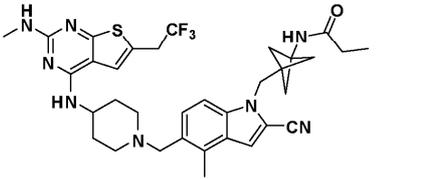
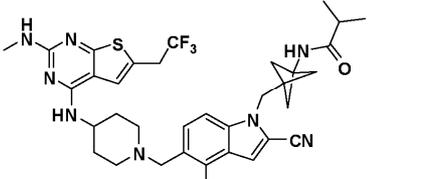
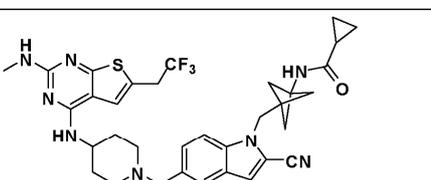
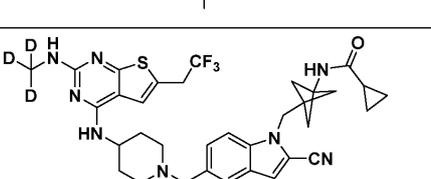
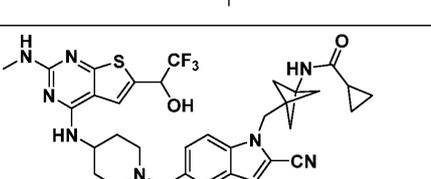
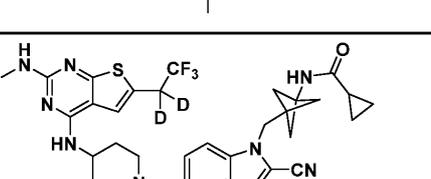
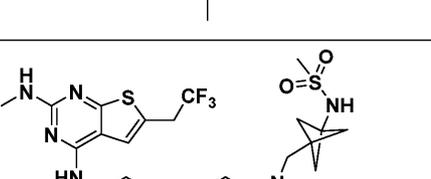
54		650.28	651.25 [M+H] ⁺
55		649.28	650.45 [M+H] ⁺
56		706.30	707.45 [M+H] ⁺
57		690.31	691.50 [M+H] ⁺
58		690.31	691.50 [M+H] ⁺
59		664.29	665.45 [M+H] ⁺
60		662.28	663.40 [M+H] ⁺

61		636.26	637.40 [M+H] ⁺
62		678.31	679.45 [M+H] ⁺
63		665.28	666.40 [M+H] ⁺
64		650.28	651.40 [M+H] ⁺
65		712.29	713.45 [M+H] ⁺
66		651.26	652.35 [M+H] ⁺

67		667.26	668.35 [M+H] ⁺
68		663.26	664.45 [M+H] ⁺
69		704.25	705.40 [M+H] ⁺
70		678.31	679.3 [M+H] ⁺
71		664.29	665.2 [M+H] ⁺
72		692.32	693.3302

73		706.34	707.3461
74		718.26	719.40 [M+H] ⁺
75		637.24	638.35 [M+H] ⁺
76		680.29	681.3 [M+H] ⁺
77		697.28	698.2879
78		712.29	713.2988

79		741.32	742.3 [M+H] ⁺
80		741.32	742.3 [M+H] ⁺
81		762.27	
82		650.28	651.45 [M+H] ⁺
83		621.25	622.26 [M+H] ⁺
84		635.27	636.27 [M+H] ⁺

85		636.26	637.27 [M+H] ⁺
86		664.29	665.30 [M+H] ⁺
87			
88			
89			
90			
91			
92			

Фармацевтические композиции

Композиции и способы согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не относящееся к человеку. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение или соль формулы (I) и фармацевтиче-

ски приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для инъекции. В еще более предпочтительных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат соединение, раскрытое в настоящем документе, и дополнительный терапевтический агент (например, противораковый агент). Неограничивающие примеры таких терапевтических агентов описаны ниже.

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

В некоторых вариантах осуществления композицию соединения или соли формулы (I) вводят 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 составы длительного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Кроме того, в других вариантах осуществления соединение или соль формулы (I) доставляется в направленной системе доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой органоспецифическим антителом. В таких вариантах осуществления липосомы нацеливаются на орган и избирательно выбираются им. В других вариантах осуществления композиция представлена в форме композиции с быстрым высвобождением, в форме композиции с пролонгированным высвобождением или в форме композиции с промежуточным высвобождением. В других вариантах осуществления композицию вводят местно.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть эффективными 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. 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 соединение или соль формулы (I) вводят в однократной дозе. Как правило, такое введение осуществляют путем инъекции, например внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Тем не менее, по мере необходимости используют и другие способы. В некоторых вариантах осуществления для лечения острого состояния применяют однократную дозу соединения или соли формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединение или соль формулы (I) вводят в виде множества доз. В некоторых вариантах осуществления дозирование представляет собой один, два, три, четыре, пять, шесть или более чем шесть раз в день. В других вариантах осуществления дозирование представляет собой один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз в два дня. В другом варианте осуществления соединения или соли формулы (I) и другой агент вводят вместе от около одного раза в день до около 6 раз в день. В другом варианте осуществления введение соединения или соли формулы (I) и агента продолжается в течение менее чем около 7 дней. В еще другом варианте осуществления введение продолжается в течение 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 может продолжаться до тех пор, пока это необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению вводят 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 соединения согласно настоящему 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 соединения или соли формулы (I) вводят длительно на постоянной основе, например для лечения хронических эффектов.

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

В некоторых вариантах осуществления соединения или соли формулы (I) составляют в фармацевтические композиции. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции составляют обычным образом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут применяться фармацевтически. Правильный состав зависит от

выбранного пути введения. Любые фармацевтически приемлемые методики, носители и эксципиенты используют в качестве подходящих для составления описанных в настоящем документе 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 Dekker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Предлагаемые в настоящем документе фармацевтические композиции содержат соединение или соль формулы (I) и фармацевтически приемлемый разбавитель(и), эксципиент(ы) или носитель(и). В некоторых вариантах осуществления описанные соединения или соли вводят в виде фармацевтических композиций, в которых соединение или соль формулы (I) смешивают с другими активными ингредиентами, как в комбинированной терапии. Включенное в настоящий документ охватывает все комбинации активных агентов, представленных в разделе о комбинированной терапии ниже и по всему описанию. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции включают одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей.

Фармацевтическая композиция, как используется в настоящем документе, относится к смеси соединения или соли формулы (I) с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, загустители и/или эксципиенты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В некоторых вариантах осуществления изобретения, относящихся к практическому применению способов лечения или применения, представленных в настоящем документе, терапевтически эффективные количества соединения или соли формулы (I) вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, имеющему заболевание, расстройство или медицинское состояние, подлежащее лечению. В конкретных вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективные количества варьируются в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов. Соединения или соль формулы можно использовать отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами в качестве компонентов смесей.

В одном варианте осуществления соединения или соль формулы (I) составляют в водном растворе. В конкретных вариантах осуществления водный раствор выбирают, только в качестве примера, из физиологически совместимого буфера, такого как раствор Ханка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В других вариантах осуществления соединения или соль формулы (I) составляют для трансмукозального введения. В конкретных вариантах осуществления трансмукозальные составы включают пенетранты, которые являются подходящими для проникновения через барьер. В других вариантах осуществления, в которых соединения или соль формулы (I) составлены для других парентеральных инъекций, подходящие составы включают водные или неводные растворы. В конкретных вариантах осуществления такие растворы включают физиологически совместимые буферы и/или эксципиенты.

В другом варианте осуществления соединения или соль формулы (I) составлены для перорального введения. Соединения или соль формулы (I) могут быть составлены путем объединения активных соединений, например, с фармацевтически приемлемыми носителями или эксципиентами. В различных вариантах осуществления соединения или соль формулы (I) составляют в пероральные дозированные формы, которые включают, только в качестве примера, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии и т.п.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты для перорального применения получают путем смешивания одного или более твердых эксципиентов с соединением или солью формулы (I), необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если требуется, для получения таблеток или ядер 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, натрийкарбоксиметилцеллюлоза; или другие, такие как поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. В конкретных вариантах осуществления изобретения необязательно добавляют дезинтегрирующие агенты. Дезинтегрирующие агенты включают, только в качестве примера, поперечносшитую кроскармеллозу натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия.

В одном варианте осуществления лекарственные формы, такие как ядра драже и таблетки, имеют одно или более подходящих покрытий. В конкретных вариантах осуществления для покрытия лекарственной формы используют концентрированные растворы сахара. Растворы сахара необязательно содержат дополнительные компоненты, такие как, например, гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбоповый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака 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 некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения или соли формулы (I) составляют в другие пероральные лекарственные формы. Пероральные лекарственные формы включают твердые капсулы (push-fit), изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. В конкретных вариантах осуществления твердые капсулы (push-fit) содержат активные ингредиенты в смеси с одним или более наполнителями. Наполнители включают, только в качестве примера, лактозу, связующие, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния и необязательно стабилизаторы. В других вариантах осуществления мягкие капсулы содержат одно или более активных соединений, которые растворяют или суспендируют в подходящей жидкости. Подходящие жидкости включают, только в качестве примера, одно или более жирное масло, жидкий парафин или жидкий полиэтиленгликоль. Кроме того, необязательно добавляют стабилизаторы.

В других вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения или соли формулы (I) составляют для буккального или сублингвального введения. Составы, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают, только в качестве примера, таблетки, препараты для рассасывания или гели. В еще других вариантах осуществления соединения или соль формулы (I) составлены для парентеральной инъекции, включая составы, подходящие для болюсной инъекции или непрерывной инфузии. В конкретных вариантах осуществления композиции для инъекции представлены в единичной дозированной форме (например, в ампулах) или в контейнерах с несколькими дозами. К препаратам для инъекций необязательно добавляют консерванты. В еще других вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены в форме, подходящей для парентеральной инъекции в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных носителях. Композиции для парентерального введения необязательно содержат вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. В дополнительных вариантах осуществления суспензию соединения или соли формулы (I) получают в виде подходящих инъекционных масляных суспензий. Подходящие липофильные растворители или носители для применения в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, 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 инъекционные водные суспензии содержат вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно суспензия содержит подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость соединений для того, чтобы обеспечить получение высококонцентрированных растворов. В некоторых вариантах осуществления активный агент находится в форме порошка для приготовления раствора с подходящим носителем, например стерильной апиrogenной водой, перед использованием.

В еще других вариантах осуществления соединения или соль формулы (I) вводят местно. Соединение или соль формулы (I) можно составить в виде разнообразных вводимых местно композиций, 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 еще других вариантах осуществления соединения или соль формулы (I) составляют для трансдермального введения. В трансдермальных составах могут быть использованы трансдермальные устройства доставки и пластыри для чрескожной доставки и могут быть липофильными эмульсиями или буференными водными растворами, растворенными и/или диспергированными в полимере или адгезиве. В различных вариантах осуществления такие пластыри сконструированы для непрерывной, пульсационной доставки или доставки по требованию фармацевтических агентов. В дополнительных вариантах осуществления трансдермальная доставка соединения или соли формулы (I) осуществляется посредством ионофоретических пластырей и т.п. В некоторых вариантах осуществления трансдермальные пластыри обеспечивают контролируемую доставку соединения или соли формулы (I). В конкретных вариантах осуществления скорость абсорбции замедляется при использовании регулирующих скорость мембран или путем удерживания соединения в полимерной матрице или геле. В альтернативных вариантах осуществления для усиления поглощения используются усилители абсорбции. Усилители абсорбции или носители включают абсорбируемые фармацевтически приемлемые растворители, которые способствуют прохождению через кожу. Например, в одном варианте осуществления трансдермальные устройства выполнены в форме повязки, содержащей опорный элемент, резервуар, содержащий соединение или соль формулы (I), необязательно с носителями, необязательно барьер для регулирования скорости для доставки соединения на кожу субъекта с контролируемой и заданной скоростью в течение длительного периода времени и средство для закрепления устройства на коже.

В других вариантах осуществления соединения или соль формулы (I) составляют для введения путем ингаляции. Различные формы, подходящие для введения путем ингаляции, включают, но без ограни-

чения, аэрозоли, туманы или порошки. Фармацевтические композиции соединения или соли формулы (I) обычно доставляются в виде аэрозольного спрея из герметизированных упаковок или небулайзера с использованием подходящего пропеллента (например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа). В конкретных вариантах осуществления дозированная единица аэрозоля под давлением определяется путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. В некоторых вариантах осуществления капсулы и картриджи, такие как, только в качестве примера, из желатина для использования в ингаляторе или инсуффляторе, содержат порошковую смесь соединения или соли формулы (I) и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

В еще других вариантах осуществления соединения или соль формулы (I) составляют в ректальные композиции, такие как клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, желеобразные суппозитории или удерживающие клизмы, содержащие обычные основы для суппозитория, такие как масло какао или другие глицериды, а также синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, PEG и т.п. В суппозиторных формах композиций сначала плавится низкоплавкий воск, такой как, но без ограничения, смесь глицеридов жирных кислот, необязательно в комбинации с маслом какао.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции составляют любым общепринятым 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 фармацевтически. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Любые фармацевтически приемлемые методики, носители и эксципиенты могут быть необязательно использованы в качестве подходящих. Фармацевтические композиции, содержащие соединения или соль формулы (I), получают обычным способом, таким как, только в качестве примера, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, левигации, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или сжатия.

Фармацевтические композиции содержат по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент и соединения или соль формулы (I), иногда упоминаемые в настоящем документе в качестве активного агента или ингредиента. Активный ингредиент может находиться в форме свободной кислоты, или свободного основания, или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, соединения или соль формулы (I) могут находиться в несольватированных или сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода и этанол. Кроме того, фармацевтические композиции необязательно содержат другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы растворения, соли для регулирования осмотического давления, буферы и/или другие терапевтически полезные вещества.

Способы получения композиций, содержащих соединения или соль формулы (I), включают приготовление соединений с одним или более инертными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами или носителями для образования твердого, полутвердого или жидкого вещества. Твердые композиции включают, но без ограничения, порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, крахмальные капсулы и суппозитории. Жидкие композиции включают растворы, в которых растворено соединения, эмульсии, содержащие соединения, или раствор, содержащий липосомы, мицеллы или наночастицы, содержащие соединения или соль формулы (I). Полутвердые композиции включают, но без ограничения, гели, суспензии и кремы. Форма фармацевтических композиций соединения или соли формулы (I) включает жидкие растворы или суспензии, твердые формы, пригодные для растворения или суспендирования в жидкости перед использованием, или эмульсии. Эти композиции также необязательно содержат незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные pH агенты и т.д.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединения или соль формулы (I), представлена в форме жидкости, в которой агенты присутствуют в растворе, в суспензии или в обоих. Обычно, когда композицию вводят в виде раствора или суспензии, первая часть агента присутствует в растворе, а вторая часть агента присутствует в виде частиц в суспензии в жидкой матрице. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция включает гелевый состав. В других вариантах осуществления жидкая композиция является водной.

В некоторых вариантах осуществления водные суспензии содержат один или более полимеров в качестве суспендирующих агентов. Полимеры включают водорастворимые полимеры, такие как целлюлозные полимеры, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, и водонерастворимые полимеры, такие как сшитые карбоксилсодержащие полимеры. Некоторые фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, 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 солюбилизующие агенты для облегчения растворимости соединения, описанного в настоящем документе. Термин "солюбилизующий

агент" обычно включает агенты, которые приводят к образованию мицеллярного раствора или истинного раствора агента. Некоторые приемлемые неионогенные поверхностно-активные вещества, например полисорбат 80, являются полезными в качестве солюбилизующих агентов, также такими могут быть офтальмологически приемлемые гликоли, полигликоли, например, полиэтиленгликоль 400 и гликолевые эфиры.

Фармацевтические композиции необязательно содержат один или более регулирующих pH агентов или буферных 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-гидрокси-метиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы содержатся в количестве, необходимом для поддержания pH композиции в приемлемом диапазоне.

Кроме того, пригодные композиции также необязательно содержат одну или более солей в количестве, необходимом для приведения осмоляльности композиции в приемлемый диапазон. К таким солям относятся соли, содержащие катионы натрия, калия или аммония и анионы, такие как хлорид, цитрат, аскорбат, борат, фосфат, бикарбонат, тиосульфат или бисульфит; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

Фармацевтические композиции необязательно содержат один или более консервантов для ингибирования микробной активности. Подходящие консерванты включают содержащие ртуть вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и соединения четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, бромид цетилтриметиламмония и хлорид цетилпиридиния.

Фармацевтические композиции могут содержать одно или более поверхностно-активных веществ для повышения физической стабильности или для других целей. Подходящие неионогенные поверхностно-активные вещества включают глицириды полиоксиэтиленовых жирных кислот и растительных масел, например, полиоксиэтилен (60) гидрогенизированное касторовое масло; и полиоксиэтиленалкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например октоксинол 10, октоксинол 40.

Фармацевтические композиции могут содержать один или более антиоксидантов для повышения химической стабильности там, где это необходимо. Подходящие антиоксиданты включают, только в качестве примера, аскорбиновую кислоту и метабисульфит натрия.

В некоторых вариантах осуществления композиции в виде водной суспензии упаковывают в одно-разовые контейнеры без повторного закрывания. В качестве альтернативы используются многодозовые повторно закрываемые контейнеры, и в этом случае в композицию обычно включают консервант.

В некоторых вариантах осуществления используют системы доставки для гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются примерами средств для доставки или носителей для доставки, пригодными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления также используют органические растворители, такие как N-метилпирролидон. В дополнительных вариантах осуществления соединение или соль формулы (I) доставляют с использованием системы с замедленным высвобождением, такой как полупроницаемые матрицы твердых гидрофобных полимеров, содержащие терапевтический агент. В настоящем документе могут быть использованы различные материалы с замедленным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления капсулы с замедленным высвобождением высвобождают соединения в течение от нескольких недель вплоть до более чем 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента используют дополнительные стратегии стабилизации белка.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе составы содержат один или более антиоксидантов, хелатирующих металлы агентов, тиолсодержащих соединений и/или других общих стабилизирующих агентов. Примеры таких стабилизирующих агентов включают, но без ограничения: (a) от около 0,5 до около 2% мас./об глицерина, (b) от около 0,1 до около 1% мас./об метионина, (c) от около 0,1 до около 2% мас./об монотиоглицерина, (d) от около 1 мМ до около 10 мМ EDTA, (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) пентозановый полисульфат 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) 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., v/v.

В некоторых вариантах осуществления концентрация соединения или соли формулы (I) в фармацевтической композиции 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, 12, 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 концентрация соединения или соли формулы (I) 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 концентрация соединения или соли формулы (I) 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. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения или соли формулы (I) 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 количество соединения или соли формулы (I) составляет более 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 г, 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, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 0,95, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4,5, 5, 5,5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 г.

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

Для использования в терапевтических применениях, описанных в настоящем документе, также предлагаются наборы и изделия производства. В некоторых вариантах осуществления такие наборы содержат носитель, упаковку или контейнер, который разделен на части для приема одного или более контейнеров, таких как флаконы, пробирки и тому подобное, при этом каждый контейнер(ы) содержит один из отдельных элементов, которые должны использоваться в способе, описанном в настоящем документе. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры изготавливаются из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Изделия, изготовленные в соответствии с настоящим изобретением, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования в упаковочных фармацевтических продуктах включают те, которые описаны, например, в патентах США № 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры упаковочных фармацевтических материалов включают, но без ограничения, блистерные упаковки, бутылки, пробирки, ингаляторы, насосы, мешки, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Например, контейнер(ы) содержит соединение или соль формулы (I), необязательно в композиции или в комбинации с другим агентом, как описано в настоящем документе. Контейнер(ы) необязательно имеет стерильную точку 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 документе.

Например, набор обычно содержит один или более дополнительных контейнеров, каждый из которых содержит один или более различных материалов (таких как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), желательны с коммерческой и пользовательской точки зрения для применения соединения, описанного в настоящем документе. Неограничивающие примеры таких материалов включают, но без ограничения, буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы; этикетки носителей, упаковок, контейнеров, флаконов и/или пробирок с перечислением содержимого и/или инструкций для применения, и вкладками с инструкциями по применению. Обычно также включается набор инструкций. Этикетка необязательно находится на контейнере или связана с контейнером. Например, этикетка нахо-

дится на контейнере, когда буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикрепляются, сформированы или выгравированы на самом контейнере, этикетка связана с контейнером, когда она присутствует в гнезде или на носителе, который также содержит контейнер, например в виде вкладыша. Кроме того, этикетка используется для обозначения того, что содержимое должно применяться для конкретного терапевтического применения. Кроме того, на этикетке указаны направления для применения содержимого, такие как способы, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представлена в упаковочном или диспенсерном устройстве, которое содержит одну или более единичных дозированных форм, содержащих соединение. Упаковка, например, содержит металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Кроме того, упаковочное или диспенсерное устройство сопровождается инструкциями по введению. Кроме того, упаковка или диспенсер сопровождается уведомлением, связанным с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, при этом 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 композиции, содержащие предлагаемое в настоящем документе соединение, составляют в совместимом фармацевтическом носителе, помещают в подходящий контейнер и маркируют для лечения указанного состояния.

Способы

В настоящем изобретении предлагается способ ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, белка MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией), включающий приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения или соли формулы (I). Ингибирование взаимодействия менина и одного или более белков (например, белка MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) можно оценить и продемонстрировать с помощью широкого круга способов, известных в данной области. Неограничивающие примеры включают указание на а) снижение связывания менина с одним или более белками или фрагментами белка (например, белок MLL1, MLL2, слитый белок MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией или их пептидный фрагмент); б) снижение пролиферации клеток и/или жизнеспособности клеток; в) увеличение дифференциации клеток; г) снижение уровней нижележащих мишеней белка MLL1, MLL2, слитого белка MLL и/или MLL с частичной тандемной дубликацией (например, Noxa9, DLX2 и Meis1); и/или (е) уменьшение объема опухоли и/или скорости роста опухоли. Наборы и коммерчески доступные анализы могут быть использованы для определения одного или более из приведенного выше.

Изобретение также относится к способам применения соединений или фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению для лечения заболеваний, включая, но без ограничения, состояния, связанные с менином, MLL, MLL1, MLL2 и/или слитыми белками MLL (например, рака).

В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения рака, включающий введение эффективного количества любой из указанных выше фармацевтических композиций, содержащих соединение или соль формулы (I), субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак опосредован слитым белком MLL. В других вариантах осуществления 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 рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает определение, имеет ли субъект слитый белок MLL и, если субъект определен как имеющий слитый белок MLL, то включает введение субъекту терапевтически эффективной дозы соединения или соли формулы (I).

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 осуществления направлены на введение соединения или соли формулы (I) пациенту, нуждающемуся в лечении гематологической злокачественной опухоли. Такие злокачественные опухоли включают, но без ограничения, лейкозы и лимфомы. Например, раскрытые в настоящем описании соединения могут быть использованы для лечения таких заболеваний как острый лимфобластный лейкоз (ALL), Острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), волосатоклеточный лейкоз и/или другие лейкозы. В других вариантах осуществления 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. Эти способы включают, но без ограничения, анализы полимеразной цепной реакции - полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК (PCR-RFLP), полимеразной цепной реакции - одноцепочечного конформационного полиморфизма (PCR-SSCP), ПЦР-анализ в реальном времени, секвенирование ПЦР, анализы мутантной аллель-специфической ПЦР амплификации (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 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. Эта методика идентифицирует все возможные мутации в области секвенирования.

Способы обнаружения слитого белка MLL известны специалистам в данной области. Эти способы включают, но без ограничения, детектирование слитого белка MLL с использованием связывающего агента (например, антитела), специфического для слитого белка, электрофореза и Вестерн-блоттинга белка и прямого пептидного секвенирования.

В способах определения того, содержит ли опухоль или рак слитый белок MLL, можно использовать различные образцы. В некоторых вариантах осуществления образец берут у субъекта, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец берут у субъекта, имеющего рак или опухоль. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежий образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный формалином образец, помещенный в парафин. В некоторых вариантах осуществления образец обрабатывают в клеточный лизат. В некоторых вариантах осуществления образец обрабатывают в ДНК или РНК.

Изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего, включающему введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы (I). В некоторых вариантах осуществления способ относится к лечению рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, аденокарцинома детей, 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 (CMML), хронические миелолиферативные расстройства, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпендимомы, рак пищевода, эстезионуробластома, саркома Юинга, внечерепная опухоль зародышевых клеток, опухоль внеганглийных зародышевых клеток, рака 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* (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/миелолиферативные 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, ортофарингеальный рак, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак параназального синуса и носовой полости, рак парашитовидной 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, рака слюнных желез, рака кожи, рак желудка (желудочно-кишечного тракта), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, лимфома Т-клеток, рак яичка, рака 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 вирусиндуцированный рак. В некоторых вариантах осуществления 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, солидных опухолей, 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 Дубликациями MLL.

В некоторых конкретных вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения рака легких, при этом способы включают введение эффективного количества любого из вышеописанных соединений (или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение) субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак легких представляет собой немелкоклеточную карциному легких (NSCLC), например, аденокарциному, плоскоклеточную карциному легких или крупноклеточную карциному легких. В других вариантах осуществления рак легких представляет собой мелкоклеточную карциному легкого. Другие раковые заболевания легких, поддающиеся лечению раскрытыми соединениями, включают, но без ограничения, железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные карциномы.

К субъектам, которые могут быть подвергнуты лечению соединением согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром, пролекарством, сольватом, таутомером, стереоизомером, изотопологом, гидратом или производным соединения, в соответствии со способами данного изобретения, относятся, например, субъекты, у которых был диагностирован острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, аденокарцинома у детей, рак, связанный со СПИДом (например, лимфомы и саркомы 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, 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 миелолипролиферативные расстройства, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпидимомы, рак пищевода, эстезионуробластома, саркома Юинга, внечерепная опухоль зародышевых клеток, опухоль внеганглийных зародышевых клеток, рака 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, гипотиреоидный рак, внутриглазная меланома, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и ротовой полости, рак печени, долевая карцинома *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/миелолипролиферативные 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, ортофарингеальный 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, рака слюнных желез, рака кожи, рак желудка (желудочно-кишечного тракта), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, лимфома Т-клеток, рак яичка, рака 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, лейкемия, гематологическая злокачественная опухоль, солидная опухоль, рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак, рак молочной железы, саркома Юинга, саркома кости, первичная саркома кости и Т-клеточная пролимфоцитарная лейкемия, глиома, глиобластома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак печени или диабет. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которых лечат соединениями согласно настоящему изобретению, включают субъектов, которые были диагностированы как имеющие не раковое гиперпролиферативное расстройство, такое как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), ретеннозы или простаты (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

Кроме того, изобретение относится к способам модулирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, белка MLL1, MLL2, слитого белка MLL, или MLL с частичной тандемной дубликацией) путем приведения в контакт менина с эффективным количеством соединения или соли

формулы (I). Модулирование может ингибировать или активировать белковую активность менина, одного или более из связывающих его партнеров и/или одной или более нижележащих мишеней менина или одного или более связывающих его партнеров. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, белка MLL1, MLL2, слитого белка MLL, или MLL с частичной тандемной дубликацией) путем приведения в контакт менина с эффективным количеством соединения или соли формулы (I). В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, белка MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) путем приведения в контакт клетки, ткани или органа, который экспрессирует менин, белок MLL1, MLL2, слитый белок MLL и/или MLL с частичной тандемной дубликацией. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам ингибирования активности белка у субъекта, включая, но без ограничения, грызунов и млекопитающих (например, человека) путем введения субъекту эффективного количества соединения или соли формулы (I). В некоторых вариантах осуществления процент модулирования превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%. В некоторых вариантах осуществления процент ингибирования превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%.

В некоторых вариантах осуществления в изобретении предлагаются способы ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) в клетке путем приведения в контакт клетки с некоторым количеством соединения согласно изобретению, которое является достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) в клетке. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предлагаются способы ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) в ткани путем приведения в контакт ткани с некоторым количеством соединения или соли формулы (I), которое является достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) в ткани. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предлагаются способы ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) в организме путем приведения в контакт организма с некоторым количеством соединения или соли формулы (I), которое является достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) в организме. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предлагаются способы ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) у животного путем приведения в контакт животного с некоторым количеством соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) у животного. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предлагаются способы ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) у млекопитающего путем приведения в контакт млекопитающего с некоторым количеством соединения согласно изобретению, достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) у млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предлагаются способы ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) у человека путем приведения в контакт человека с некоторым количеством соединения согласно изобретению, которое является достаточным для ингибирования взаимодействия менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) у человека. В настоящем изобретении предлагаются способы лечения заболевания, опосредованного взаимодействием менина и одного или более белков (например, MLL1, MLL2, слитого белка MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В изобретении также предлагаются способы лечения нарушения, опосредованного взаимодействием менина с одним или более белками (например, MLL1, MLL2, слитым белком MLL или MLL с частичной тандемной дубликацией) путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы (I).

Кроме того, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения нарушения, опосредованного хромосомной перегруппировкой на хромосоме 11q23 у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы (I).

Изобретение также обеспечивает способы лечения заболевания или состояния путем введения эффективного количества соединения или соли формулы (I) субъекту, страдающему заболеванием или состоянием.

Изобретение, кроме того, обеспечивает способы лечения заболевания или состояния путем введе-

ния соединения или соли формулы (I) субъекту, страдающему заболеванием или состоянием, при этом соединение связывается с менином и ингибирует взаимодействие менина с одним или более белками (например, MLL1, MLL2, белком слияния MLL или MLL с частичной тандемной дупликацией).

Изобретение, кроме того, обеспечивает способы стабилизации менина, включающие приведение в контакт менина с соединением или солью формулы (I). В некоторых вариантах осуществления стадия приведения в контакт включает контактирование менина с количеством соединения, достаточным для стабилизации менина. В некоторых вариантах осуществления стадия приведения в контакт происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления стадия приведения в контакт происходит *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления стадия приведения в контакт происходит в клетке.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы комбинированных терапий, в которых агент, известный для модуляции других путей, или других компонентов одного и того же пути, или даже перекрывающихся множеств целевых ферментов, используют в комбинации с соединением или солью формулы (I). В одном аспекте такая терапия включает, но без ограничения, комбинацию одного или более соединений согласно настоящему изобретению с химиотерапевтическими агентами, терапевтическими антигенами и лучевой терапией для обеспечения синергического или аддитивного терапевтического эффекта.

При желании соединение или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации с ингибиторами Notch и/или ингибиторами c-Myc. При желании соединение или фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации с ингибиторами MLL-WDR5 и/или Dot11.

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

Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические агенты, цитотоксические агенты и непептидные малые молекулы, такие как Gleevec® (Иматиниба Мезилат), Velcade® (бортезомиб), Casodex (бикалутамид), Iressa® (гефитиниб) и Адриамицин, а также носитель химиотерапевтических агентов. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXANTM); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтиленфосфаорамида и триметилломеламин; производные азотистого иприта, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, оксид гидрохлорид мехлорэтамина, мелфалан, новембичин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урамустин; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, CasodexTM, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, доторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофенольная кислота, ногаламицин, оливомоцины, пепломицин, потфиномицин, пурамицин, келамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностатин; зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; пуриновые аналоги, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; пиримидиновые аналоги, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксурин, андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолон, эпителиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадреналы, такие как аминоклотетимид, митоган, трилостан; наполнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновая кислота; амсарин; бестрабуцил; бизантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглоцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитрокрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофилиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK.RTM.; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ага-С"); циклофосфамид; тиотепа; 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 вышеуказанных. Кроме того, включенными подходящими химиотерапевтическими клеточными кондиционерами являются антигормональные агенты, которые действуют, чтобы регулировать или ингибировать действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включая, например, тамоксифен (NolvadexTM), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4 (5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онпристон и торемифен (Far-

eston); 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; эпопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминокптерин; Еселода; ибандронат; камптотецин-11 (CPT-11); ингибитор RFS 2000 топоизомеразы; дифторметилорнитин (DMFO). При желании, соединения или фармацевтическую композицию согласно 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, Адекватумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, Альфарадин, Алвоцидиб, 3-Аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, Амонафид, Антрацендион, иммунотоксины против CD22, противоопухолевые агенты, противоопухолевые травы, Апазиквон, Атипримол, Азатиоприн, Белотекан, Бендамустин, BIBW 2992, Бирикодар, Бросталлицин, Бриостатин, Бутионина сульфоксимин, CBV (химиотерапия), Калькулин, неспецифические к клеточному циклу противоопухолевые агенты, Дихлоруксусная кислота, Дискотермолид, Элсамитруцин, Эноцитабин, Эпотилон, Эрибулин, Эверолимус, Экзатекан, Эксисулинд, Ферругинол, Фородесин, Фосфестрол, режим химиотерапии ICE, IT -101, Имексон, Имихимод, Индолокарбазол, Ирофулвен, Ланихидар, Ларотаксел, Леналидомид, Лукантон, Луртотекан, Мафосфамид, Митозоломид, Нафоксидин, Недаплатин, Олапариб, Ортаксел, PAC-1, Раврау, Пиксантрон, ингибитор Протеасом, Ребеккамицин, Резихимод, рубитекан, SN-38, Салиноспорамид А, Сапацитабин, Stanford V, Швайнсонин, Талапорфин, Тарихидар, Тегафур-урацил, Темодар, Тесетаксел, тетранитрат Триплатина, трис(2-хлорэтил)амин, Троксацитабин, Урамустин, Вадимезан, Вилфлунин, ZD6126 или Зосухидар.

Данное изобретение также относится к способу применения соединения или соли формулы (I) или фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе, в комбинации с лучевой терапией для ингибирования аномального клеточного роста или лечения гиперпролиферативного расстройства у млекопитающего. Методики проведения лучевой терапии известны в данной области, и эти методики могут быть использованы в комбинированной терапии, описанной в настоящем документе. Введение соединения согласно настоящему изобретению в этой комбинированной терапии может быть определено, как описано в настоящем документе.

Лучевую терапию можно применять одним из нескольких способов или комбинированием способов, включая, без ограничения внешнюю лучевую терапию, внутреннюю лучевую терапию, имплантационное излучение, стереотактическую радиохимию, системную лучевую терапию, радиотерапию и постоянную или временную интерстициальную брахитерапию. Используемый в настоящем документе термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, доставляемой посредством пространственно ограниченного радиоактивного материала, помещенного в организм в опухоль или около нее, или другой пролиферирующей ткани в области заболевания. Термин предназначен без ограничения включать воздействие 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 кондиционера для клеток согласно настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источника 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 испускают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие терапевтические лучи. Радиоактивный материал также может быть жидкостью, полученной из любого раствора радионуклида(ов), например раствор I-125 или I-131, или радиоактивная жидкость может быть получена с использованием суспензии подходящей жидкости, содержащей мелкие частицы твердых радионуклидных веществ, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(ы) может быть в виде геля или радиоактивных микросфер.

Соединения или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут применяться в комбинации с количеством одного или более веществ, выбранных из агентов ангиогенеза, ингибиторов передачи сигналов, антипролиферативных агентов, ингибиторов гликолиза или ингибиторов автофагии.

Ингибиторы ангиогенеза, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксная металлопротеиназа 2), ингибиторы MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9) и ингибиторы COX-11 (циклооксигеназа 11), могут быть использованы в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в настоящем документе. Ингибиторы ангиогенеза включают, например, рапамицин, темсилолимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры пригодных ингибиторов COX-II включают CELEBREX™ (алекоксиб), валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры пригодных ингибиторов матриксной металлопротеиназы описаны в WO 96/33172 (опубликовано 24 октября 1996 года), WO 96/27583 (опубликовано 7 марта 1996 года), заявке на европейский патент No 97304971.1 (подана 8 июля 1997 года), заявке на европейский патент No 99308617.2 (подана 29 октября 1999 года), WO 98/07697 (опубликовано 26 февраля 1998 года), WO 98/03516 (опубликовано 29 января 1998 года), WO 98/34918 (опубликовано 13 августа 1998 года), WO 98/34915 (опубликовано 13 августа 1998 года), WO 98/33768 (опубликовано 6 августа 1998 года), WO 98/30566 (опубли-

ковано 16 июля 1998 года), публикации европейского патента 606046 (опубликовано 13 июля 1994 года), публикации европейского патента 931788 (опубликовано 28 июля 1999 года), WO 90/05719 (опубликовано 31 мая 1990 года), WO 99/52910 (опубликовано 21 октября 1999 года), WO 99/52889 (опубликовано 21 октября 1999 года), WO 99/29667 (опубликовано 17 июня 1999 года), международная заявка PCT No PCT/IB 98/01113 (подана 21 июля 1998 года), заявке на европейский патент No 99302232.1 (подана 25 марта 1999 года), заявке на патент Великобритании No 9912961.1 (подана 3 июня 1999 года), предварительной заявке США No 60/148464 (подана 12 августа 1999 года), патенте США 5863949 (выдан 26 января 1999 года), патенте США 5861510 (выдан 19 января 1999 года) и публикации европейского патента 780386 (опубликовано 25 июня 1997 года), все из которых включены в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются те, которые имеют низкую активность или не обладают активностью в отношении ингибирования MMP-1. Более предпочтительными являются те, которые избирательно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (например, 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, пригодными для изобретения, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

Ингибиторы аутофагии включают, но без ограничения, хлороквин, 3-метиладенин, гидроксихлороквин (Plaquenil™), бафилмицин A1, 5-амино-4-имидазол карбоксамид рибозид (AICAR), омега-3 жирные кислоты, подавляющие аутофаг алгальные токсины, которые ингибируют белковые фосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги cAMP и лекарственные средства, которые повышают уровни cAMP, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопуридин рибозид и винбластин. Кроме того, также можно использовать антисмысловую или miRNA, которая ингибирует экспрессию белков, включая, но без ограничения, ATG5 (которые участвуют в аутофагии).

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, составляют или вводят в сочетании с жидкими или твердыми тканевыми барьерами, также известными как смазывающие вещества. Примерами тканевых барьеров являются, но без ограничения, полисахариды, полигликаны, сепрафильм, интерсид и гиалуроновая кислота.

В некоторых вариантах осуществления лекарственные средства, которые вводят в сочетании с описанными в настоящем документе соединениями, включают любые подходящие лекарственные средства, эффективно вводимые ингаляцией, например анальгетики, например кодеин, дигидроморфин, эрготамин, фентанил или морфин; ангинальные препараты, например дилтиазем; антиаллергические средства, например кромогликат, кетотифен или недокромил; противомикробные средства, например цефалоспорины, пенициллины, стрептомицин, сульфонамиды, тетрациклины или пентамидин; антигистаминные средства, например метапирален; противовоспалительные средства, например беклометазон, флунизолид, будесонид, типредан, триамцинолона ацетонид или флутиказон; противокашлевые средства, например, носкапин; бронходилататоры, например, эфедрин, адреналин, фенотерол, формотерол, изопреналин, метапротеренол, фенилэфрин, фенилпропаноламин, пирбутерол, репротерол, римитерол, салбутамол, салметерол, тербуталин, изоэтарин, тулобутерол, орципреналин или (-)-4-амино-3,5-дихлор-альфа-[6-[2-(2-пиридинил))-этоксигексил]амино]метил]бензолметанол; диуретики, например амилорид; антихолинэргические средства, например ипратропий, атропин или окситропий; гормоны, например кортизон, гидрокортизон или преднизолон; ксантины, например аминофиллин, холина теофиллинат, лизина теофиллинат или теофиллин; и терапевтические белки и пептиды например, инсулин или глюкагон. Специалисту в данной области будет ясно, что в соответствующих случаях лекарственные средства применяются в форме солей (например, в виде солей щелочных металлов, или аминов, или в виде кислотно-аддитивных солей), или сложных эфиров (например, низших алкиловых эфиров), или сольватов (например, гидратов) для оптимизации активности и/или стабильности лекарственного средства.

Другие иллюстративные терапевтические агенты, пригодные для комбинированной терапии, включают, но не ограничиваются перечисленными выше агентами, лучевую терапию, антагонисты гормонов и их высвобождающие факторы, тироидные и анти тироидные препараты, эстрогены и прогестины, андрогены, адренкортикотропный гормон; адренкортикальные стероиды и их синтетические аналоги; ингибиторы синтеза и действия адренкортикальных гормонов, инсулин, пероральные гипогликемические агенты и фармакологию эндокринной части поджелудочной железы, агенты, 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 агенты; агенты, действующие в нервно-мышечный узел и/или автономные ганглии; катехоламины, симпатомиметические препараты и агонисты или антагонисты адренергических рецепторов; и агонисты и антагонисты рецептора 5-гидрокситриптамина (5-HT, серотонин).

Терапевтические агенты могут также включать агенты от 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, тромбосаны, лейкотриены, аспирин, несте-

роидные противовоспалительные агенты, обезболивающие - жаропонижающие агенты, агенты, которые ингибируют синтез простагландинов и тромбоксанов, селективные ингибиторы индуцибельной циклооксигеназы, селективные ингибиторы индуцибельной циклооксигеназы-2, аутакоиды, гормоны паракарина, соматостатин, гастрин, цитокины, которые опосредуют взаимодействия, связанные в гуморальными и клеточными иммунными ответами, индуцированные липидами аутакоиды, эйкозаноиды, бета-адренергические агонисты, ипратропий, глюкокортикоиды, метилксантины, блокаторы натриевых каналов, агонисты опиоидных рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, мембранные стабилизаторы и ингибиторы лейкотриена.

Дополнительные терапевтические агенты, рассматриваемые в настоящем документе, включают диуретики, вазопрессин, агенты, влияющие на консервацию воды почками, ренин, ангиотензин, агенты, пригодные для лечения ишемии миокарда, антигипертензивные агенты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты бета-адренергических рецепторов, агенты для лечения гиперхолестеринемии и агенты для лечения дислипидемии.

Другие рассматриваемые терапевтические агенты включают лекарственные средства, применяемые для контроля кислотности желудка, агенты для лечения язв желудка, агенты для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, прокинетические агенты, противорвотные агенты, агенты, применяемые при синдроме раздраженного кишечника, агенты, применяемые для диареи, агенты, применяемые для лечения запоров, агенты, применяемые при воспалительном заболевании кишечника, агенты, применяемые для лечения заболеваний желчевыводящих путей, агенты, применяемые для лечения заболеваний поджелудочной железы. Терапевтические агенты, применяемые для лечения протозойных инфекций, лекарственные средства, применяемые для лечения малярии, амбиоза, гиаурдиоза, трихомониаза, трипаносомоза и/или лейшманиоз, и/или лекарственных средств, применяемые при химиотерапии гельминтоза. Другие терапевтические агенты включают противомикробные агенты, сульфонамиды, триметоприм-сульфаметоксазол хинолоны и агенты для лечения инфекций мочевых путей, пенициллины, цефалоспорины и другие бета-лактамы антибиотики, агент, содержащий аминогликозид, ингибиторы синтеза белка, лекарственные средства, применяемые при химиотерапии туберкулеза, комплексном заболевании *Mycobacterium avium* и проказе, противогрибковые агенты, противовирусные агенты, включая неретровирусные агенты и антиретровирусные агенты.

Примеры терапевтических антител, которые могут быть объединены с соединением согласно настоящему изобретению, включают, но без ограничения, антирецепторные тирозинкиназные антитела (цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб), анти-CD20-антитела (ритуксимаб, тозитумумаб) и другие антитела, такие как алемтузумаб, бевацизумаб и гемтузумаб.

Более того, в способах, описанных в настоящем документе, рассматриваются терапевтические агенты, применяемые для иммуномодуляции, такие как иммуномодуляторы, иммунодепрессанты, толерогены и иммуностимуляторы. Кроме того, терапевтические агенты, действующие на кровь и кроветворные органы, гемопоэтические агенты, факторы роста, минералы и витамины, антикоагулянтные, тромболитические и антиагрегантные лекарственные средства.

Для лечения почечной карциномы можно комбинировать соединение согласно настоящему изобретению с сорфенибом и/или авастинном. Для лечения эндометриального расстройства можно комбинировать соединение согласно настоящему изобретению с доксорубицином, таксотером (таксоллом) и/или цисплатином (карбоплатином). Для лечения рака яичников можно комбинировать соединение согласно настоящему изобретению с цисплатином (карбоплатином), таксотером, доксорубицином, топотеканом и/или тамоксифеном. Для лечения рака молочной железы можно комбинировать соединение согласно настоящему изобретению с таксотером (таксоллом), гемцитабином (капецитабином), тамоксифеном, летрозолом, тарцева, лапатинибом, PD0325901, авастинном, герцептином, OSI-906, и/или OSI-930. Для лечения рака легких можно комбинировать соединение согласно настоящему изобретению с таксотером (таксоллом), гемцитабином, цисплатином, пеметрекседом, тарцева, PD0325901 и/или авастинном.

Другие терапевтические агенты, которые можно комбинировать с соединением согласно настоящему изобретению, можно найти Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilman или Physician's Desk Reference, обе из которых включены в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

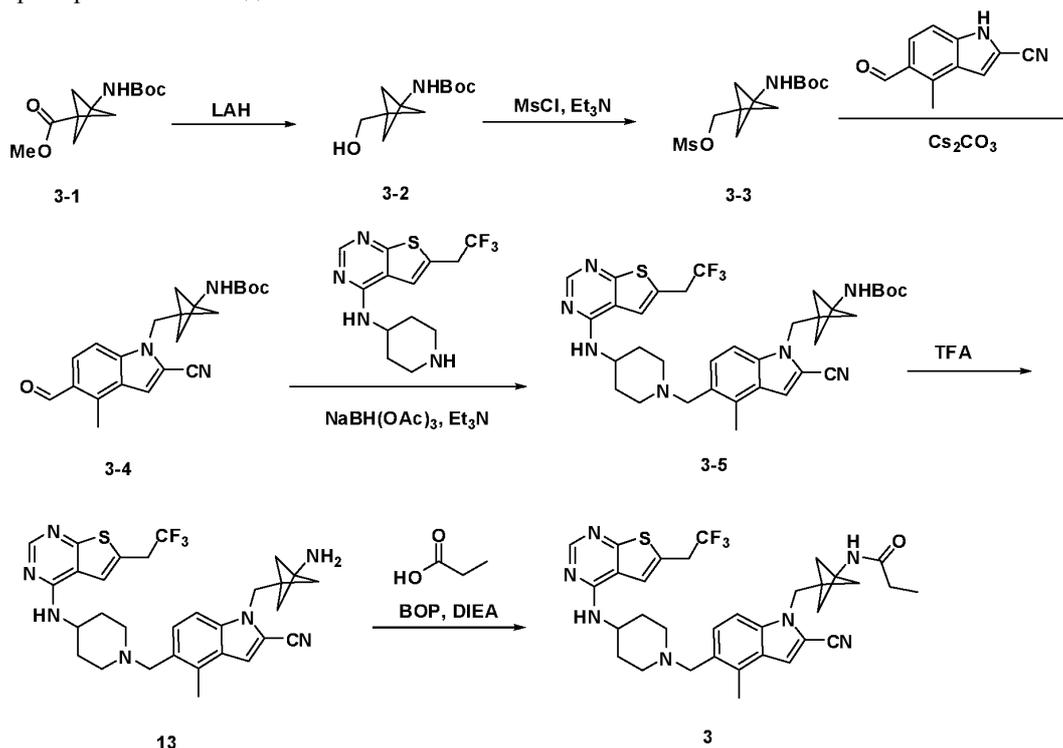
Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в комбинации с агентами, описанными в настоящем документе, или другими подходящими агентами, в зависимости от состояния, подвергаемого лечению. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления одно или более соединений согласно настоящему изобретению будут совместно вводиться с другими агентами, как описано выше. При использовании в комбинированной терапии соединения, описанные в настоящем документе, вводят со вторым агентом одновременно или раздельно. Это введение в комбинации может включать одновременное введение двух агентов в одной и той же дозированной форме, одновременное введение в отдельных дозированных формах и раздельное введение. То есть описанное в настоящем документе соединение и любой из описанных выше агентов могут быть составлены вместе в одной и той же дозированной форме и введены одновременно. Альтернативно соединение согласно настоящему изобретению и любой из агентов, описанных выше, можно вводить одновременно, при этом оба агента присутствуют в

отдельных препаратах. В другом альтернативном варианте соединение согласно настоящему изобретению можно вводить сразу после и любых агентов, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления раздельного протокола введения соединения согласно настоящему изобретению и любой из агентов, описанных выше, вводят в пределах нескольких минут друг от друга, или в пределах нескольких часов друг от друга, или в пределах нескольких дней друг от друга.

Следующие далее примеры представлены с целью иллюстрации различных вариантов осуществления изобретения и не означают ограничения настоящего изобретения каким-либо образом. Настоящие примеры, а также описанные здесь способы и композиции представляют предпочтительные варианты осуществления являются иллюстративными и не предназначены для ограничения объема изобретения. Изменения в настоящем документе и другие применения, которые охватываются сущностью изобретения, определяемой объемом формулы изобретения, будут возникать для специалистов в данной области.

Примеры

Пример 1. Синтез соединений 13 и 3 из табл. 1.



Стадия А. Получение соединения 3-2.

К раствору соединения 3-1 (6 г, 25 ммоль) в THF (100 мл) маленькими порциями добавляли LiAlH_4 (1,5 г, 37 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока TLC не показала завершение реакции (около 2 ч). Реакционную смесь гасили добавлением EtOAc и разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме с получением соединения 3-2 в виде желтого твердого вещества (5,2 г, выход: 97%).

Стадия В. Получение соединения 3-4.

К раствору соединения 3-2 (800 мг, 3,7 ммоль) и Et_3N (740 мг, 7,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли MsCl (428 мг, 4,4 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем гасили путем добавления NaHCO_3 , промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме с получением соединения 3-3, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К смеси Cs_2CO_3 (3,0 г, 9,3 ммоль) и 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (800 мг, 4,4 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли соединение 3-3 в DMF. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 ч. Затем реакционную смесь разделяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали рассолом 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 соединения 3-4 в виде желтого твердого вещества (600 мг, выход 42% в соответствии со спиртом).

Стадия С. Получение Соединения 3-5.

Смесь соединения 3-4 (2,2 г, 5,8 ммоль), 6-(2,2,2-трифторэтил)-N-(пиперидин-4-ил)тиено-[2,3-d]пиримидин-4-амина (2,3 г, 6,9 ммоль) и Et_3N (3,5 г, 34 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед добавлением $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7,3 г, 34 ммоль) к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разделяли между CH_2Cl_2 и NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом и

сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=50:1\sim 20:1$) с получением соединения 3-5 в виде желтого твердого вещества (3,9 г, выход 98%).

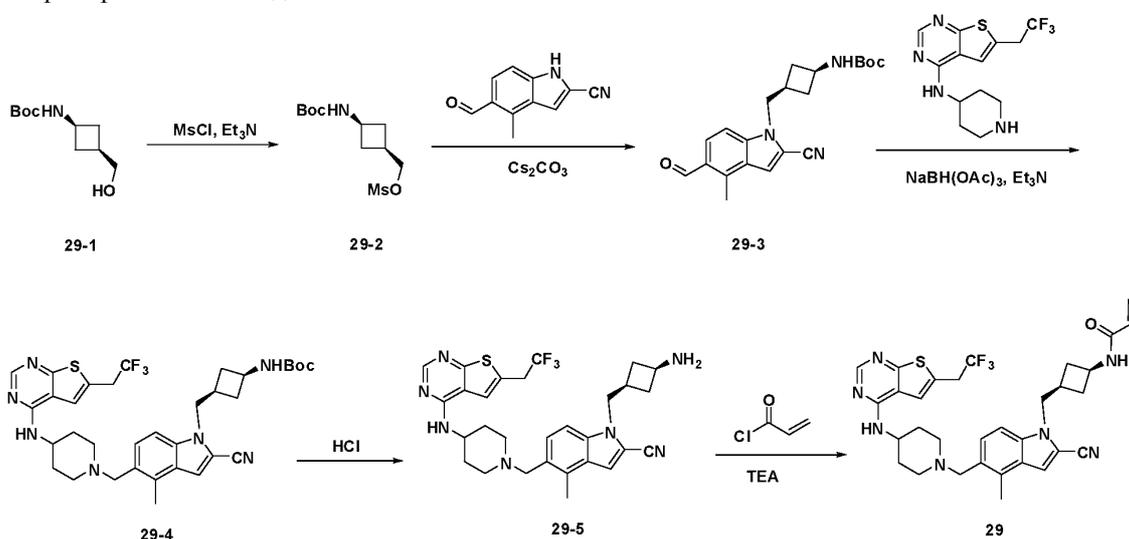
Стадия D. Получение Соединения 13.

К раствору соединения 3-5 (3,9 г, 5,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли TFA (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который разбавляли CH_2Cl_2 и промывали NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$) с получением соединения 13 в виде белой пены (2,6 г, выход 79%).

Стадия E. Получение соединения 3.

К раствору пропионовой кислоты (450 мг, 6,0 ммоль), BOP (3,0 г, 6,9 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3,0 г, 23 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли соединения 13 (2,7 г, 4,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин перед тем, как гасить NaHCO_3 , промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$) с получением соединения 3 (1,8 г, выход: 61%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.49 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.61-3.70 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H).

Пример 2. Синтез соединения 29 из табл. 1.



Стадия A. Получение соединения 29-2.

К раствору соединения 29-1 (200 мг, 1,0 ммоль) и Et_3N (202 мг, 2,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли MsCl (172 мг, 1,5 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи перед добавлением воды в реакционную смесь. Реакционную смесь экстрагировали 3 раза CH_2Cl_2 . Органический слой промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Раствор фильтровали и концентрировали с получением соединения 29-2 в виде белого твердого вещества (250 мг, выход 90%).

Стадия B. Получение соединения 29-3.

Смесь соединения 29-2 (250 мг, 0,9 ммоль), 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (82 мг, 0,45 ммоль) и Cs_2CO_3 (438 мг, 1,35 ммоль) в DMF (6 мл) перемешивали при 60°C в течение 6 ч перед добавлением воды (15 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times 3$). Объединенный органический раствор промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 33% EtOAc в петролейном эфире до 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 29-3 в виде желтого твердого вещества (110 мг, выход 33%).

Стадия C. Получение соединения 29-4.

Смесь соединения 29-3 (110 мг, 0,3 ммоль), 6-(2,2,2-трифторэтил)-N-(пиперидин-4-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида (116 мг, 0,3 ммоль) и Et_3N (185 мг, 1,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед добавлением $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (381 мг, 1,8 ммоль) к реакционной смеси в ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2,5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением соединения 29-4 в виде твердого вещества (180 мг, выход 90%).

Стадия D. Получение соединения 29-5.

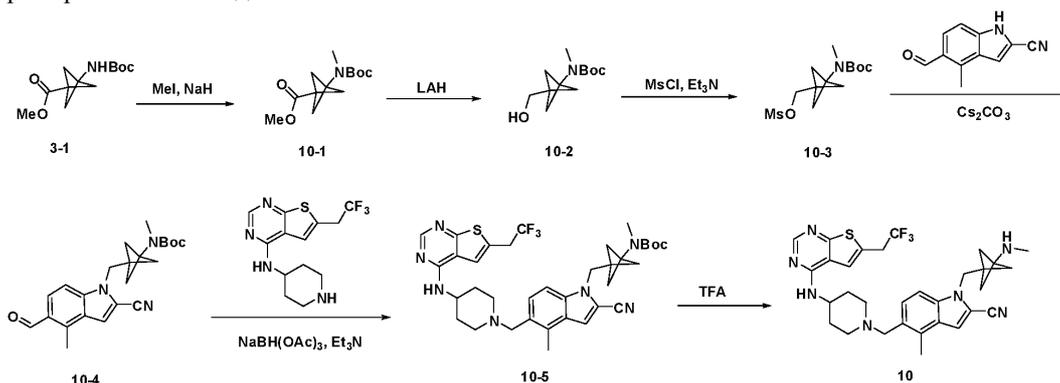
Раствор трет-бутил карбамата 29-4 (180 мг, 0,27 ммоль) в HCl/MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли и добавляли раствор NH_3 (7N) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин перед удалением растворителя и остаток очищали

колоночной хроматографией на силикагеле (10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением соединения 29-5 в виде масла (100 мг, выход 65%).

Стадия Е. Получение соединения 29.

К смеси соединения 29-5 (100 мг, 0,17 ммоль) и Et₃N (27 мг, 0,26 ммоль) в CH₂Cl₂/THF (10 мл, 1:1) медленно добавляли акрилоил хлорид (19 мг, 0,21 ммоль) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли NH₃·MeOH. Растворитель удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением конечного продукта 29 в виде твердого вещества (78 мг, выход: 71 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.32 (s, 1H), 7.81~7.80 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34~7.32 (m, 2H), 6.16~6.01 (m, 2H), 5.57-6.54 (m, 1H), 4.33~4.31 (d, 2H), 4.09~4.00 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.86~2.85 (m, 2H), 2.45~2.41 (m, 1H), 2.26~2.24 (m, 2H), 2.10 (brs, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.89 (brs, 2H), 1.75~1.67 (m, 2H), 1.57 (brs, 2H); ESI-MS m/z: 622.40 (M+H).

Пример 3. Синтез соединения 10 из табл. 1.



Стадия А. Получение соединения 10-1.

К раствору соединения 3-1 (300 мг, 1,24 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли NaH (210 мг, 2,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 20 мин перед добавлением подметана (50 мг, 2,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч перед добавлением воды. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=5:1) с получением соединения 10-1 (310 мг, выход: 97%) в виде бесцветного масла.

Стадия В. Получение соединения 10-2.

К смеси сложного метилового эфира 10-1 (310 мг, 1,21 ммоль) в THF (10 мл) медленно добавляли LiAlH₄ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед добавлением воды (0,2 мл) с последующим EtOAc. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=3:1) с получением соединения 10-2 (237 мг, выход 86%).

Стадия С. Получение соединения 10-3.

К раствору соединения 10-2 (230 мг, 1,01 ммоль) в CH₂Cl₂ добавляли Et₃N (0,42 мл, 3,03 ммоль) при 0°C с последующим метансульфонилхлоридом (231 мг, 2,02 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли CH₂Cl₂, смесь промывали NaHCO₃ и органический слой промывали рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли с получением соединения 10-3 (330 мг) в виде коричневого масла.

Стадия D. Получение соединения 10-4.

Смесь сырого соединения 10-3 (330 мг), 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (200 мг, 1,08 ммоль) и Cs₂CO₃ (1 г, 3,24 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=4:1) с получением соединения 10-4 (177 мг, выход: 41%). ESI-MS m/z. 394 (M+H).

Стадия Е. Получение соединения 10-5.

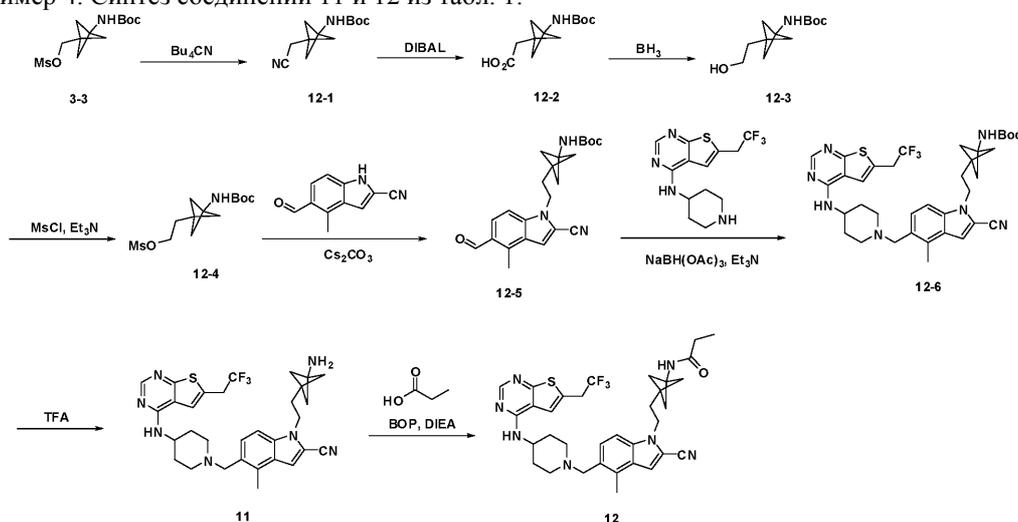
Смесь соединения 10-4 (177 мг, 0,45 ммоль), N-(пиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида (238 мг, 0,68 ммоль), Et₃N (0,2 мл, 1,3 ммоль) и NaBH(OAc)₃ в CH₂Cl₂ перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂, промывали рассолом и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (CH₂Cl₂/MeOH=30:1) с получением соединения 10-5 (210 мг, выход: 67%). ESI-MS m/z. 694 (M+H).

Стадия F. Получение Соединения 10.

Раствор соединения 10-5 (100 мг, 0,14 ммоль), TFA (1 мл) в CH₂Cl₂ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали и остаток растворяли в CH₂Cl₂, промывали NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем

(CH₂Cl₂/MeOH=30:1) с получением соединения 10 (50 мг, выход: 58%). ESI-MS m/z: 594 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.48 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 71.5 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.26-4.28 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 4H), 2.97 (d, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.31-2.37 (m, 5H), 2.08-2.14 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 8H).

Пример 4. Синтез соединений 11 и 12 из табл. 1.



Стадия А. Получение соединения 12-1.

Смесь соединения 3-3 и Bu₄CN (3,5 г, 13 ммоль) в CH₃CN (30 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 10 ч, пока TLC не показала завершение реакции. Растворитель удаляли и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=3:1) с получением соединения 12-1 в виде белого твердого вещества (1,0 г, выход 86% в соответствии со спиртом).

Стадия В. Получение соединения 12-2.

К раствору соединения 12-1 (460 мг, 2 ммоль) в CH₂Cl₂ по каплям добавляли DIBAL-H (6 ммоль) при -78°C и реакцию смесь перемешивали при этой же температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили NH₄Cl и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=5:1-3:1) с получением соединения 12-2 в виде белого твердого вещества (200 мг, выход 44%).

Стадия С. Получение соединения 12-3.

К раствору соединения 12-2 (200 мг, 1 ммоль) в THF по каплям добавляли BH₃/THF (4 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч перед тем, как гасить MeOH. Растворитель удаляли в вакууме с получением соединения 12-3 в виде белого твердого вещества (200 мг, выход 99%), которое использовали на следующей стадии без дополнительных очисток.

Стадия D. Получение соединения 12-5.

К раствору соединения 12-3 (120 мг, 0,54 ммоль) и Et₃N (109 мг, 1,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли MsCl (73 мг, 0,63 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили NaHCO₃, промывали рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме с получением сырого продукта 12-4, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К смеси Cs₂CO₃ (400 мг, 1,2 ммоль) и 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (70 мг, 0,3 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 12-4 в DMF. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H₂O. Органический слой промывали рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=5:1-3:1) с получением соединения 12-5 в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 52% 2 стадии).

Стадия E. Получение соединения 12-6.

Смесь 12-5 (30 мг, 0,1 ммоль), 6-(2,2,2-трифторэтил)-N-(пиперидин-4-ил)тиено-[2,3-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,12 ммоль) и Et₃N (60 мг, 0,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед добавлением NaBH(OAc)₃ (130 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между CH₂Cl₂ и NaHCO₃, и органический слой промывали рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH₂Cl₂:MeOH=50:1~20:1) с получением соединения 12-6 в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход 60%).

Стадия F. Получение соединения 11.

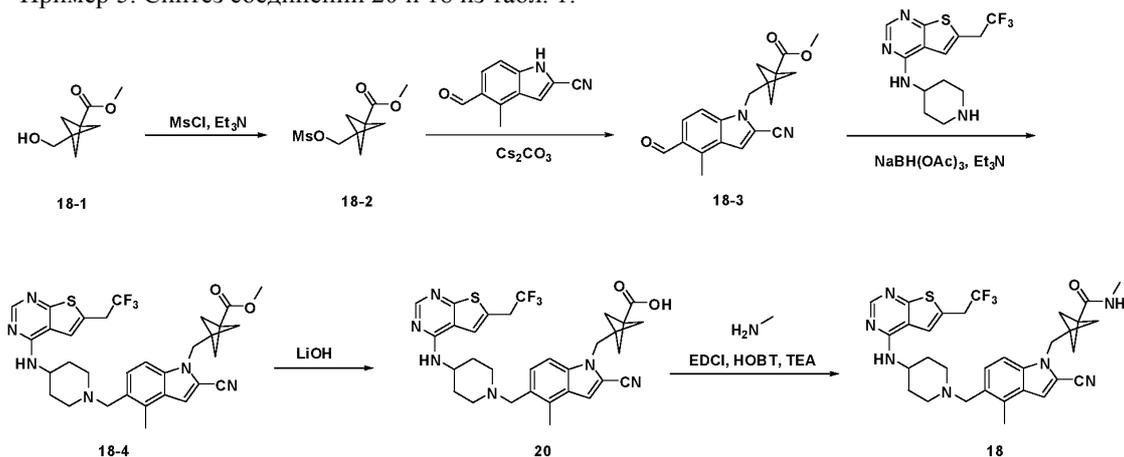
К раствору соединения 12-6 (130 мг, 0,19 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме с

получением остатка, который разбавляли CH_2Cl_2 и промывали NaHCO_3 . Органический слой промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме с получением соединения 11 в виде желтой пены (100 мг, сырая масса).

Стадия G. Получение соединения 12.

К раствору пропионовой кислоты (6 мг, 0,07 ммоль), ВОР (40 г, 0,09 ммоль) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (40 мг, 0,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли соединение 11 (35 мг, 0,06 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления NaHCO_3 , промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли с получением остатка, который очищали препаративной TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$) с получением соединения 12 (10 мг, выход 30%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.46 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.17~7.22 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.79 (br, 1H), 4.23~4.32 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.53~2.40 (m, 2H), 2.20~2.14 (m, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.86~1.90 (m, 2H), 1.12 (t, 3H). ESI-MS m/z : 650.25 (M+H).

Пример 5. Синтез соединений 20 и 18 из табл. 1.



Стадия А. Получение соединения 18-2.

Смесь соединения 18-1 и Et_3N (600 мг, 6 ммоль) в CH_2Cl_2 перемешивали при 0°C , а затем медленно добавляли MsCl (460 мг, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере N_2 в течение 2 ч. TLC показала завершение реакции. Реакционную смесь разделяли между CH_2Cl_2 и H_2O и органический слой промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме полученное соединение (18-2) использовали без дополнительной очистки в виде светло-желтого масла (460 мг, выход 99%).

Стадия В. Получение соединения 18-3.

Смесь сырого соединения 18-2 (460 мг, 2 ммоль), 5-формил-4-метил-1H-индол-2-карбонитрила (440 мг, 2,4 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,3 г, 4 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и твердое вещество удаляли путем фильтрации. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H_2O и органический слой промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: $\text{EtOAc}=10:1\sim 4:1$) с получением соединения 18-3 в виде светло-желтого твердого вещества (280 мг, выход 43%). ESI-MS m/z : 323 (M+H).

Стадия С. Получение соединения 18-4.

Смесь соединения 18-3 (280 мг, 0,87 ммоль), N-(пиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифторэтил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида (435 мг, 1,35 ммоль) и Et_3N (400 мг, 4 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч перед добавлением $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (570 мг, 2,7 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между CH_2Cl_2 и NaHCO_3 и органический слой промывали рассолом и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: $\text{EtOAc}=10:1\sim 1:1$) с получением соединения 18-4 в виде желтого твердого вещества (300 мг, выход 56%). ESI-MS m/z : 623 (M+H).

Стадия D. Получение соединения 20.

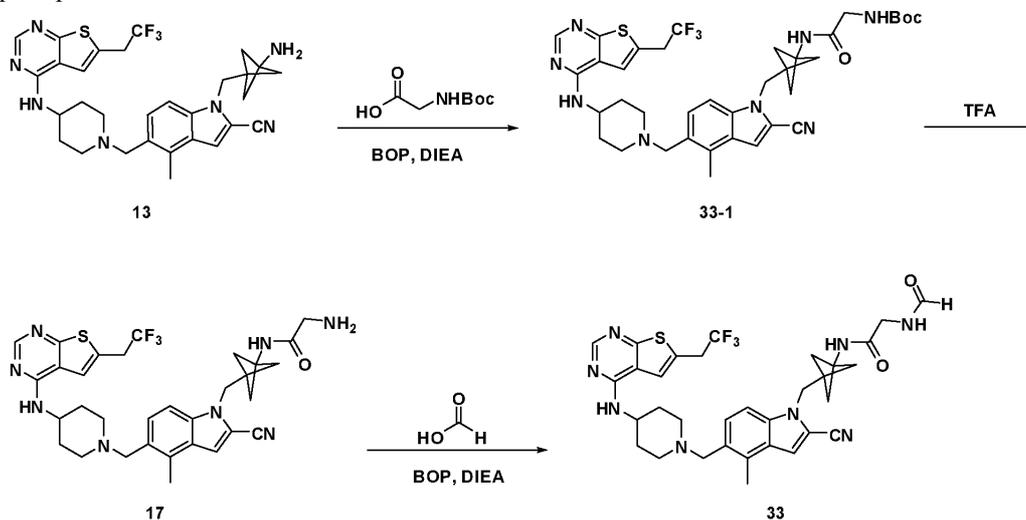
К раствору соединения 18-4 (180 мг, 0,3 ммоль) в воде (4 мл) и THF (10 мл) добавляли LiOH (24 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. TLC показала завершение реакции. Значение pH смеси доводили до pH 4 с помощью HCl (водн. 1N). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и органический слой сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли в вакууме с получением Соединения 20, которое использовали без дополнительной очистки в виде желтого твердого вещества (130 мг, выход 75%)

Стадия E. Получение соединения 18.

Смесь сырого соединения 20 (40 мг, 0,07 ммоль), метиламина гидрохлорида (30 мг, 0,44 ммоль), EDCI (40 мг, 0,28 ммоль), HOBT (15 мг, 0,11 ммоль) и Et_3N (50 мг, 0,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Реакционную смесь разделяли между CH_2Cl_2 и Na

НСО₃ и органический слой промывали рассолом и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной TLC (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) с получением соединения 18 в виде белого твердого вещества (15 мг, выход 35%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 8.31 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41~7.32 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.24~4.17 (m, 1H), 3.89~3.81 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.08~3.05 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.40~2.34 (m, 2H), 2.07~2.03 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.76~1.70 (m, 2H). ESI-MS m/z: 622 (M+H).

Пример 6. Синтез соединений 17 и 33 из табл. 1.



Стадия А. Получение соединения 33-1.

Смесь соединения 13 (190 мг, 0,33 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбонил)уксусной кислоты (79 мг, 0,43 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (229 мг, 0,5 ммоль) и *i*Pr₂NEt (0,3 мл, 1,65 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду и полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (CH₂Cl₂/MeOH=20:1) с получением соединения 33-1 (210 мг, выход 87%) в виде твердого вещества. ESI-MS m/z: 737 (M+H).

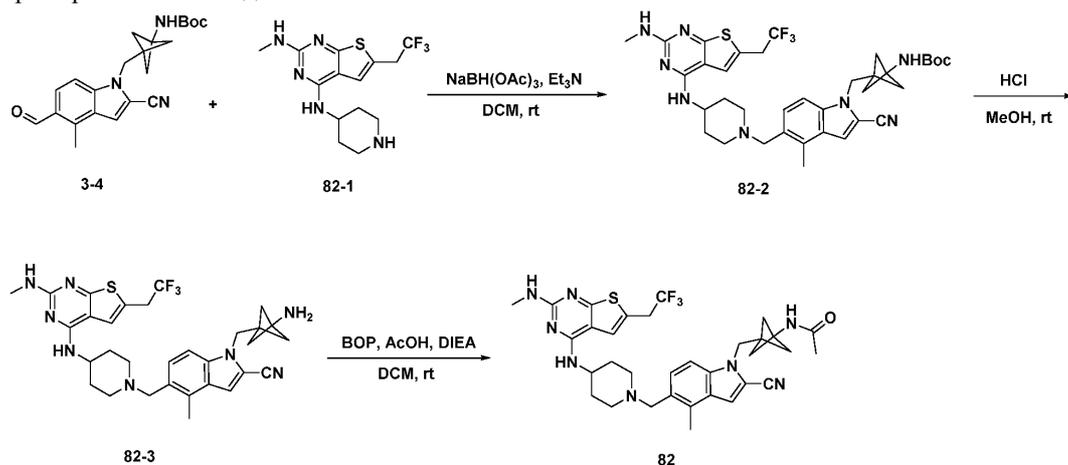
Стадия В. Получение соединения 17.

Смесь Соединения 33-1 (230 мг, 0,34 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) и трифторуксусной кислоты (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и остаток растворяли в NH₃/MeOH (7N). Смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением соединения 17 в виде желтого твердого вещества (210 мг, выход 83%). ESI-MS m/z: 637 (M+H).

Стадия С. Получение соединения 33.

Смесь соединения 17 (50 мг, 0,08 ммоль), муравьиной кислоты (8 мг, 0,16 ммоль), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)-фосфония гексафторфосфата (52 мг, 0,12 ммоль) и *i*Pr₂NEt (0,07 мл, 0,4 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду и полученную реакционную смесь экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (CH₂Cl₂/MeOH=15:1) с получением соединения 33 в виде твердого вещества (40 мг, выход: 77%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.67-3.85 (m, 6H), 3.07-3.10 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.62-1.76 (m, 2H). ESI-MS m/z: 664 (M+H).

Пример 7. Синтез соединения 82 из табл. 1.



Стадия А. Получение соединения 82-2.

К смеси соединения 3-4 (1,0 г, 2,6 ммоль) и соединения 82-1 (1,0 г, 2,9 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли триэтиламин (1,6 г, 15,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,35 г, 15,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. TLC показала завершение реакции. Реакционную смесь промывали водой и водный слой экстрагировали 50 мл DCM. Объединенный органический раствор промывали 50 мл рассола, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали 2,5-5% MeOH в DCM) с получением соединения 82-2 в виде белого твердого вещества (1,4 г, выход 75%). ESI-MS m/z : 709.50 (M+H).

Стадия В. Получение соединения 82-3.

Раствор соединения 82-2 (1,4 г, 1,98 ммоль) в HCl/MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем раствор концентрировали в вакууме. Раствор NH_3 в MeOH добавляли для доведения значения pH до нейтрального. Растворитель удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали 2,5 % MeOH в DCM) с получением соединения 82-3 в виде белого твердого вещества (1,0 г, выход 83%). ESI-MS m/z : 609.40 (M+H).

Стадия С. Получение соединения 82.

К смеси соединения 82-3 (900 мг, 1,48 ммоль), DIEA (573 мг, 4,44 ммоль) и AcOH (177 мг, 2,96 ммоль) в 15 мл DCM добавляли BOP (1,25 г, 2,96 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. TLC показала завершение реакции. Реакционную смесь промывали водой и водный слой экстрагировали 50 мл DCM. Объединенный органический раствор промывали 50 мл рассола, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали 3-5% MeOH в DCM) с получением соединения 82 в виде твердого вещества (475 мг, выход 49%). ESI-MS m/z : 651.45 (M+H).

Пример 8. Анализ флуоресцентной поляризации.

Этот пример иллюстрирует анализ, эффективный для мониторинга связывания MLL с менином. Эксперименты конкурентной флуоресцентной поляризации (FP) проводят для определения эффективности, с которой соединение ингибирует взаимодействие менин-MLL, сообщаются как значение IC_{50} . Меченный флуоресцентным пептидом, содержащий мотив связывания с высокой аффинностью к менину, обнаруженный в MLL, получают в соответствии с Yokoama 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 считываемого показателя для определения IC_{50} .

В табл. 2 показаны биологические активности выбранных соединений в анализе флуоресцентной поляризации. Номера соединений соответствуют номерам и структурам, представленным в табл. 1 и примерах 1-7.

Таблица 2

	Менее чем 50 нМ (++++)	От 50 нМ до менее чем 250 нМ (+++)	От 250 нМ до 1000 нМ (++)	Более чем 1000 нМ (+)
Менин MLL 4-43 IC₅₀ (нМ)	7, 15, 17, 35, 37, 39, 40, 41, 48, 54, 56, 57, 58, 59, 62, 64, 65, 70, 71, 76, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86	1, 2, 3, 8, 9, 10, 13, 16, 18, 29, 30, 32, 34, 36, 38, 42, 43, 55, 60, 63, 66, 67, 68, 72, 73, 75	4, 5, 6, 11, 14, 31, 33, 61, 69, 74, 77, 78	12, 20, 49

Пример 9. Анализ гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF).

Анализ гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) используют в качестве вторичного анализа для подтверждения результатов анализа FP. В некоторых вариантах осуществления анализ HTRF является основным анализом, а анализ FP используют в качестве вторичного анализа для подтверждения результатов. HTRF основан на безызлучательном переносе энергии долгоживущей эмиссии из донора криптоата Европия (Eu³⁺-криптит) в акцептор аллофикоцианин (XL665) в сочетании с детектированием с разрешением по времени. Eu³⁺-криптит конъюгируется с мышинным моноклональным антителом против 6His (которое связывается с His-менин) а акцептор XL665 конъюгируется со стрептавидином (который связывается с биотинилированным пептидом MLL). Когда эти два флуорофора сводятся 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 10. Анализ взаимодействия менина.

Подготовка образца: 2,5 мкл 100 мкМ соединения добавляли к 47,5 мкл 526 нМ менина в PBS (5 мкМ соединения 500 нМ менина в 5% DMSO конечной концентрации). Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение различных периодов времени и гасили 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. Состав подвижной фазы: буфер А (95:5 вода:ацетонитрил, 0,1% FA) и буфер В (ацетонитрил, 0,1% FA). Градиентное элюирование использовали с начальной подвижной фазой 85:15 (буфер А:В), и скорость 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 отбора проб использовали клапан переборки после колонки, задействуемый для направления солей из свободного объема в отходах. Между каждым инжектированием образца использовали холостую пробу буфера А. Использовали промывку иглы 1:1 ацетонитрил:вода с 0,1% FA. В источнике ионизации электрораспылением (ESI) использовали капиллярную температуру 300°C, 40 единиц расхода защитного газа, 20 единиц расхода вспомогательного газа, 3 единицы расхода продувочного газа, напряжение распылителя 3,5 кВ, трубчатую линзу на 120 В. Сбор данных: сбор данных выполняли в режиме полного сканирования положительных ионов 550-1500 Да, 10 микросканов, максимальное время ионизации 200 мс. Анализ данных: масс-спектры белка получали в виде данных XCalibur. Лучшие сканы были суммированы с помощью XCalibur Qual Browser. Спектры отображали с помощью списка "View/Spectrum List" с опцией Display для отображения всех пиков. Меню Edit/Copy использовали для копирования масс-спектра в буфер обмена ПК. Спектр в буфере обмена ПК вставляли в Excel. Первые два столбца (m/z и Интенсивность) были сохранены, а третий столбец (Relative) удален. Остальные два столбца затем сохраняли из Excel в виде файла с разделителями табуляции (m/z и интенсивность) в виде filename.txt. Затем использовали программу 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 использовали 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 11. Анализ пролиферации клеток.

Способность соединения согласно настоящему изобретению ингибировать рост клеток, таких как клетки лейкоза человека, лейкемия человека, VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, RS4;11, SEM, bone marrow cells (BMCs), MLL-AF9, MLL-AF4, MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AF1p, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, REN, U937, K562, KG-1, HL-60 и NB4, тестировали с использованием анализа жизнеспособности, такого как Promega CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viabil-

ity Assay (Promega Technical Bulletin, 2015, "CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay": 1-15, включенный в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме). Клетки высевали при соответствующих концентрациях, например около 1×10^5 - 2×10^5 клеток на лунку в 96-луночном планшете. Соединение согласно настоящему изобретению добавляли в концентрации вплоть до около 2 мкМ с использованием восьми 2-кратных серийных разведений для каждого соединения. Клетки инкубировали при 37°C в течение определенного периода времени, например 72 ч, затем подсчитывали клетки в контрольных лунках. Среду меняли для восстановления количества жизнеспособных клеток до исходной концентрации, а соединения подавали повторно. Пролиферацию измеряли через 72 ч с использованием реагентов Promega CellTiter-Glo® в соответствии с инструкциями к набору.

Пример 12. Анализ RT-PCR нижележащих мишеней слитых белков MLL.

Влияние соединения согласно настоящему изобретению на экспрессию одной или более нижележащих мишеней слитых белков MLL оценивали с помощью RT-PCR. Клетки, такие как VCaP, LNCaP, 22RV1, DU145, LNCaP-AR, MV4;11, KOPN-8, ML-2, MOLM-13, RS4;11, SEM, клетки костного мозга (BMC), MLL-AF9, MLL-AF4, MLL-ENL, MLL-CBP, MLL-GAS7, MLL-AF1p, MLL-AF6, HM-2, E2A-HLF, REN, U937, K562, KG-1, HL-60 и NB4, обрабатывали эффективной концентрацией соединения, описанного в настоящей заявке, в течение примерно 7 дней или менее и затем общую РНК экстрагировали из клеток с использованием любого доступного набора, такого как RNeasy mini kit (QIAGEN) согласно инструкциям производителя. Общую РНК обратно транскрибировали с использованием набора High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems) и определение относительного количества релевантных транскриптов генов (например, Ноха9, DLX2 и Meis1) проводили с помощью PCR в реальном времени. Ожидается, что эффективное ингибирование взаимодействия менин-MLL приведет к понижающему регулированию нижележащих мишеней MLL, включая Ноха9, DLX2 и Meis1.

Пример 13. Фармакокинетические исследования на мышах.

Фармакокинетику ингибиторов менин-MLL определяли у самок мышей C57BL/6 после внутривенного (iv) дозирования 15 мг/кг и перорального дозирования (po) 30 мг/кг. Соединения растворяли в носителе, содержащем 25% (об./об.) DMSO, 25% (об./об.) PEG-400 и 50% (об./об.) PBS. Серийные образцы крови (50 мкл) собирали в течение 24 ч, центрифугировали при 15000 об/мин в течение 10 мин и сохраняли для анализа. Концентрации соединений в плазме определяли методом LC-MS/MS, разработанным и подтвержденным для данного исследования. Метод LC-MS/MS состоит из системы Agilent 1200 HPLC, и хроматографическое разделение исследуемого 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 рассчитывали с помощью бескомпарментных методов с использованием WinNonlin® version 3.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA).

Пример 14. Исследование эффективности на ксенотрансплантантной модели опухоли на мышах.

Для исследования эффективности *in vivo* в соответствии с руководящими принципами, утвержденными IACUC, использовали иммунодефицитных мышей, таких как 8-10-недельные самки бестимусных (nu/nu) мышей. Лейкозные клетки, такие как лейкозные клетки VM4-11 человека, доступные от ATCC, имплантировали подкожно через иглу самкам бестимусных мышей (5×10^6 клеток/мышь). Когда опухоль у мыши 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). Животных лечили соединением согласно настоящему изобретению посредством перорального введения через желудочный зонд или внутривенной инъекции с соответствующими количествами и частотой, которые могут быть определены специалистом без чрезмерного экспериментирования. Объем подкожной опухоли у бестимусных мышей и массу тела мышей измеряли два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитывали путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калиперов ($V = (\text{длина} \times \text{ширина}^2) / 2$). Процент ингибирования роста опухоли (% TGI = $1 - [\text{изменение объема опухоли в группе лечения} / \text{изменение объема опухоли в контрольной группе}] * 100$) использовали для оценки противоопухолевой эффективности. Статистическую значимость оценивали с использованием одностороннего двухвыборочного t-критерия. $P < 0,05$ считается статистически значимым.

Пример 15. Исследование эффективности на ксенотрансплантантной модели опухоли предстательной железы.

Для исследования эффективности *in vivo* в соответствии с рекомендациями, одобренными IACUC, использовали иммунодефицитных мышей, таких как 4-6-недельные самцы CB17 мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). Родительские клетки рака предстательной железы, такие как клетки VCaP или LNCaP-AR, имплантировали подкожно самцам мышей CB.17.SCID ($3-4 \times 10^6$ клеток в 50% Matrigel). Когда опухоль достигала ощутимого размера приблизительно 80 мм³, несущих опухоль мышей случайным образом распределяли в группу контроля с носителем или в группу лечения (6 или более животных на группу). Животных лечили соединением согласно настоящему изобретению путем

внутрибрюшинной инъекции с соответствующими количеством и частотой, которые могут быть определены специалистом в данной области техники без чрезмерного экспериментирования. В одном примере мышей ежедневно лечили 40 мг/кг соединения согласно настоящему изобретению путем внутрибрюшинной инъекции в течение двух недель, затем 5 дней в неделю. Объем подкожной опухоли и массу тела мышей измеряли два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитывали путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калиперов ($V=(\text{длина}\times\text{ширина}^2)/2$).

Пример 16. Исследование эффективности на ксенотрансплантантной модели кастрационно-резистентной опухоли предстательной железы (VCaP).

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

Пример 17. Исследование эффективности в ксенотрансплантантной модели кастрационно-резистентной опухоли предстательной железы (LNCaP-AR).

Для исследования эффективности *in vivo* в соответствии с рекомендациями, одобренными IACUC, использовали иммунодефицитных мышей, таких как 4-6-недельные самцы CB17 мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). Мышей CB.17 SCID хирургически кастрировали и оставляли для восстановления в течение 2-3 недель перед имплантацией родительских клеток рака предстательной железы, таких как клетки LNCaP-AR, подкожно в ($3-4\times 10^6$ клеток с 50% Matrigel).). Когда опухоль достигала размера приблизительно $80-100\text{ мм}^3$, мышей, несущих опухоль, случайным образом распределяли в группу контроля с носителем или в группу лечения соединения (6 или более животных на группу). Животных лечили соединением согласно настоящему изобретению путем внутрибрюшинной инъекции с соответствующим количеством и частотой, которые могут быть определены специалистом в данной области без чрезмерного экспериментирования. В одном примере мышей ежедневно лечили 60 мг/кг соединения согласно настоящему изобретению путем внутрибрюшинной инъекции в течение 27 дней. Объем подкожной опухоли и массу тела мышей измеряли два раза в неделю. Объемы опухолей рассчитывали путем измерения двух перпендикулярных диаметров с помощью калипера ($V=(\text{длина}\times\text{ширина}^2)/2$).

Пример 18. Анализ клеточного теплового сдвига (CETSA). Для экспериментов CETSA на клеточном лизате культивируемые клетки из клеточных линий (например, HEK293, образцы костного мозга) собирали и промывали PBS. Клетки разводили в киназном буфере (KB) (25 mM Трис(гидроксиметил)аминометан гидрохлорид (Трис-HCl, pH 7,5), 5 mM бета-глицерофосфат, 2 mM диотреитол (DTT), 0,1 mM оксид ванадия-натрия, 10 mM хлорид магния) или в забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS) (10 mM фосфатный буфер (pH 7,4), 2,7 mM хлорид калия и 137 mM хлорид натрия). Все буферы дополняли полной смесью ингибиторов протеаз. Клеточные суспензии трижды замораживали-оттаивали с использованием жидкого азота. Растворимую фракцию (лизат) отделяли от клеточного дебриса путем центрифугирования при $20000\times g$ в течение 20 мин при 4°C . Клеточные лизаты разбавляли соответствующим буфером и делили на две аликвоты, причем одну аликвоту обрабатывали лекарственным средством, а другую аликвоту обрабатывали разбавителем ингибитора (контроль). После 10-30-минутной инкубации при комнатной температуре соответствующие лизаты разделяли на меньшие (50 мкл) аликвоты и нагревали индивидуально при разных температурах в течение 3 мин с последующим охлаждением в течение 3 мин при комнатной температуре. Соответствующие температуры определяли в предварительных экспериментах CETSA. Нагретые лизаты центрифугировали при $20000\times g$ в течение 20 мин при 4°C для отделения растворимых фракций от осадков. Супернатанты переносили в новые микропробирки и анализировали электрофорезом в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (SDS-PAGE)) с последующим Вестерн-Блоттинг анализом.

Для экспериментов с интактными клетками обработанные лекарственным средством клетки из описанных выше экспериментов *in vitro* нагревали, как описано ранее, с последующим добавлением KB (30 мкл) и лизировали с использованием 2 циклов замораживания-оттаивания жидким азотом. Растворимые фракции выделяли и анализировали Вестерн-Блоттингом.

Для экспериментов *in vivo* на мышях использовали лизаты замороженных тканей. Замороженные

органы (например, печень или почку) оттаивали на льду и кратковременно промывали PBS. Органы гомогенизировали в холодном PBS с использованием тканевых шлифовальных машин, а затем применяли 3 цикла замораживания-оттаивания с использованием жидкого азота. Клеточные лизаты отделяли от клеточного дебриса и липидов. Клеточные лизаты разбавляли PBS, содержащим ингибиторы протеазы, разделяли на аликвоты по 50 мкл и нагревали при разных температурах. Растворимые фракции выделяли и анализировали Вестерн-Блоттингом.

Ожидается, что аликвоты, обработанные одним или более соединениями, раскрытыми в настоящем документе, проявляют повышенную термостабилизацию менина по сравнению с контрольными аликвотами.

Пример 19. SETSA-подобные дот-блоттинг-эксперименты на очищенных белках. Очищенный белок (0,5 мкг) добавляли в лунки планшета для PCR и доводили объем до 50 мкл путем добавления буферных или клеточных лизатов и лигандов в зависимости от экспериментальной модели. Образцы нагревали в течение заданных времени и температуры в термоциклере. После нагревания образцы немедленно центрифугировали в течение 15 мин при 3000×g и фильтровали с использованием 0,65 мкм 96-луночного фильтровального планшета Multiscreen HTS. 3 мкл каждого фильтра блотировали на нитроцеллюлозной мембране. Первичное антитело и вторичный конъюгат использовали для иммуноблоттинга. Все мембраны блокировали с помощью блокирующего буфера; стандартный перенос и протоколы вестерн-блоттинга, рекомендованные производителями. Все антитела разбавляли блокирующим буфером. Разрабатывали дот-блоттинг. Интенсивности хемилюминесценции детектировали и визуализировали. Изображения с четкими дот-блоттингами обрабатывали. Фоновый рисунок вычитали, а интенсивности вычисляли количественно. Графики строили и подгоняли с использованием сигмоидальной кривой доза-ответ (переменный крутизна).

Пример 20. Анализы пролиферации клеток.

Способность соединения согласно настоящему изобретению ингибировать рост клеток тестировали в линиях клеток лейкоза MLL (например, MV4;11), используя анализ пролиферации клеток МТТ (ATCC® 30-1010K). Одно или более соединений, описанных в настоящем документе, например соединение, представленное в табл. 2, имеющее значение IC_{50} менее 1 мкМ, предпочтительно 50 нМ или меньше (показатель, отражающий способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренный в соответствии с примером 8), ингибировали пролиферацию клеток MV4;11. Клетки высевали в количестве около 1×10^5 клеток на лунку в 96-луночном планшете. Соединение согласно настоящему изобретению добавляли при концентрации вплоть до около 2 мкМ при помощи семи 2-кратных серийных разведений для каждого соединения. Клетки инкубировали при 37°C в течение 72 ч, затем клетки в контрольных лунках подсчитывали. Среду заменяли для восстановления числа жизнеспособных клеток до исходной концентрации и повторно вносили соединения. Пролиферацию измеряли через 96 ч с использованием реагентов МТТ в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к набору. Значение GI_{50} соединения согласно настоящему изобретению, такого как соединение А на фиг. 4, составило 40 нМ в клетках MV4;11, измеренное в анализе пролиферации клеток МТТ. Используемое в примерах и фигурах в настоящем документе соединение А относится к соединению 3 из табл. 1. Используемое в примерах значение GI_{50} соединения представляет собой концентрацию соединения, требуемую для 50% максимального ингибирования пролиферации клеток.

Пример 21. Исследование эффективности в ксенотрансплантной модели опухоли.

Одно или более соединений, раскрытых в настоящем документе, например соединение, представленное в табл. 2, имеющее значение IC_{50} менее 1 мкМ, предпочтительно 50 нМ или меньше (показатель, отражающий способность соединения разрушать взаимодействие менин-MLL, измеренный в соответствии с примером 8), обеспечивают подавление роста опухоли MV4;11 (лейкоз человека) в ксенотрансплантной мышинной модели. Иммунокомпрометированных бестимусных (nu/nu) мышинных самок в возрасте 8-10-недель использовали для исследований эффективности *in vivo* в соответствии с руководствами IACUC. Клетки лейкоза человека MV4;11, доступные от ATCC, имплантировали подкожно мышинным бестимусным самкам (5×10^6 клеток/мышь). После достижения размера опухоли приблизительно 150-250 мм³, несущих опухоль мышей распределяли случайным образом в группу, получающую контрольный носитель, или группу для лечения соединением (8 мышей на группу). Мышам в лечебной группе вводили соединение согласно настоящему изобретению через желудочный зонд (150 мг/кг, два раза в день). 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. 2, имеет значение IC_{50} , равное 50 нМ или меньше (показатель, отражающий способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренный в соответствии с примером 8), отмеченное соединение А на фигуре, ингибировало рост опухоли и индуцировало регрессию опухоли по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель, дозозависимым образом. Как показано на фиг. 5, соединение, представленное в табл. 2, имеющее значение IC_{50} , равное 50 нМ или меньше (показатель, отражающий способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренное в соответствии с примером 8), отмеченное соединение В на фигуре, ингибировало рост

опухоли и индуцировало регрессию опухоли по отношению к контрольной группой, получавшей носитель, дозозависимым образом. Используемое в примерах и на фигурах соединение В относится к соединению 82 в табл. 1.

Пример 22. Исследование эффективности в ксенотрансплантатной мышинной модели лейкоза MLL.

Одно или более соединений, раскрытых в настоящем документе, например соединение, представленное в табл. 2, имеющее значение IC_{50} менее 1 мкМ, предпочтительно 50 нМ или меньше (показатель, отражающий способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренный в соответствии с примером 8), обеспечивают супрессию роста опухоли MV4;11 в мышинной ксенотрансплантатной модели лейкоза MLL. Иммунокомпромизированных мышинных самок NSG в возрасте 8-10 недель использовали для *in vivo* исследований эффективности в соответствии с рекомендациями IACUC. Экспрессирующие люциферазу человеческие лейкозные клетки MV4;11 (MV4;11-luc) прививали внутривенно посредством инъекции в хвостовую вену (1×10^7 клеток/животное). Когда средняя люминесценция клеток достигала приблизительно $1,5 \times 10^6$, несущих опухоль мышей случайным образом распределяли в группу, получающую носитель-контроль, или в группу для лечения соединением (5 животных на группу). Животным в лечебной группе лечения вводили другое соединение согласно настоящему изобретению путем перорального введения через желудочный зонд при выбранных уровнях дозы. Массу тела измеряли ежедневно, а среднюю люминесценцию измеряли через 6 дней после начала лечения соединением или носителем.

Животных умерщвляют на 7 день лечения и собирали образцы костного мозга и готовили для анализа экспрессии генов. Уровни экспрессии генов-мишеней слитого белка MLL HOXA9, DLX2 и MEIS1 измеряли с помощью qRT-PCR и представляли в виде кратных изменений, нормализованных к экспрессии GAPDH.

Пример 23. Исследование выживаемости в ксенотрансплантатной мышинной модели MLL лейкоза.

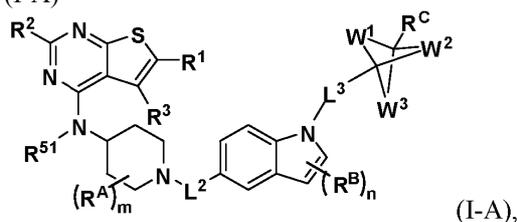
Для исследований выживаемости в ксенотрансплантатных моделях MV4; 11 мышинным самкам NSG в возрасте 6-8-недель внутривенно вводили 1×10^7 клеток MV4;11, экспрессирующих люциферазу, содержащие транслокацию MLL-AF4. На 12-й день после трансплантации обработку начинали соединением, раскрытым в настоящем документе, например соединением, представленным в табл. 2, имеющим значение IC_{50} менее 1 мкМ, предпочтительно 50 нМ или меньше (показатель, отражающий способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренный в соответствии с примером 8), 120 мг/кг, два раза в день, *p.o.*, или носителем (20% 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин с 5% кремофора), и продолжали в течение 22 последовательных дней.

Для исследований выживаемости в ксенотрансплантационной модели ксенотрансплантата MOLM13, мышинным самкам NSG в возрасте 6-8-недель внутривенно вводили $0,5 \times 10^6$ клеток MOLM13, несущих транслокацию MLL-AF9. На 4-й день после трансплантации лечение начинали соединением, раскрытым в настоящем документе, например соединением, представленным в табл. 2, имеющим значение IC_{50} менее 1 мкМ, предпочтительно 50 нМ или меньше (показатель, отражающий способность соединения нарушать взаимодействие менин-MLL, измеренный в соответствии с примером 8), 75 мг/кг, два раза в день, *p.o.*, или носителем (20% 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин с 5% кремофором), и продолжали в течение 16 последовательных дней у мышей, обработанных соединением, или до развития конечной стадии лейкоза у мышей, получавших носитель.

Хотя предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в настоящем документе, для специалистов в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Специалистами в данной области техники могут быть внесены многочисленные вариации, изменения и замены без отступления от изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантов осуществления изобретения, описанных здесь, могут быть использованы при осуществлении изобретения. Предполагается, что следующая далее формула изобретения определяет объем изобретения и что способы и структуры, входящие в объем этих притязаний и их эквивалентов, также охватываются.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I-A)



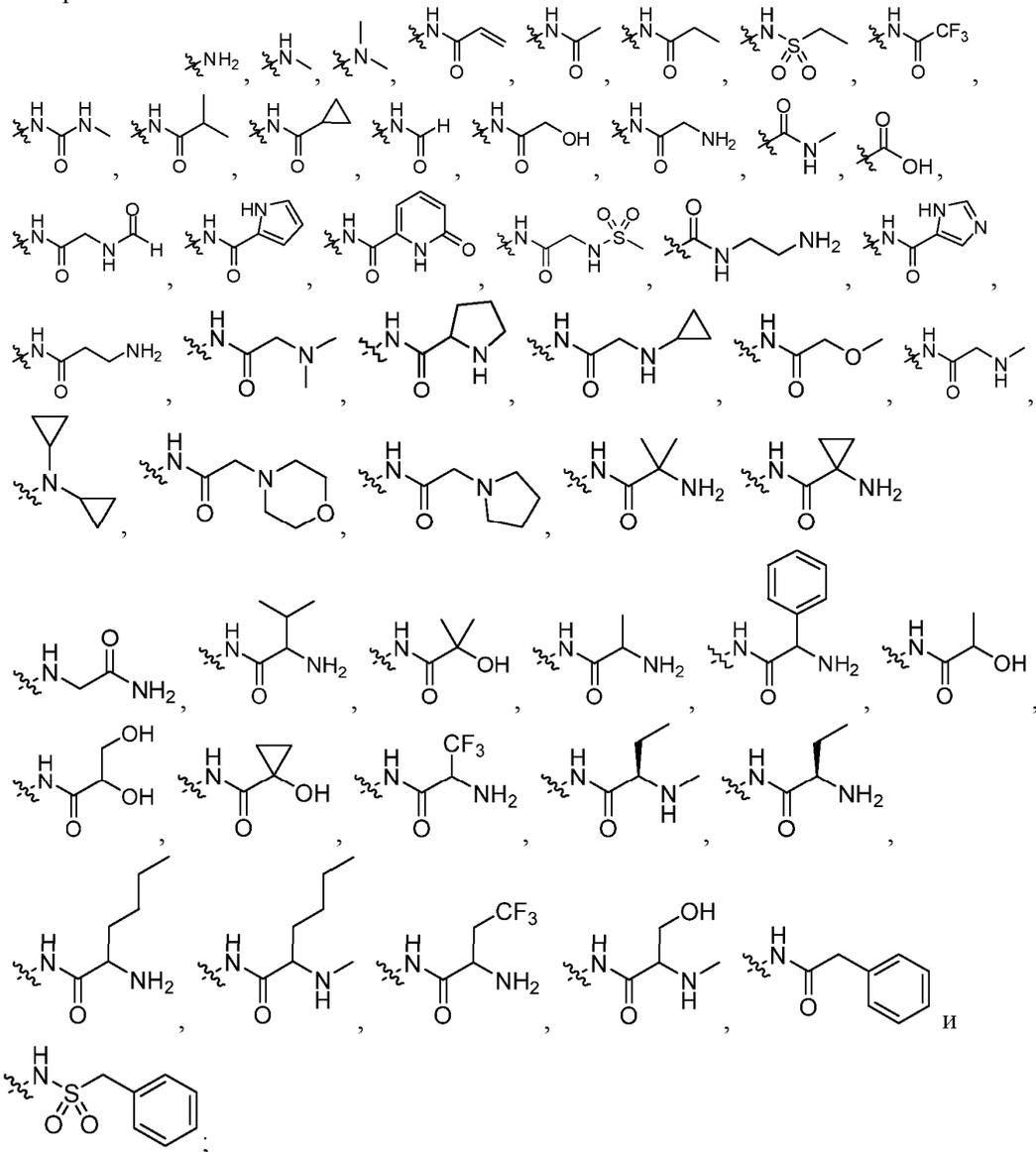
или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 представляет собой C_{1-3} галоалкил;

R^2 представляет собой водород, $-CH_3$, $-NH_2$ или $-NHCH_3$;

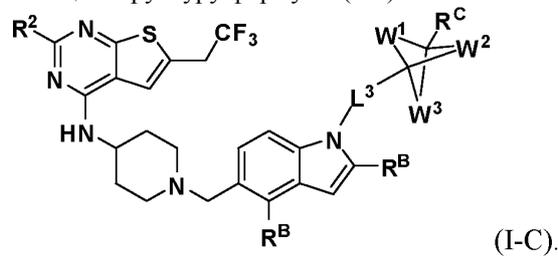
R^3 представляет собой водород;

каждый из R^A и R^B независимо выбран из $-OH$, $-CN$ и $-CH_3$;
 R^C выбран из

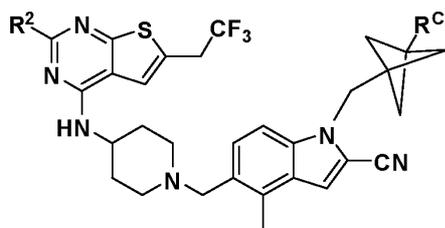


L^2 и L^3 каждый независимо выбраны из C_{1-4} -алкилена;
каждый из m и n независимо представляет собой целое число от 0 до 3;
 W^1 , W^2 и W^3 каждый независимо выбраны из C_{1-4} -алкилена; и
 R^{51} представляет собой водород.

2. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (I-C)

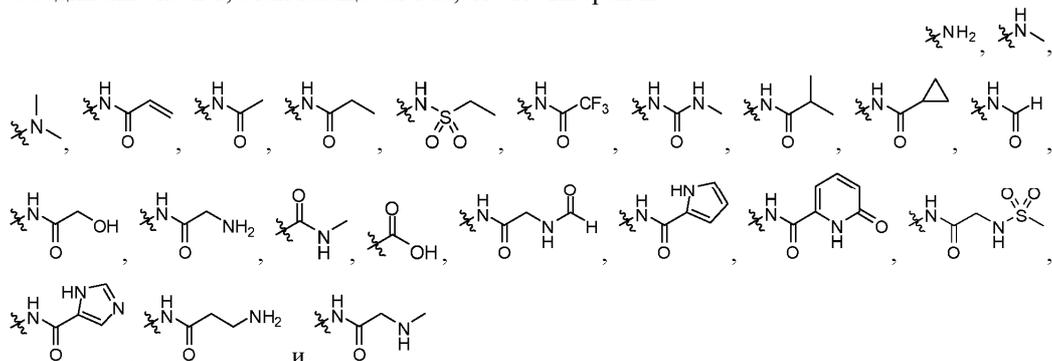


3. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы (I-E)

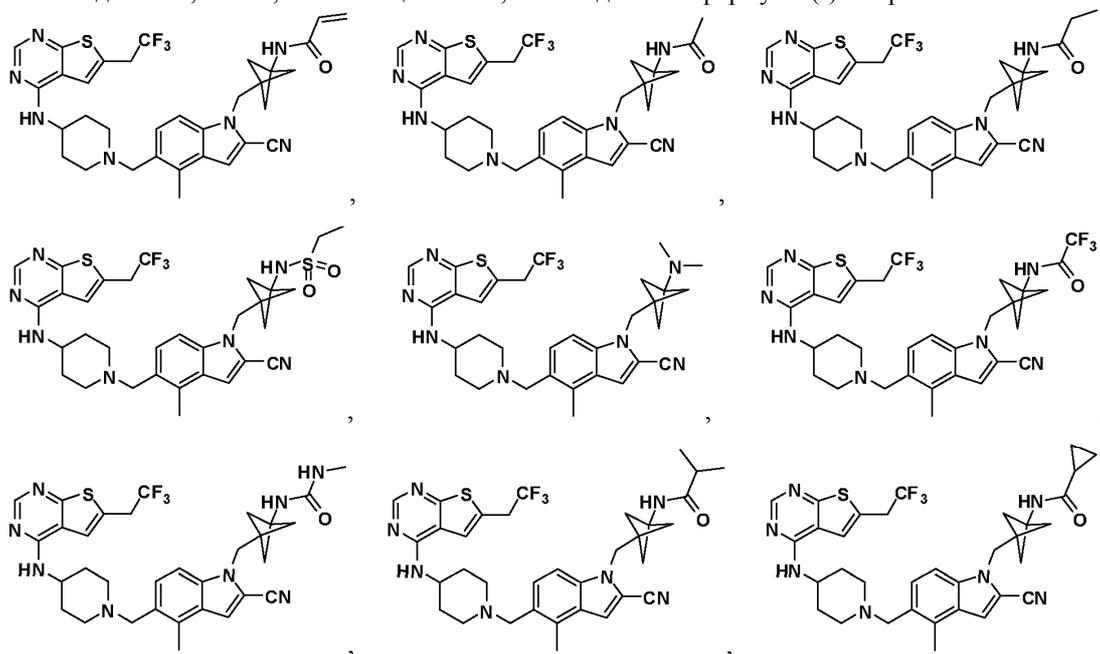


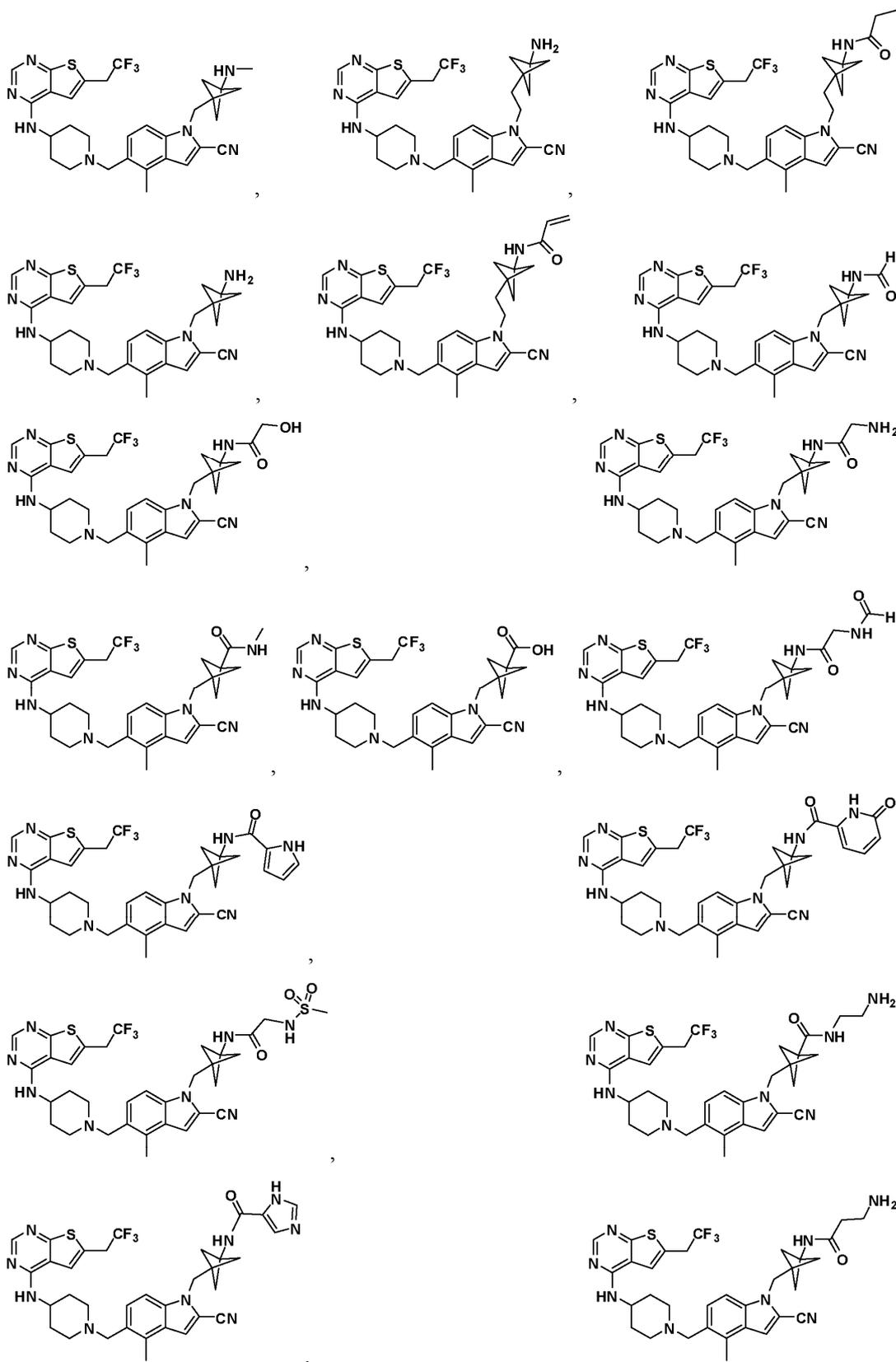
(I-E).

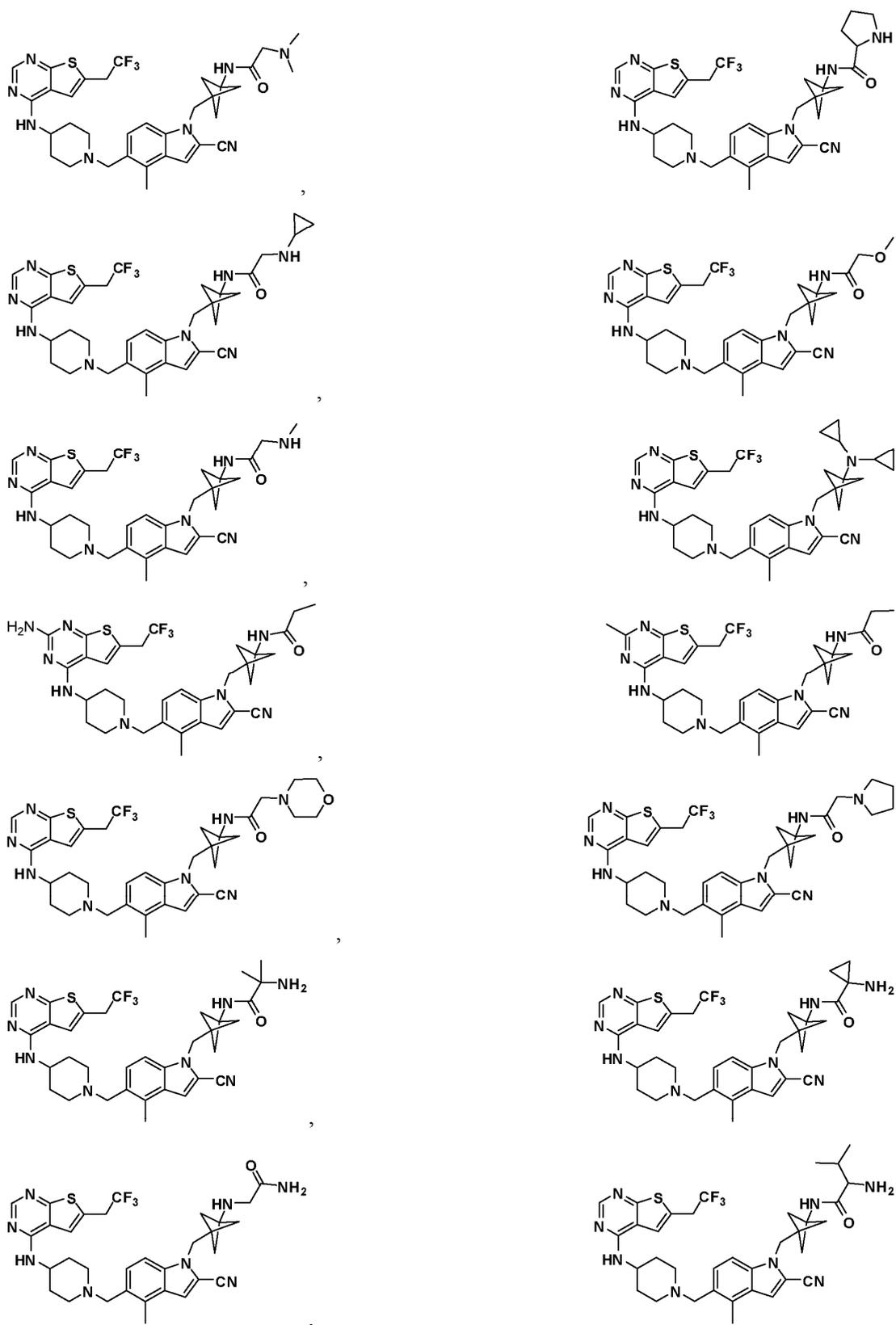
4. Соединение по п.1, в котором каждый из W^1 , W^2 и W^3 представляет собой C_1 -алкилен.
 5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^C выбран из

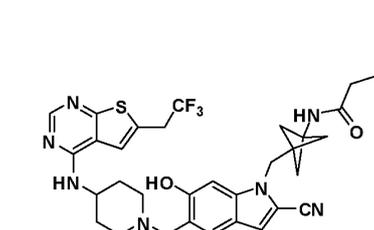
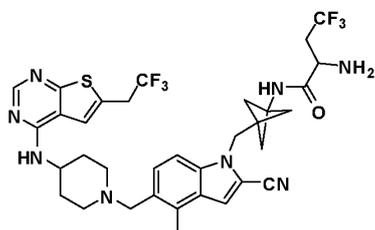
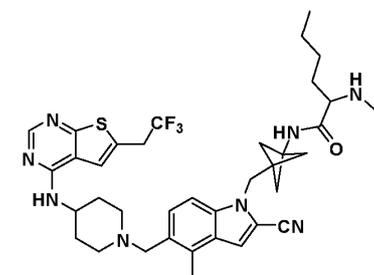
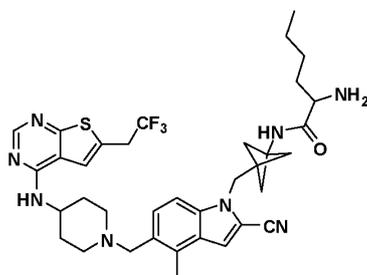
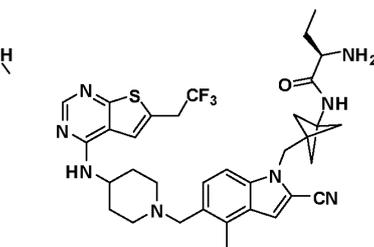
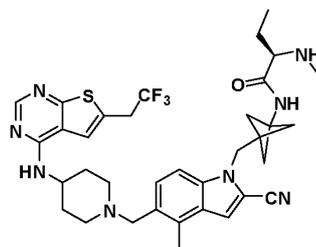
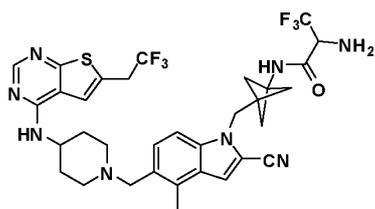
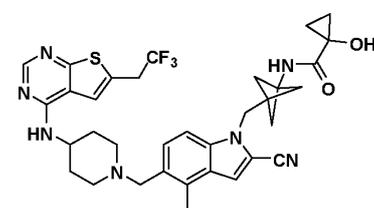
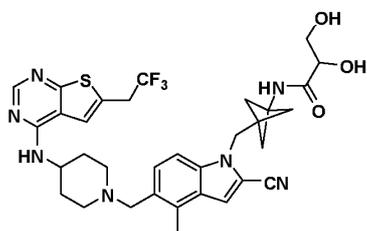
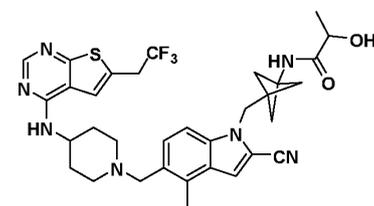
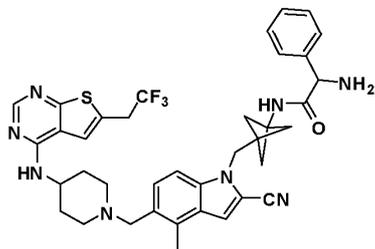
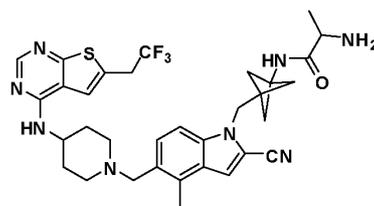
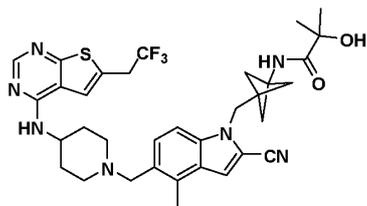


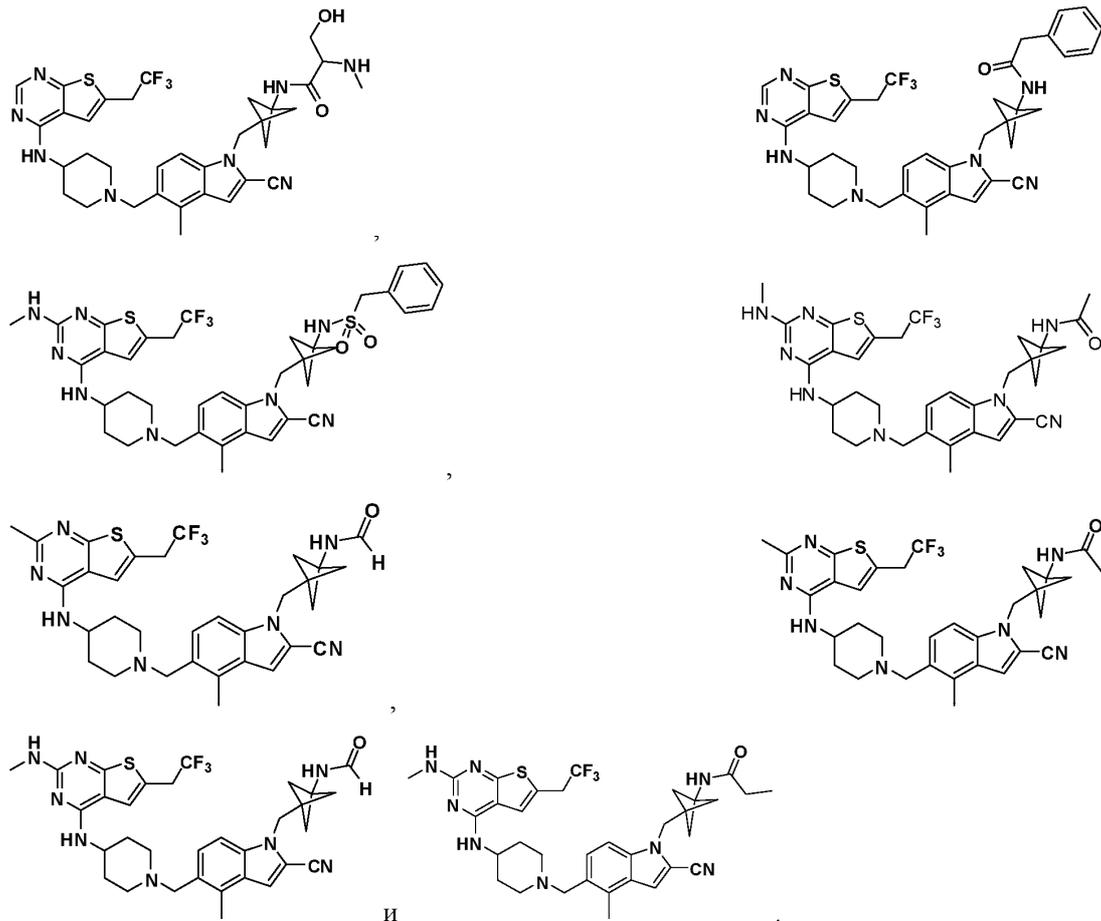
6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R^1 представляет собой $-CH_2CF_3$.
 7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что m равен 0.
 8. Соединение по п.1, отличающееся тем, что n представляет собой целое число от 1 до 3.
 9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что L^2 представляет собой C_{1-2} -алкилен.
 10. Соединение по п.1, отличающееся тем, что L^2 представляет собой $-CH_2$.
 11. Соединение по п.1, отличающееся тем, что L^3 представляет собой C_{1-2} -алкилен.
 12. Соединение по п.1, отличающееся тем, что L^3 представляет собой $-CH_2-$.
 13. Соединение, по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) выбрано из











14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Способ ингибирования взаимодействия менина с одним или более из MLL1, MLL2, слитого белка MLL и MLL с частичной тандемной дупликацией, включающий приведение в контакт менина с эффективным количеством соединения по любому из пп.1-13.

16. Способ лечения гематологической или солидной злокачественной опухоли у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-13 или фармацевтической композиции по п.14.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что гематологическая или солидная злокачественная опухоль выбрана из лейкоза, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака печени и опухоли головного мозга.

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

```

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLLFAAELGEEFVLLSLVIGFVENFLAVNVRV IPTNVPE
LTFQPSPAEPDFPGGLTYPPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVS SRELVKK
VSDVINNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGWSFVGTKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHL
ALSEDHAWVVFPGNQEQTAEVTTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRAME
VAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLMLLLYDLGHLERYPMALGNLADLELELEPTPGR
PDPLTLYHKGIASAKTYRDEHTIYPMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNVCR
EDEEITYKEFFEVEVANDVLPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFANLLR
FYDGIKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPEWGEEA
REGRRRGPRRESKPEEPPFPKPFALDRKGLGTGQGA VSGPPRKP PGTVAGTARGPEGGSTA
QVPAPTASPPPEGPVLTFPQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKQLTAQSQVQMKRQKVSTP
SDYTLSPFKRQRKGL

```

Фиг. 1

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

```
MGLKAAQKTLFFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLFVVEHFLAVNVRVIPTNVPE
LTFQPSAPDPPGGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHLALSED
HAWVVEGPNGEQTAEVTVHNGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKMVEAFMV
CAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLELELEPTPGRPDPLT
LYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNVCREDEEI
YKEFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPEEQSQGTQSQGSALQDFECFAHLLRFYDGI
CKWEEGSPTFVLHVGMATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPEWGEAEAREGR
RGRPRRESKPEEPPPPKPPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPFGTVAGTARGPEGGSTAQVPAP
TASPPPEGPVLTFAQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKQLTAQSQVQMKKQKVSTPQDYTL
SFLKRQRKGL
```

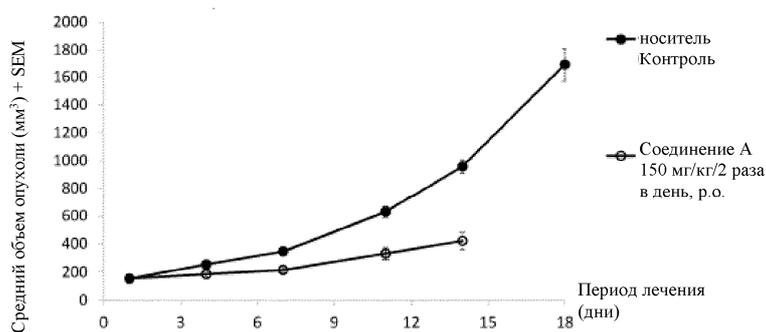
Фиг. 2

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

```
MGLKAAQKTLFFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLFVVEHFLAVNVRVIPTNVPE
LTFQPSAPDPPGGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVAVGACQALGLRDVHLALSED
HAWVVEGPNGEQTAEVTVHNGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKMVEAFMV
CAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLELELEPTPGRPDPLT
LYHKGIASAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNVCREDEEI
YKEFFEVANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPEEQSQGTQSQGSALQDFECFAHLLRFYDGI
CKWEEGSPTFVLHVGMATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEPEWGEAEAREGR
RGRPRRESKPEEPPPPKPPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPFGTVAGTARGPEGGSTAQVPAP
TASPPPEGPVLTFAQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKQLTAQSQVQMKKQKVSTPQDYTL
SFLKRQRKGL
```

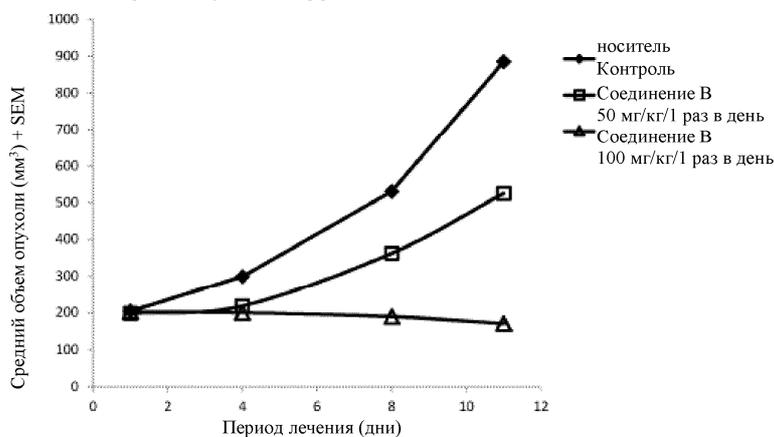
Фиг. 3

Эффективность в модели MV4;11 sc.



Фиг. 4

Противоопухолевая эффективность в модели MV4;11



Фиг. 5



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2